ISSN 0367-3014



издается с 1952 года

# ФАРМАЦИЯ

научно-практический журнал

www.rusvrach.ru

FARMATSIYA

## VIII ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ СТУДЕНТОВ И АСПИРАНТОВ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»

# СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ КОНФЕРЕНЦИИ «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»

**23–24 апреля 2018 г.**

СПЕЦИАЛЬНЫЙ ВЫПУСК

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
**«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**VIII ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
СТУДЕНТОВ И АСПИРАНТОВ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
«МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»**

# СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ КОНФЕРЕНЦИИ

# «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»

**23-24 АПРЕЛЯ 2018 ГОДА**

**УДК 615.15+661.12**
**С11**

**С11** **Сборник материалов** VIII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 23-24 апреля 2018 г. – СПб.: Изд-во СПХФУ, 2018. – 966 с.

Сборник содержит статьи студентов, аспирантов, соискателей, стажеров-исследователей, молодых ученых ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России и других фармацевтических, медицинских и технических вузов Российской Федерации и ряда других государств, представленные на VIII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», 23-24 апреля 2018 г.

**УДК 615.15+661.12**

© Санкт-Петербургский государственный
химико-фармацевтический университет, 2018

## СОДЕРЖАНИЕ

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ПРИВЕТСТВИЯ . . . . . 4
СПОНСОРЫ И ПАРТНЕРЫ . . . . . 14
СТАТЬИ КОНФЕРЕНЦИИ . . . . . 15
ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ . . . . . 933
ОГЛАВЛЕНИЕ . . . . . 939

## CONTENTS

OFFICIAL GREETINGS . . . . . 4
SPONSORS AND PARTNERS . . . . . 14
CONFERENCE ARTICLE. . . . . 15
NOMINAL INDEX . . . . . 933
CONTENTS . . . . . 939





**Дорогие друзья!**

Мы рады приветствовать гостей и участников VIII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО». Участниками конференции являются студенты и аспиранты фармацевтических ВУЗов России и стран ЕвразЭС.

2 марта 2018 года, в преддверии 100-летнего юбилея, Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии был присвоен статус университета. Современный университет – это учебно-научно-практический комплекс, объединяющий широкий круг научных и практических дисциплин, активно развивающий предпринимательскую деятельность и международное сотрудничество.

Новый статус не мог не отразиться на формате проведения конференции. В рамках тематических секций запланированы презентации и мастер-классы ведущих российских и европейских фармацевтических компаний, на которых будущие специалисты смогут встретиться со своими потенциальными работодателями.

Научная тематика Конференции также претерпела изменения. В этом году на секционных заседаниях будут обсуждаться прорывные технологии в производстве биотехнологических активных фармацевтических субстанций, современные подходы к оценке качества и стандартизации лекарственных средств природного и синтетического происхождения, фармацевтическая космецевтика, профилактические и функциональные продукты, поиск решений по опережающему обеспечению кадрами сферы обращения лекарственных средств в условиях инновационной экономики и многие другие актуальные вопросы.

В рамках Конференции будет организован Международный Круглый стол, посвященный 100-летнему юбилею Университета Або Академия, финского партнера СПХФУ, с участием ученых из Финляндии, Германии, Республики Сербская, США, где будут обсуждены совместные международные научные проекты и перспективы работы Российско-Финского Life-Science Центра СПХФУ.

Конференция обещает стать уникальной платформой для демонстрации передовых разработок и достижений, направленных на выработку ключевых решений по эффективной реализации Стратегии развития фармацевтической и медицинской промышленности.

Надеюсь, что конференция внесет вклад в развитие научно-исследовательского и образовательного потенциала фармацевтической и биотехнологической отраслей.

Желаю новых научных открытий, интересных идей и достижения намеченных целей участникам и гостям VIII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО».

**Ректор ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава РФ** **профессор Наркевич И.А.**



**Дорогие друзья, будущие коллеги!**

Компания «Фармасинтез» уже второй год с удовольствием поддерживает Всероссийскую научную конференцию студентов и аспирантов «Молодая фармация – потенциал будущего» в Санкт-Петербурге. Конференция – это уникальная платформа для демонстрации передовых разработок и достижений по всему спектру фармацевтических и биотехнологических исследований. «Фармасинтез» с большим интересом следит за конференцией и присматривает новые кадры среди участников.

Компания «Фармасинтез» входит в тройку самых быстроразвивающихся российских фармацевтических компаний. Мы занимаемся разработкой и производством препаратов для лечения социально-значимых заболеваний. Все, что мы делаем – мы делаем с любовью.

Мы ценим, что Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Минздрава России готовит специалистов высокого уровня. Выпускники этого университета обладают не только профессиональными знаниями, ценными навыками, но и полны энтузиазма, у них всегда горит тот самый огонек в глазах, который так важен в карьере успешного фармацевта.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Минздрава России собирает лучших абитуриентов со всей страны, а компания «Фармасинтез» готова предоставить им рабочие места. Вся география наших предприятий доступна для выпускников университета – Санкт-Петербург, Тюменская и Иркутская области, Приморский край. Ждем молодых специалистов на наших предприятиях!

**Первый вице-президент ГК «Фармасинтез»** **Кейко А.В.**



**Уважаемые дамы и господа,**
**уважаемые участники и гости форума!**

Искренне рад приветствовать всех вас на VIII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»!

Конференция является одним из ключевых научных мероприятий фармацевтической отрасли и представляет собой уникальную площадку для демонстрации передовых разработок и достижений в сфере фармацевтических и биотехнологических исследований, которая в свою очередь способствует созданию открытого диалога между студентами, аспирантами, молодыми учёными, преподавателями вузов, НИИ, представителями бизнеса, что ежегодно позволяет эффективно организовывать профессиональную ориентацию студентов и выпускников, способствуя повышению конкурентоспособности отечественной фармацевтической отрасли.

Создание самых современных лекарственных препаратов невозможно без высококлассных специалистов, поэтому ЗАО «БИОКАД» с 2011 года является партнером Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета. Высокотехнологичные производственные и научно-исследовательские площадки компании являются приоритетными базами для практики студентов академии: студенты имеют возможность увидеть производство лекарственных препаратов в соответствии с мировыми стандартами, познакомиться подробно с уникальным оборудованием, а также получить опыт работы в сверхсовременных лабораториях. Более того, в лабораториях компании студенты выполняют свои научные работы, по которым впоследствии защищают дипломы. Подобная практика – прекрасная возможность, будучи ещё студентом, принять участие в работе над масштабными инновационными проектами по созданию и исследованию новых лекарственных препаратов международного уровня.

В 2012 году в Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете состоялось открытие Кафедры технологии рекомбинантных белков. Образовательная программа кафедры нацелена на подготовку нового поколения лидеров российской фармацевтической промышленности и на восполнение дефицита специалистов разных направлений в среде фармацевтических компаний..

Хочется выразить благодарность ректорату и преподавательскому составу академии за высокие профессиональные навыки и фундаментальные знания выпускников!

Желаю Вам плодотворного общения, новых успехов и, конечно, крепкого здоровья!

**Генеральный директор ЗАО «БИОКАД»** **Морозов Д.В.**




**Дорогие друзья и будущие коллеги!**

Современная фармакология, как и многие другие отрасли мировой экономики, стоит на пороге новой эры. Непрерывное развитие передовых технологий, новые научные открытия позволяют нашим коллегам-фармацевтам еще на шаг ближе подойти к открытию новых действенных лекарств от многих заболеваний. При этом появление новых технологий непременно влечет за собой потребность в самых высоко квалифицированных кадрах. Чтобы поспевать за прогрессом, нужны люди, смело смотрящие вперед, не боящиеся экспериментировать и способные творчески подходить к научному поиску. Именно поэтому фармацевтические компании с таким удовольствием принимают участие в научных конференциях студентов и молодых ученых. Вместе с вами в науку всегда приходят свежие идеи и альтернативные подходы, зачастую являющиеся ключом к крупным прорывам.

Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов «Молодая фармация – потенциал будущего» проходит в Санкт-Петербурге седьмой раз, что само по себе говорит о том, что эта площадка зарекомендовала себя в качестве места встречи всех заинтересованных сторон – работодателей, представителей науки, потенциальных новых отраслевых специалистов. Для компании «Р-Фарм» большая честь принять участие в этой конференции. Мы искренне надеемся, что в будущем кто-то из представителей молодого поколения, присутствующих здесь сегодня, найдет свое место и в нашем коллективе. Мы многое можем предложить нашим потенциальным сотрудникам, потому как связываем свое развитие с инновациями в разработке и производстве современных лекарственных препаратов, готовы учить потенциальных сотрудников и учиться самим. Мы уже выстроили собственную мощную производственную базу, соответствующую самым строгим международным стандартам. Мы внедряем новейшие технологические решения, развиваем собственную научно-исследовательскую базу в тесном сотрудничестве с исследовательскими центрами в США, Индии и Японии. Все это позволяет нам с каждым годом снижать долю дженериков в пользу собственных уникальных разработок: молекул, моноклональных антител и различных инновационных лекарственных форм.

От лица компании «Р-Фарм» хотел бы поблагодарить руководство Академии и организационный комитет конференции за то, что даете и работодателям, и студентам прекрасную возможность найти друг друга, познакомиться ближе с существующими возможностями и поделиться своими идеями.

Желаю удачи всем участникам конференции!

**Генеральный директор ГК «Р-Фарм»** **Василий Игнатьев**



**Уважаемые студенты, аспиранты и преподаватели**
**Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета!**

Компания «ВЕРОФАРМ» (группа Abbott) благодарит Вас за вновь предоставленную представителям нашей команды возможность участия во Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО».

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет – один из ключевых партнеров «ВЕРОФАРМ» и Abbott в области подготовки высококвалифицированных молодых специалистов. Мы плодотворно сотрудничаем с Академией в рамках программы профессионального развития для будущих специалистов фармотрасли «A2B: Академия для бизнеса» уже три года, а ежегодная конференция «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО» – наша платформа для обмена идеями и для демонстрации передовых разработок и достижений по всему спектру фармацевтических и биотехнологических исследований.

Я благодарна ректорату и преподавателям Университета за поддержку инициатив бизнеса и инновационные подходы в воспитании и развитии молодежи и от лица коллектива компании «ВЕРОФАРМ» (группа Abbott) желаю студентам и аспирантам Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета – участникам конференции «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО» – успехов в развитии научных и профессиональных знаний и навыков, вдохновения к труду.

Все наши инициативы, в том числе и конференция 2018 года, служат общей цели – подготовить квалифицированных специалистов, которые внесут вклад в развитие российской фармацевтической отрасли. Спасибо!

**Генеральный директор «ВЕРОФАРМ» (группа Abbott)** **Елена Бушберг**



**От идеи в голове к реализации**

Тот, кто сегодня генерирует идеи, возможно, завтра их реализует. Действие и успешный результат – главные движущие силы науки. В фармации они могут не только быть эффективными, но и влиять на ход будущего, изменять и продлевать жизнь людей. Поэтому очень рад традиции проведения конференции и неизменному интересу к ней со стороны молодых ученых. Дорогие участники, желаю вам возможностей, условий и благоприятного стечения обстоятельств для воплощения ваших задумок, применения своего таланта и желания внести вклад в развитие отечественной фарминдустрии. Ваш свежий взгляд, цепкий ум и находчивость необходимы для ее развития.

Тренируйте способности своего интеллекта, и вы увидите, что его возможности безграничны. Вы наше будущее!

**Генеральный директор ФК «ВЕРТЕКС»** **Георгий Побелянский**



**Уважаемые коллеги!**

Сегодня российская фармацевтическая отрасль – одна из самых динамично развивающихся. И, что особенно важно, тенденции последних лет показывают, что ее развитие происходит за счет внутренних ресурсов страны – мы развиваем высокие технологии, накапливаем собственные компетенции. Роль академической науки в этом развитии колоссальна! Именно молодые специалисты и ученые являются фундаментом и главным потенциалом для создания инновационной высокотехнологичной отрасли.

В настоящее время сформировался круг российских высокотехнологичных компаний, которые являются локомотивом развития отрасли. Они ставят перед собой и своими сотрудниками амбициозные цели и интересные задачи. Работая в таких компаниях, молодые специалисты имеют все возможности для раскрытия собственного потенциала и имеют реальные шансы внести свой вклад в развитие прикладной науки.

Конференция «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО» проводится уже в 7-й раз. Подобные мероприятия чрезвычайно важны, так как позволяют молодым ученым встретиться с коллегами и единомышленниками в целях обмена опытом, а также становятся площадками для общения выпускников ВУЗов с потенциальными работодателями.

ГЕРОФАРМ ежегодно поддерживает конференцию, и мы отмечаем, что из года в год уровень выпускников профильных ВУЗов растет. Ежегодно к нам на работу в компанию принимаются талантливые и перспективные молодые специалисты в области разработки и производства биотехнологических препаратов. И некоторые их них уже построили свою «историю успеха» с ГЕРОФАРМ.

Хочется пожелать всем участникам конференции удачи и успехов в нашем общем деле – развитии российской фармацевтики!

**Генеральный директор компании ГЕРОФАРМ** **Петр Родионов**



**Уважаемые участники Конференции!**

Деятельность группы «Новартис» имеет три основных направления: фармацевтическое, офтальмологическое и производство дженериков. Мы постоянно развиваем наш бизнес и создаем портфель продуктов, ориентированный на нужды пациентов и состоящий из широкого спектра продуктов и терапевтических решений, позволяющих решить актуальные задачи в сфере здравоохранения.

Качество, Открытость, Этичность, Новаторство и Сотрудничество – это основные ценности Группа компаний «Новартис», на которые мы ориентируемся, помогая людям лечить недуги и делать их жизни дольше и лучше.

Мы очень рады тому, что производственное подразделение Новартис Нева в Санкт-Петербурге является платформой для развития молодых талантов Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета. С 2017 года студенты активно проходят практику, принимают участие в летней программе стажировок, посещают образовательные мастер-классы на базе производства. Мы ценим их вклад, инвестируем в развитие потенциала и гордимся тем, что они становятся членами нашей команды!

**Генеральный директор ООО «Новартис Нева»** **Кристиан Кадерас**



**Уважаемые участники и гости конференции,**
**я рад вас приветствовать!**

ПОЛИСАН всегда с большим интересом принимает участие в конференции. Это уникальное мероприятие для профессиональной ориентации студентов и выпускников фармацевтической отрасли, знакомства потенциальных работодателей с будущими специалистами и их научными работами. Мы гордимся сотрудничеством с Санкт-Петербургским химико-фармацевтическим университетом и благодарны всему преподавательскому составу и ректорату за ценные практические навыки и фундаментальные знания у молодых специалистов.

В этом году перед ПОЛИСАНом стоят новые амбициозные планы: выход на новые рынки сбыта, запуск третьей очереди фармацевтического завода, строительство научно-технологического центра, в котором расположится новейшая лаборатория, оснащенная самым современным оборудованием для реализации новых проектов по разработке и внедрению в производство оригинальных отечественных лекарственных средств.

Сегодня ПОЛИСАН – современная, высокотехнологичная, преуспевающая фармацевтическая компания с мощной научной базой и собственным производством.

Наша команда постоянно растет, численность сотрудников фирмы насчитывает более 1300 человек. Сегодня, когда фармацевтическая отрасль сталкивается с дефицитом квалифицированных специалистов, важную роль играет наше сотрудничество с Санкт-Петербургским химико-фармацевтическим университетом и участие в подобных мероприятиях.

Желаю всем участникам конференции удачи и никогда не останавливаться на достигнутом.

Дерзайте, изобретайте, ищите и у вас всё получится!

**Генеральный директор ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»** **Борисов А.А.**



**Уважаемые друзья, коллеги!**

От имени ООО «Самсон-Мед» приветствую всех участников VIII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО».

Глядя на список участников, не могу не отметить, что с каждым годом растёт количество студентов, которые стремятся выйти за рамки обязательной образовательной программы и уже с младших курсов начинают проявлять интерес к научным исследованиям и разработкам. Думаю, что во многом в этом и состоит залог успеха российской фармацевтики.

Ещё одним залогом успешного развития отрасли считаю кооперацию молодых специалистов с технологическими компаниями, и предприятие Самсон-Мед вносит свой вклад в это, являясь на протяжении многих лет площадкой, на которой проходят учебно-технологическую и преддипломную практики студенты Санкт-Петербургского Химико-Фармацевтического Университета и Санкт-Петербургского Технологического Института (Технического Университета). Многие из выпускников после этого остаются работать в компании, а некоторые затем продолжают обучение в аспирантуре и, уже работая, пишут диссертации на базе предприятия.

Необходимо отметить, что наша отрасль в последние годы является одной из самых динамично развивающихся в стране, и потребность в молодых, инициативных, талантливых, высокообразованных людях здесь просто огромна. И я уверен, что все те, кто выступает сейчас с докладами в рамках данной конференции, уже совсем скоро смогут внести весомый вклад в развитие российской фармацевтической промышленности.

От всей души хочу пожелать всем участникам конференции успешных выступлений и высоких оценок проделанной работы. Я верю, что наши совместные усилия в конечном итоге позволят российской фармацевтике укрепить свои позиции на мировой арене.

**Директор ФПК «Самсон-Мед»** **Адлан Майрбекович Элиханов**

PHARMA SYNTEZ

# ФАРМАСИНТЕЗ

СОЗДАВАЯ ЛЕКАРСТВА, СОХРАНЯЕМ ЖИЗНИ




**1 место**

- по темпу роста среди фармацевтических компаний России
- по выпуску препаратов для лечения туберкулеза
- по выпуску АРВ-препаратов (ВИЧ)
- в ТОП-10 производителей по госпитальным закупкам среди Российских фармкомпаний за 2016 год

**5 место**

- в ТОП-10 по госпитальным закупкам среди всех фармпроизводителей за 2016 год

- Передовые технологии производства и управления
- Фармацевтическая система качества в соответствии со стандартами GMP
- Представительства во всех регионах России

Телефон для звонков по России **8 800 100 15 50** • WWW.PHARMASYNTEZ.COM




# A2B: АКАДЕМИЯ ДЛЯ БИЗНЕСА

Уникальная программа профессионального развития для будущих специалистов фармацевтической отрасли.

Разработана в 2015 году совместно компаниями Abbott и «ВЕРОФАРМ».

Реализуется в партнерстве с 4 ведущими профильными вузами России.

Опытом и знаниями с российскими специалистами делятся международные эксперты Abbott.

Участники программы получают профессиональные знания по полному циклу жизни продукта: от разработки до логистики и дистрибуции — и проходят практику на заводах «ВЕРОФАРМ» / Abbott.

Главная задача программы — воспитать новое поколение профессионалов международного класса для российской фармацевтической отрасли.

# «ВЕРОФАРМ» (группа Abbott)

Один из ведущих российских производителей лекарственных препаратов и изделий медицинского назначения.

20 лет истории работы в фарминдустрии.

2 года в составе группы Abbott, лидера мировой отрасли здравоохранения.

Первый поставщик онкологических препаратов в лечебные учреждения России (в упаковках).

Более 300 препаратов в портфеле (онкология, гастроэнтерология, дерматология, женское здоровье и др.).

3 завода: в Воронеже, Белгороде и пос. Вольгинском Владимирской области.

Производство по стандартам GMP.

Более 2000 сотрудников в штате.

Команда профессионалов, влюбленных в фарму.

Abbott

veropharm

16 лет на фармацевтическом рынке

Единственный в России промышленный производитель генно-инженерного инсулина по принципу полного цикла: от субстанции до ГЛФ

Современное производство в соответствии со стандартами GMP

Собственный научно-исследовательский центр мирового уровня

Более 650 высококвалифицированных сотрудников

ГЕРОФАРМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ



191144, г. Санкт-Петербург,
Дегтярный переулок, 11Б
БЦ "Невская Ратуша", 10 этаж

**www.geropharm.ru**

Тел./факс: +7 (812) 703 79 75
inform@geropharm.ru
facebook.com/geropharm/

# Р-ФАРМ

Инновационные технологии здоровья



На территории России функционирует более 45 филиалов и представительств, штат – свыше 3 500 сотрудников.

www.r-pharm.com



# «Р-ФАРМ» - РОССИЙСКАЯ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

Сфера деятельности охватывает разработку, исследования, производство, вывод на рынок широкого спектра лекарственных средств, предназначенных преимущественно для стационарной и специализированной медицинской помощи.

Собственная научно-исследовательская база, научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы с ведущими российскими и зарубежными академическими научно-исследовательскими институтами.

Осуществляет выпуск готовых лекарственных форм, химических и биотехнологических субстанций.





на правах рекламы

25 лет

Интеллект на защите здоровья

polysan

**НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА «ПОЛИСАН»**

www.polysan.ru








## МЫ ГАРАНТИРУЕМ:

- ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ
- СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ
- НЕИССЯКАЕМЫЙ НАУЧНЫЙ ИНТЕРЕС

## МЫ ПРИВЕТСТВУЕМ:

- ЯРКИХ И СКРОМНЫХ
- ИЩУЩИХ И ЦЕЛЕУСТРЕМЛЕННЫХ
- ПРИНЦИПИАЛЬНЫХ И ДИПЛОМАТОВ

МЫ ВСЕГДА РАДЫ ОТВЕТИТЬ ВАМ ПО ВОПРОСАМ ТРУДОУСТРОЙСТВА И ПРОХОЖДЕНИЯ ПРАКТИКИ

ПО ТЕЛЕФОНУ: +7 (921) 424-89-35, (812) 764-96-63 И E-MAIL: HR@POLYSAN.RU. ОТДЕЛ ПОДБОРА И РАЗВИТИЯ ПЕРСОНАЛА

# САМСОН-МЕД

**Предприятие основано в 1937**



«Предприятие «Самсон-Мед» является одним из известнейших фармацевтических предприятий Санкт-Петербурга и России.

«Самсон-Мед» – **уникальное в России** предприятие полного производственного цикла ферментных препаратов – от производства субстанций до выпуска готовых лекарственных форм на основе биологически активных веществ животного происхождения.

В 2015 году компания «Самсон-Мед» отметила 78-летний этап своей деятельности.

Компания ООО «Самсон-Мед» продолжает активно развиваться, строит планы по развитию новой площадки завода и воплощает их в жизнь.»

Директор ООО «Самсон-Мед»
Элиханов Адлан Майрбекович

## «Самсон-Мед» является крупнейшим в России производителем субстанций на основе биологически активных веществ животного происхождения

Производство фармацевтических субстанций из эндокринно-ферментного и специального сырья из органов сельскохозяйственных животных является частью полного производственного цикла компании «Самсон-Мед». Субстанции производятся для собственных нужд – производства готовых лекарственных форм препаратов и для других фармацевтических предприятий (к примеру – «Герофарм», «Нижфарм», «НПО Петровакс» и др.)



## Субстанции ферментов имеют ряд особенностей, выгодно отличающих их от других видов сырья:

- Высокая эффективность в микроколичествах;
- Высокая специфичность;
- Быстрое достижение желаемого результата;
- Возможность создания на их основе продуктов с заданными свойствами.

Для достижения высокого качества выпускаемой продукции в компании внедряются передовые техно-логии и новейшие методы контроля, что позволяет выпускать и предлагать покупателю разнообразный ассортимент компонентов, используемых в медицинской и парфюмерно-косметической продукции.

**ООО «Самсон-Мед»**
Россия, 196158, Санкт-Петербург,
Московское шоссе, дом 13
тел./факс: +7(812)329-43-66/702-45-92

**samsonmed.ru**



ВЕРТЕКС
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

ОДНА ИЗ КРУПНЕЙШИХ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
КОМПАНИЙ РОССИИ

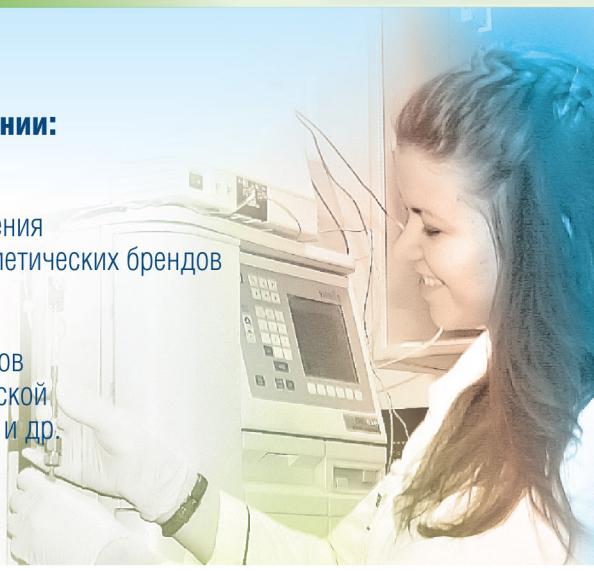
## ПРИСОЕДИНЯЙСЯ К КОМПАНИИ «ВЕРТЕКС»!

- **Российский** фармацевтический производитель
- **12 лет** успешной работы с момента получения первой лицензии на производство лекарств
- **Новый завод** в особой экономической зоне «Санкт-Петербург» на участке «Новоорловская», площадь здания – более 20 000 м$^2$
- Соответствие площадок по производству лекарств требованиям **стандарта GMP**
- Работа службы продвижения в **32 городах** России
- **Федеральный охват** дистрибьюции продукции, часть косметического ассортимента также представлена в Беларуси и Казахстане
- **Более 900 сотрудников**
- **Около 200 позиций** в ассортименте компании, из них **130** – лекарства социально значимых категорий (порядка 80 наименований жизненно важные – входят в перечень ЖНВЛП). Также в портфеле «ВЕРТЕКСА» собственные косметические бренды – «ALERANA», «Ла-Кри», «Асепта», «Гинокомфорт», «Нормавен», «Хондрекс». Ещё компания производит БАДы и изделия медицинского назначения.

## МЫ ПРЕДЛАГАЕМ

### Студентам и молодым специалистам:

- **Пройти стажировку в одном из департаментов нашей компании:**
  **Департамент управления продуктовым портфелем:**
  служба разработки и регистрации препаратов, служба науки
  **Коммерческий департамент:** служба продаж, служба продвижения
  **Департамент маркетинга:** отделы рекламы, рецептурных и косметических брендов
  **Финансовый департамент:** бухгалтерия, финансовый отдел
  **Департамент по управлению персоналом:**
  отдел обучения и развития персонала, отдел рекрутинга, отдел кадров
  **Производственный департамент:** производство, служба складской и транспортной логистики, отдел снабжения, технологический отдел и др.
- **Получить приглашение на постоянную работу в компании по результатам стажировки**



Узнать больше о компании можно на сайте
**www.vertex.spb.ru**

Присылайте резюме с пометкой «Стажировка»
на e-mail: **CV@vertex.spb.ru** или заполняйте анкету на сайте

ALERANA® АСЕПТА® PARODONTAL Ла-Кри® Хондрекс® НОРМАВЕН® ГИНОКОМФОРТ®

## ГЕНЕРАЛЬНЫЙ СПОНСОР

## АО «ФАРМАСИНТЕЗ»

*Web: www.pharmasyntez.com*

## GENERAL SPONSOR

## JSC PHARMASYNTEZ

*Web: www.pharmasyntez.com*

«ФАРМАСИНТЕЗ»: создавая лекарства, СОХРАНЯЕМ ЖИЗНЬ!

АО «Фармасинтез» работает на рынке лекарственных препаратов с 1997 года, деятельность компании ориентирована на разработку и производство лекарственных препаратов для лечения социально значимых заболеваний, таких как туберкулез, ВИЧ/СПИД, онкология, сахарный диабет, гепатит, и заболевания крови. Компания является крупнейшим производителем антибиотиков в России.

Миссия компании:

• выпуск высококачественных и эффективных лекарственных препаратов, востребованных современной медициной

• разработка инновационных лекарственных препаратов

• увеличение доли отечественных препаратов на российском рынке за счет замещения импортных аналогов.

Структура группы компаний «Фармасинтез»:

• Завод в Иркутске – АО «Фармасинтез»

• Завод в Уссурийске – ООО «ИСТ-ФАРМ»

• Завод в Тюмени – ООО «Фармасинтез-Тюмень»

• Завод в Братске – ООО «БратскХимСинтез»

• Завод в Санкт-Петербурге - АО «Фармасинтез-Норд»

Компания «Фармасинтез» входит в ТОП-10 ведущих фармацевтических компаний России по динамике выпуска лекарственных средств, ТОП-3 самых быстроразвивающихся фармацевтических компаний на рынке России.

Объем производства группы компаний «Фармасинтез»: более 50 миллионов упаковок в год

Годовой оборот: более 10 миллиардов рублей

Штат сотрудников: 1500 высококвалифицированных специалистов

На трех заводах группы компаний «Фармасинтез» в г. Иркутске, Уссурийске и Тюмени сейчас выпускается 113 наименований препаратов в различ-

Pharmasyntez: Creating Drugs to Save Lives

JSC Pharmasyntez has been in the pharmaceutical market since 1997. The company is focused on development and production of pharmaceutical products for the treatment of socially significant diseases, such as TB, HIV/AIDS, hepatitis, oncological and blood diseases. The company is one of the largest manufacturers of antibiotics in Russia.

The company's mission is

• to produce effective drugs of high quality demanded by the modern medicine;

• to develop innovative pharma products;

• to increase the share of domestic drugs on the Russian market by substitution of imported analogues.

Pharmasyntez group structure:

• Irkutsk facility – JSC Pharmasyntez

• Ussuriysk facility – LLC EAST-PHARM

• Tyumen facility – LLC Pharmasyntez-Tyumen

• Bratsk facility – LLC BratskChemSyntez

• Saint Petersburg facility – JSC Pharmasynt- ez-Nord

Pharmasyntez is one of the top 10 leading pharmaceutical companies in Russia in terms of production growth and one of the top 3 fast-developing pharmaceutical enterprises on the Russian market.

The output of the Pharmasyntez group is 50 million packs per year

Its annual turnover: more than 10 billion rubles

Company's staff: 1500 highly skilled specialists

Three plants of the Pharmasyntez group in Irkutsk, Ussuriysk, and Tyumen are now producing 113 pharmaceutical products of different dosage forms and strengths: capsules, tablets, granules, infusion solutions, sterile dry powders and solutions for injection.

Investment activity:

A research and production complex for development and manufacture of anticancer and biotech drugs is being constructed in St. Petersburg; the 1st stage of

ных лекарственных формах и дозировках: капсулы, таблетки, гранулы, инфузионные растворы, сухие стерильные порошки и растворы для инъекций.

Инвестиционная деятельность:

В Санкт-Петербурге строится научно-производственный комплекс по разработке и производству противоопухолевых и биотехнологических препаратов, в настоящее время ведется 1-ая очередь строительства, срок ввода в эксплуатацию – 2018 год.

В Братске завершается строительство завода по изготовлению активных фармацевтических субстанций, запуск на полную мощность планируется в 2017 году, это позволит организовать полный цикл производства выпускаемых компанией лекарственных средств.

Для реализации этих планов компания «Фармасинтез» инвестирует в развитие собственных производственных мощностей более 5 миллиардов рублей ежегодно.

Научно-исследовательская деятельность:

Разработка инновационных лекарственных препаратов и внедрение их в производство являются приоритетом компании «Фармасинтез». Ежегодно компания вкладывает до 500 млн. рублей в научные исследования. Постоянно ведутся работы по поиску новых химических молекул для борьбы с туберкулезом, ВИЧ, другими заболеваниями. Компания ежегодно синтезирует от 300 до 500 новых молекул. Несколько лет назад разработан инновацион- ный препарат для лечения туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью, в 2015 году он включен в список ЖНВЛП.

В настоящее время проводится вторая фаза клинических испытаний принципиально нового, первого в своем классе лекарственного средства для профилактики спаечной болезни.

КОНТАКТЫ:

Офис в Иркутске: Юр. адрес: Россия, 664007, г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, оф.3

Адрес местонахождения: Россия, г. Иркутск, ул. Розы Люксембург, 184

Тел.: (3952) 55-03-55, факс: (3952) 55-03-25,

почтовый адрес: Россия, 664040, Иркутск, а/я 17

e-mail: info@pharmasyntez.com

Офис в Москве: Россия, 123100, г. Москва, Пресненская набережная, 12

Башня Федерация (Запад), 42 этаж, тел.: (495) 750-54-37, e-mail: Moscow@pharmasyntez.com

construction is ongoing now; it is scheduled for commissioning in 2018.

In Bratsk, the construction of a plant for manufacturing of active pharmaceutical ingredients is about to be completed, the full cycle production is scheduled for 2017, this will allow to provide a full cycle production of the company's drugs.

To implement these plans, Pharmasyntez invests more than 5 billion rubles in development of its own production facilities.

R&D:

Development of innovative pharma products and their introduction into a manufacturing process is a priority of the company. Annually, the Company invests up to 500 mln. rubles in scientific researches. The company is continuously working towards finding New Molecular Entities for combating TB, HIV, and other diseases.

Annually, the Company synthesizes 300 to 500 new molecules.

Several years ago, a New Chemical Entity was developed for the treatment of multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB), and in 2015 it was listed as a VEN drug.

The phase II clinical trial of a radically new, first-of-its class pharmaceutical product for the prevention of adhesive disease is ongoing now.

CONTACTS:

Irkutsk Office: Registered office: office 3, Krasnogvardeyskaya str., 23, Irkutsk, 664007, Russia

Place of business: Roza Luxemburg str., 184, Irkutsk, Russia

Tel.: +7 (3952) 55-03-55, Fax: +7 (3952) 55-03-25

Correspondence address: P.O.B. 17, Irkutsk, 664040, Russia

e-mail: info@pharmasyntez.com

Moscow Office: Federation Tower (West), 42th floor, Presnenskaya naberezhnaya, 12, Moscow, 123100, Russia

Tel.: +7 (495) 750-54-37, e-mail: Moscow@pharmasyntez.com

## СТРАТЕГИЧЕСКИЙ ПАРТНЕР

## АО «ПЕТЕРБУРГСКИЕ АПТЕКИ»

*Web: www.papteki.ru*

АО «Петербургские аптеки» насчитывает 83 структурных подразделения. Единственным акционером сети является Санкт-Петербург в лице Комитета по Управлению городским имуществом.

«Петербургские аптеки» предоставляют комплекс фармацевтических услуг: изготовление л.с. по рецептам врача и требованиям ЛПУ, отпуск готовых л.с., в том числе психотропных и наркотических, отпуск л.с. населению в рамках программы льготного обеспечения.

Около половины лекарственных средств реализуются в стоимостном сегменте до 100 руб.

## STRATEGIC PARTNER

## JSC “PETERBURGSKIE APTEKI”

*Web: www.papteki.ru*

Joint Stock Company “Peterburgskie Apteki” consists of 83 pharmacies.

The share of stock belongs to the city Saint Petersburg.

“Peterburgskie Apteki” provides all range of pharmaceutical services.

More than half medicines that are being sold by the Company cost less than 50 rubles.



## СПОНСОР

## SPONSOR

**АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «Р-ФАРМ»**
*Web: www.r-pharm.com*

**АО R-PHARM**
*Web: www.r-pharm.com*

АО «Р-Фарм» – российская высокотехнологичная фармацевтическая компания.

Штат – более 3500 высококвалифицированных специалистов. Компания работает на всей территории Российской Федерации, в странах ЕврАзЭС, СНГ и других. Действует более 60 филиалов и представительств.

Основными направлениями деятельности являются: производство готовых лекарственных форм, активных фармацевтических ингредиентов химической природы и биотехнологических субстанций, исследования и разработка инновационных препаратов и технологий, вывод на рынок современных лекарственных средств, а также обучение и подготовка специалистов для фарминдустрии и здравоохранения.

R-Pharm group is a Russian high-tech pharmaceutical company.

The workforce of the company consists of more than 3500 highly qualified experts. R-Pharm functions Russia-wide, in EurAsEC, CIS countries, etc. The company has more than 60 branches and representative offices. The key areas of its activities are as follows: production of finished dosage forms, active pharmaceutical ingredients of chemical nature and biotechnological substances, research and development of innovative products and technologies, introduction of advanced medicinal products to the market, as well as education and training of specialists for the pharm industry and healthcare.



## СПОНСОР

## АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «ВЕРОФАРМ» (ГРУППА АББОТТ)

*Web: www.veropharm.ru*

## SPONSOR

## STOCK COMPANY «VEROPHARM» (ABBOTT)

*Web: www.veropharm.ru*

«ВЕРОФАРМ», один из ведущих российских производителей лекарственных препаратов и изделий медицинского назначения, был основан в 1997 году. Компания специализируется на производстве доступных высококачественных препаратов в таких направлениях медицины, как онкология, женское здоровье, гастроэнтерология, инфекционные заболевания, дерматология и неврология (ЦНС), а также изделий медицинского назначения. Продуктовый портфель компании насчитывает более 300 наименований продукции, в основном дженериков.

«ВЕРОФАРМ» является крупнейшим в России производителем онкологических лекарственных средств в натуральном выражении (в упаковках).

«ВЕРОФАРМ» также хорошо известен как производитель высококачественных пластырей, выпускаемых на заводе в Воронеже - первом предприятии, организовавшем лейкопластырное производство в СССР в 1944 году. Несколько видов пластырей компании «ВЕРОФАРМ» были включены в список «100 лучших товаров России».

В 2014 году компания «ВЕРОФАРМ» вошла в состав компании Abbott, одного из лидеров мировой отрасли здравоохранения.

Veropharm,oneoftheleadingRussianmanufacturers of pharmaceuticals and medical products, was founded in 1997. Veropharm focuses on producing high quality affordable medicines in oncology, women's health, gastroenterology, infections, dermatology and CNS, as well as medical products. In total, Veropharm produces over 300 primarily generic pharmaceuticals.

Veropharm is recognized as the largest producer of oncology drugs in volume terms (packs).

Veropharm is also well-known for its high quality medical plasters, produced at the Voronezh plant which was a pioneer in medical plasters manufacturing in USSR having launched it in 1944. Several Veropharm plasters were included in "100 Best Products of Russia" list.

In 2014, Veropharm became part of Abbott, a global healthcare company.



## СПОНСОР

## ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «БИОКАД»

*Web: www.biocad.ru*

## SPONSOR

## BIOCAD

*Web: www.biocad.ru*

BIOCAD – одна из крупнейших биотехнологических международных инновационных компаний в России, которая объединяет научно-исследовательские центры мирового уровня, современное фармацевтическое и биотехнологическое производство, доклинические и клинические исследования, соответствующие международным стандартам. BIOCAD – одна из немногих в мире компаний полного цикла создания лекарственных препаратов: от поиска молекулы до массового производства и маркетинговой поддержки. Препараты предназначены для лечения самых сложных заболеваний, таких как рак, ВИЧ, гепатит, рассеянный склероз и т.д.

В компании работают свыше 1200 человек, из которых более 450 ученые и исследователи. В 2016 году продажи компании составили более 14 млрд. рублей, а общая сумма международных долгосрочных контрактов – более 850 млн. долларов. Офисы и представительства компании расположены в США, Бразилии, Китае, Индии, и других странах.

BIOCAD is Russia's leading innovative biotechnology company; it combines a world-class research and development center, ultra-modern pharmaceutical and biotechnological manufacturing facilities, as well as preclinical and clinical research infrastructure compliant with international standards.

BIOCAD is one of the world`s few full-cycle drug development and manufacturing companies, from new molecule discovery and genetic engineering to large-scale commercial production and marketing support.

BIOCAD`s medicines are dedicated to treat complex health conditions such as cancer, HIV and Hepatitis C infections, multiple sclerosis and other disorders.



## СПОНСОР

## ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ «АстраЗенека Индастриз»

*Web: www.astrazeneca.ru*

## SPONSOR

## LIMITED LIABILITY COMPANY AstraZeneca Industries

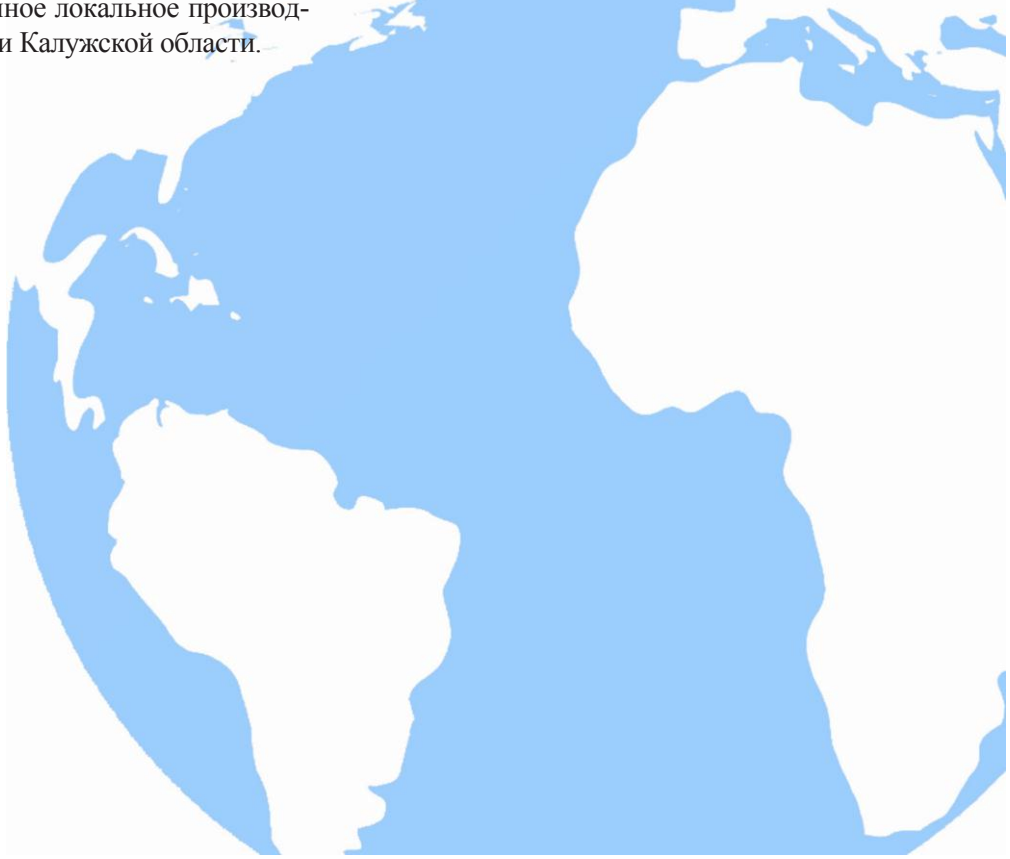
*Web: www.astrazeneca.ru*

«АстраЗенека» является международной инновационной биофармацевтической компанией, нацеленной на исследование, развитие и коммерческое использование рецептурных препаратов в таких трех ключевых терапевтических областях, как онкология, кардиология и сахарный диабет, респираторные, воспалительные и аутоиммунные заболевания, а также в неврологии. Компания представлена более чем в 100 странах мира, а её инновационными препаратами пользуются миллионы пациентов.

Россия является одним из приоритетных рынков для деятельности «АстраЗенека». Число сотрудников компании в России составляет более 1000 человек в 70 городах России. Около 40 оригинальных препаратов компании зарегистрированы и разрешены к использованию на территории страны. В 2015 году компания открыла собственное локальное производство в России на территории Калужской области.

AstraZeneca is a global, innovation-driven biopharmaceutical business that focuses on the discovery, development and commercialization of prescription medicines, primarily for the treatment of diseases in the main therapy areas – Oncology, Cardiovascular & Metabolic Diseases and Respiratory. The Company also is selectively active in the areas of autoimmunity, neuroscience and infection. AstraZeneca operates in over 100 countries and millions of patients use its innovative medicines worldwide.

Russia is one of the key markets for AstraZeneca. The company employs over 1000 people in more than 70 cities across Russia. About 40 of AstraZeneca's innovative medicines are licensed for use in Russia. In October 2015, the AstraZeneca pharmaceutical plant was officially opened in Kaluga region.



## ПАРТНЕР

## ГРУППА КОМПАНИЙ «ГЕРОФАРМ»

*Web: www.geropharm.ru*

## PARTNER

## GEROPHARM, GROUP OF COMPANIES

*Web: www.geropharm.ru*

«ГЕРОФАРМ» – российский фармацевтический производитель современных биотехнологических препаратов. Компания занимается выпуском лекарственных средств, приоритетных с точки зрения импортозамещения, инвестирует в технологическое развитие и создание современной фармацевтической инфраструктуры.

В группу компаний входит головная компаний – ООО «ГЕРОФАРМ», производство биотехнологических препаратов полного цикла в Московской области – ОАО «ГЕРОФАРМ-Био» и научно-исследовательский центр в ОЭЗ «Нойдорф» (Санкт-Петербург) – ЗАО «Фарм-Холдинг».

Области специализации «ГЕРОФАРМ»: психоневрология, офтальмология, эндокринология и гинекология. Портфель компании включает более 10 препаратов, в том числе оригинальные препараты, улучшенные дженерики, генно-инженерные инсулины человека в различных формах выпуска.

Являясь лидером в диабетологии, сегодня «ГЕРОФАРМ» может обеспечить 30% потребности РФ в генно-инженерных инсулинах. Компания создает новые производственные мощности и ведет разработку аналоговых инсулинов, что в ближайшей перспективе позволит полностью покрыть потребность РФ, а также будет способствовать развитию экспорта.

GEROPHARM is one of the leaders in the field of biotechnology products in particular in development and production of recombinant human insulin and insulin analogues in Russia. The company is engaged in development and production of high-quality Russian innovative medicines, investing in technological development and setting up of a modern pharmaceutical infrastructure.

GEROPHARM develops and produces innovative drugs for treatment of socially significant diseases as well as some generics that have priority in terms of import substitution. Expertise lies mainly within the areas of neurology, ophthalmology, endocrinology, gynecology.

GEROPHARM plans to produce other novel antidiabetic products as well as drugs for the treatment of other socially relevant diseases. One of the priorities is development of insulin analogues, which is in line with the goal to strengthen the existing portfolio with advanced products.

The plant capacity of GEROPHARM, certified according to the international quality standards of GMP, is enough to cover 30 % of insulin demand of the Russian Federation. In the near future, after the factory in Pushkin is opened, the company will be able to cover Russia's demand in insulin and to carry out the plans for the export.



**ПАРТНЕР**
**АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «ВЕРТЕКС»**
*Web: www.vertex.spb.ru*

**PARTNER**
**JOINT-STOCK COMPANY «VERTEKS»**
*Web: www.vertex.spb.ru/*

«ВЕРТЕКС» – российский производитель более 230 позиций лекарств, косметических средств, БАДов. Около 80 из 150 позиций лекарств производства компании входят в перечень жизненно необходимых – ЖНВЛП. Работает более 13 лет со старта производственного цикла.

Компания – лидер по темпу роста в топ-50 производителей лекарств в России по объему продаж на розничном фармрынке (источник – маркетинговое агентство DSM Group по итогам 2016 года).

По результатам опроса холдинга «Ромир», «ВЕРТЕКС» вошел в топ-3 российских производителей лекарств, оказавших наибольшее влияние на фармрынок в 2016 году.

В 2015 году стал первым российским фармпроизводителем, который построил завод площадью более 20 000 м2 в ОЭЗ «Санкт-Петербург» на участке «Новоорловская» и начал выпуск лекарств. Проектная мощность площадки – более 100 млн упаковок препаратов в год. Фармзавод обеспечивает полный цикл от разработки до упаковки продукции в различных формах выпуска: таблетках, капсулах, мазях, спреях, кремах и др.

Производство лекарств организовано в соответствии с требованиями стандарта надлежащей производственной практики GMP, что подтверждают заключения Минпромторга РФ.

VERTEKS is a Russian manufacturer of pharmaceutical products, cosmetics and dietary supplements. VERTEKS is the first resident company in St. Petersburg's special economic zone to set up a pharmaceutical production plant at Novoorlovskaya. The plant's potential capacity has been calculated at production of more than 100 million units per year.

Figures and facts

- Location – Saint Petersburg
- Present at market – over 13 years
- Product portfolio is from about 230 positions, 80 of them are on the list of vital and essential medicines (VEP)

packaging

- Full production cycle, from development to
- Distribution of the company's products throughout the territory of Russia, part of the cosmetic product range is represented in Kazakhstan, Kyrgyzstan, Armenia
- Number of employees – more than 1000
- The company manufactures products: cardiology, dermatology, gynecology, stomatology, otolaryngology, therapy, rheumatology, traumatology, neurology, allergology, phlebology, trichology etc.

VERTEKS was one of the first companies in Russia to receive certification from the Ministry of Industry and Trade confirming that it complies with GMP standards.



**ПАРТНЕР**
**ГРУППА КОМПАНИЙ**
**НОВАРТИС РОССИЯ**
*Web: www.novartis.ru*

**PARTNER**
**NOVARTIS GROUP**
**RUSSIA**
*Web: www.novartis.ru*

«Новартис» – транснациональная корпорация, специализирующаяся в разработке, производстве и продаже фармацевтических препаратов и товаров медицинского назначения со штаб-квартирой в г. Базеле, Швейцария. Компания работает практически во всех странах мира (более 140 стран) и насчитывает около 123 000 сотрудников по всему миру. В состав «Новартис» входят следующие компании: «Новартис Фарма», «Алкон», «Сандоз».

«Новартис» была образована в 1996 году в результате объединения компаний «Сиба-Гейги» и «Сандоз». Название компании происходит от двух латинских слов «новые достижения».

В июне 2015 года в Санкт-Петербурге завершено строительство фармацевтического завода «Новартис Нева» расчетной производственной мощностью в 1,5 миллиарда единиц продукции в год. Завод станет площадкой для внедрения передовых фармацевтических технологий в России и, при выходе на полную производственную мощность, обеспечит около 350 рабочих мест для российских специалистов. В проекте учтены современные международные и национальные требования к производству, контролю качества и хранению лекарственных средств.

Novartis is a transnational corporation, specialized in development, manufacturing and marketing of pharmaceutical and other medical products. Headquartered in Basel, Switzerland, Novartis operates in the majority of the countries. Established in over than 140 countries Novartis employs around 123 000 associates worldwide.

Novartis Group has been established in 1996 as a result of the Ciba-Geigy and Sandoz merger. The name of the company made up of the two Latin words meaning “new achievements”.

June 2015, construction of a pharmaceutical factory Novartis Neva is completed in St. Petersburg, its estimated production capacity amounts to 1.5 billion units per year. The production plant will lay a foundation for the implementation of advanced pharmaceutical technologies in Russia and at full capacity will provide about 350 new jobs for Russian professionals. The project complies with modern national and international requirements for the organization of production, storage and quality control of medicines.



## ПАРТНЕР

## ООО «НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА «ПОЛИСАН»

*Web: www.polysan.ru*

Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН» – российский производитель оригинальных препаратов Циклоферон, Реамберин, Цитофлавин и Ремаксол. Сегодня ПОЛИСАН входит в число ведущих российских фармпроизводителей. Численность сотрудников компании насчитывает около 1400 человек. Производственная площадка ПОЛИСАН имеет сертификат GMP PIC/S (2015 г.) и отвечает самым высоким стандартам. Завод выпускает более 15,7 млн упаковок лекарственных препаратов в год.

Продукция фирмы ПОЛИСАН поставляется во все регионы России, а также в страны СНГ, Юго-Восточной Азии, Латинской Америки и Монголию.

Современная производственная площадка и высочайшая квалификация персонала делают ПОЛИСАН привлекательным партнёром для международных компаний. В настоящий момент фирма реализует проекты по локализации производства препаратов международных фармацевтических концернов Stada, Bayer и Pfizer.

В 2016 году фирма ПОЛИСАН приступила к строительству третьей очереди фармацевтического завода, рассчитанной на увеличение выпуска таблетированных форм более чем в 3 раза.

Главный принцип ПОЛИСАНА: вкладывать все свои силы, весь свой научный потенциал в разработку и производство эффективных и надёжных лекарственных препаратов. ПОЛИСАН - интеллект на защите здоровья.

## PARTNER

## SCIENTIFIC TECHNOLOGICAL PHARMACEUTICAL FIRM «POLYSAN» LTD.

*Web: www.polysan.ru*

POLYSAN Scientific Technological Pharmaceutical Company is a Russian company manufacturing original pharmaceutical products Cycloferon, Reamberin, Cytoflavin and Remaxol. Presently POLYSAN is among the top leading Russian manufacturing companies. It employs about 1,400 people. POLYSAN production facilities have GMP PIC/S certificate (2015) and are in compliance with the highest standards. The manufacturing plant produces over 15.7 mln DP units per year.

POLYSAN products are distributed to all regions in Russia, to the former CIS countries, South East Asia, Latin America and Mongolia.

Modern manufacturing premises and highly qualified professionals make POLYSAN attractive to international partnership. Currently this company is implementing product localization projects with such pharmaceutical multinationals as Stada, Bayer and Pfizer.

In 2016 POLYSAN started the construction of the 3rd stage of its pharmaceutical plant for the estimated triple increase in SDF production.

The foremost principle for POLYSAN is to invest all efforts and scientific potential into developing and manufacturing the effective and safe pharmaceutical products. POLYSAN means intellect for protecting people’s health.

## ПАРТНЕР

## САМСОН-МЕД

*Web: www.samsonmed.ru*

## PARTNER

## SAMSON-MED LLC

*Web: www.samsonmed.ru*

«Самсон-Мед» – это инновационное предприятие полного производственного цикла. С момента основания предприятия в 1937 году, предприятие разработало и внедрило целый ряд уникальных технологий производства АФС и оригинальных отечественных ЛП из эндокринно-ферментного сырья: получение ЛП на основе природных пептидов, технология выделения ферментов из поджелудочной железы крупного рогатого скота и др. Компания является одним из ведущих производителей, активно поддерживающих принципы импортозамещения на Российском фармацевтическом рынке. «Самсон-Мед» старается максимально удовлетворять заявки ЛПУ и аптек на социально значимые ЛП собственного производства, обладающие высокой конкурентоспособностью в отношении импортных. На сегодняшний день, все производимые компанией органопрепараты обладают высокой биологической активностью и избирательностью действия, получили широкое признание специалистов в различных областях медицины.

Samson-Med is an innovative pharmaceutical company with full production cycle which carries out import substitution strategy, takes part in developing of the domestic pharmaceutical sector, providing affordable, effective, vital necessary medicines. Samson-Med was the first company in Russia which employed commercial technology for production of medicines on the basis of natural peptides from endocrine-enzyme raw materials. Nowadays, Samson-Med company is one of the most fast-growing pharmaceutical productions in Russia. Gained production experience in pharmaceutical market, long-term productive relations with strategical partners, state support and consumers' loyalty allow to look to the future confidently.



## ПАРТНЕР

## ООО «САРТОРИУС СТЕДИМ РУС»

*Web: www.sartorius.ru*

## PARTNER

## LLC «SARTORIUS STEDIM RUS»

*Web: www.sartorius.ru*

Концерн Sartorius является мировым лидером по поставке оборудования для фармпроизводств и лабораторий различного профиля. Компания имеет два подразделения: Bioprocess Solutions и Lab Products & Services. Bioprocess Solutions предлагает широкую ассортиментную линейку продукции с фокусом на одноразовые технологии, которые помогают фармпроизводителям выпускать препараты и вакцины безопасно и эффективно. Lab Products & Services – поставщик лабораторного оборудования премиум-класса, а также расходных материалов и сервисных услуг. Это подразделение в своей деятельности концентрируется на обеспечении запросов исследовательских лабораторий, отделов обеспечения качества фармацевтических и биофармацевтических производств, а также академических и научно-исследовательских институтов. В Sartorius работают около 6200 человек. Компания имеет производственные площадки и подразделения по продажам в более чем 110 странах мир

The Sartorius Group is a leading international pharmaceutical and laboratory equipment provider with two divisions: Bioprocess Solutions and Lab Products & Services. Bioprocess Solutions with its broad product portfolio focusing on single-use solutions helps customers produce biotech medications and vaccines safely and efficiently. Lab Products & Services, with its premium laboratory instruments, consumables and services, concentrates on serving the needs of laboratories performing research and quality assurance at pharma and biopharma companies and on those of academic research institutes. The Sartorius Group employs around 6,200 people and has manufacturing and sales sites in some 110 countries.



## ПАРТНЕР

## «АПТЕКА НЕВИС»

*Web: www.aptekanevis.ru*

На протяжении 25 лет компания «Аптека Невис» развивается в Северо-Западном регионе России. Более 430 «Аптек Невис» располагаются во всех районах Петербурга, в Ленинградской, Псковской и Новгородской областях, а также в республике Карелия.

Качество продукции в аптеках поддерживается на стабильно высоком уровне: товары проверяются специальным отделом внутри компании, большая часть товаров поступает на наш склад напрямую от производителей. В аптеках действуют постоянные акции для покупателей, позволяющие купить ряд товаров по выгодным ценам.

Совместно с крупными компаниями мы проводим дисконтные программы. Ярким примером является социальный проект для пенсионеров «Сбербанка РФ» и совместные проекты с компаниями производителями. В сети работает справочная служба, готовая ответить на вопросы по цене и наличию препаратов и расположению аптек.

Мы уделяем внимание обучению наших фармацевтов. Инициативные сотрудники «Аптека Невис» участвуют в конкурсах и акциях внутри организации, получают ценные призы, выигрывают заграничные путешествия и экскурсионные поездки по России, присутствуют на спортивно-развлекательных мероприятиях. В рамках сотрудничества с Санкт-Петербургской государственной хими- кофармацевтической академией, мы проводим специальные обучающие тренинги, экскурсии и семинары

Все это делает наши аптеки привлекательными для покупателей, интересными для партнеров и комфортными для сотрудников. Работая вместе, мы можем сделать более эффективной работу нашей системы здравоохранения и повысить уровень обслуживания клиентов.

## PARTNER

## «NEVIS PHARMACY»

*Web: www.aptekanevis.ru*

Nevis Pharmacy is a chain of more than 430 pharmacies located in the North Western region of Russia and a well-recognized name for nearly 254 last years. Nowadays Nevis pharmacies settle down in all districts of Saint-Petersburg, in Leningrad Oblast, Pskov, Novgorod areas and in Republic of Karelia.

Nevis aims to provide a superior pharmacy experience according to the need of market. Product quality and safety are maintained at a very high level. Every drug and any good undergo a thorough safety inspection by special department in the company.

Nevis cares about its customers by providing loyalty & reward programs. As a result of cooperating with pharmaceutical distributors the company offers a broad range of products at competitive prices. It also has a social project for pensioners, “Sberbank – Nevis Pharmacy”, that provides special discounts for the elder people.

Pharmacy chain has its own Help Service, ready to answer questions about the whole range of products, prices and their availability in stores. Educated consultants are always there to help any customer individually.

Cooperating closely with Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical Nevis Pharmacy Chain organizes educational courses and trainings for improving education level and ensuring real market training.

Nevis pays great attention to providing an environment that inspires and motivates people to work there. Company holds lots of competitions, and supports personal growth and achievements. Best employees showing excellent work get valuable prizes such as traveling across Russia and abroad.

All this helps to retain the most talented people and to deliver great solutions to our customers. As we work together we can improve the cost-effectiveness of our healthcare system and continue raising it level as the market develops.

## ПАРТНЕР

## КОМПАНИЯ «МИЛЛАБ»

*Web: www.millab.ru/*

Компания «МИЛЛАБ» начала свою деятельность в 1996 году.

Компания специализируется на поставках аналитического, лабораторного, испытательного, пилотного и технологического оборудования.

Мы стремимся обеспечить клиентов высококачественным оборудованием с максимальным уровнем сервисной поддержки для эффективного решения технологических и аналитических задач. При формировании программы продаж мы отдаём предпочтение производителям оборудования премиум-класса с отличным соотношением «цена-качество».

Сегодня компания «МИЛЛАБ» это:

Команда профессионалов, которая может предложить свои знания и опыт для решения задач самого высокого уровня сложности.

Широкая сеть региональных офисов позволяет поддерживать высокий уровень обслуживания клиентов в регионах.

Лидер в поставках оборудования премиум-класса для научных, лабораторных и технологических задач.

Квалифицированные консультации и тесные контакты с клиентами являются обязательной частью нашей работы.

Мы хотим быть партнёрами наших клиентов, поэтому строим бизнес на принципах искренности и желания сотрудничать в будущем.

Более 5000 лабораторий и предприятий стали нашими клиентами, и с большинством из них мы сотрудничаем на долговременной основе.

Среди наших клиентов ведущие российские и международные компании в различных отраслях науки и техники.

## PARTNER

## MILLAB COMPANY

*Web: www.millab.ru/*

MILLAB Company commenced its activity in 1996.

The Company specializes in the supply of analytical, laboratory, testing, pilot, and industrial equipment.

Our strategy is to provide customers with high-quality equipment having the highest level of service support to effectively solve technological and analytical tasks. While developing our sales program, we give preferences to the manufacturers of premium-class equipment with excellent price-quality ratio.

Today MILLAB Company is:

• a team of professionals that can offer its knowledge and experience for meeting the biggest challenges

• the extensive network of regional representative offices that allows providing the excellent customer service throughout the country

• the leader in the delivery of premium quality equipment for performing the scientific, laboratory and technological tasks

• qualified consultations and close contact with customers is a very important part of our work

We are willing to be the partners for our clients; therefore, we build the cooperation on the principles of honesty and willingness to cooperate in the future.

More than 5,000 laboratories and enterprises have become our clients, and we are cooperating on a long-term basis with most of them.

Leading Russian and international companies from different areas of scientific and productions are among our clients.





МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

# СТАТЬИ КОНФЕРЕНЦИИ

## CONFERENCE ARTICLE

# СЕКЦИЯ 1. ИННОВАЦИОННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА. РАЗРАБОТКА. ПРОИЗВОДСТВО. ТРАНСФЕР. ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА. МАРШРУТИЗАЦИЯ И МЕТОДОЛОГИЯ ПРОЦЕССОВ. АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ФАРМАКОЛОГИИ

## ВОЗМОЖНОСТЬ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ РАСТИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

**Абдалхамид_Хусейн М.А., асп. 2 года обучения**
Руководитель: **Инчина В.И.,** заведующий кафедрой фармакологии
и клинической фармакологии, д.м.н, профессор
Федеральное государственное бюджетное образовательным учреждением высшего образования
«Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева»
430017, г. Саранск, ул. Ульянова, д. 26, Российская Федерация

***E-mail**:* v.inchina@ya,ru

В исследовании на 40 крысах альбиносах моделировали развитие гипергликемии путем введения дексаметазона в дозе 800 мкг/кг в/м в течение 4 дней (контрольная серия). В других 4 сериях на фоне введения дексаметазона в дозе 800 мкг/кг в те же сроки вводили водные экстракты трав Cymbopogon proximus, Acacia nilotica и Trigonella foenumgraecum., Lupinus luteus, Solenostemma argel. По окончании эксперимента исследовали тест толерантности к глюкозе. Полученные данные свидетельствуют о возможности коррекции гипергликемии на фоне дексаметазона натощак и через 2 часа.

***Ключевые слова**: дексаметазон, гипергликемия, фитотерапия.*

Сахарный диабет 2 типа является одной из основных причин развития системной органной патологии из-за выраженных метаболических нарушений и относится к наиболее распространенным и тяжелым патологиям в современном мире, при которых корригируемые факторы риска играют ведущую роль. При этом факторы риска четко определены, взаимосвязаны и взаимообусловлены – чрезмерное высококалорийная диета. Особенности пищевых привычек населения разных стран, включение в повседневный рацион питания продуктов растительного происхождения свидетельствуют о возможности коррекции метаболических нарушений диабетического характера. Экспериментальные исследования на моделях сахарного диабета 1 и 2 типа подтверждают наблюдения традиционной народной медицины [1, 2, 3]. Учитывая вклад гормонального фактора представляет интерес исследование фитопрепаратов при моделировании гликемии глюкокортикостероидами, как одного из факторов стрессорного воздействия с выраженными дисметаболическими нарушениями по типу гипергликемии, диспротеинемии, дислипидемии с высоким риском развития стероидного диабета [4, 5].

Целью настоящего исследования явилось исследование фармакологических эффектов фитопрепаратов различных лекарственных трав Cymbopogon proximus, Acacia nilotica и Trigonella foenumgraecum., Lupinus luteus турмус, Solenostemma argel харгаль на модели дексаметазоновой гипергликемии у крыс.

Исследование проведено на 40 половозрелых крысах-альбиносах линии Wistar массой 250–300 г в весеннее-летнее время на базе вивария ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». Животные получены из питомника «Столбовая», ФГБУ «Научный центр биомедицинских технологий» РАМН. Все эксперименты, уход и содержание осуществлялись в соответствии с Директивой № 63 от 22 сентября 2010 года Президиума и Парламента Европы «О защите животных используемых для научных исследований», «Санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник от 06.04.1993 и приказом Минздрава РФ № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики». В соответствии с «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [2005] максимально допустимое внутривенное введение жидкости белым нелинейным крысам составляет 2,0 мл/кг. Лабораторные животные случайным образом были разделены на 8 групп по 5 особей. 1-я группа – интактные животные. 2-я – дексаметазон 800 мкг/кг в течение 4 суток в/м, в последующих сериях на фоне

дексаметазона 800 мкг лабораторным животным внутрибрюшинно вводили 2 мл водных экстрактов трав в концентрации 1:10 в течение 5 дней: 3-я – водный экстракт травы Lupinus luteus, 4-я группа – Gad- Gad, 5-я группа Trigonella foenumgraecum хелба, 6-я – Cymbopogon proximus лемон грес, 7-я – Acacia nilotica, 8-я – Solenostemma argel харгаль. Водные экстракты готовили из порошка сухого сырья с последующей обработкой гомогенизатором Ultra-Turrax T-18, (Германия) при скорости 12 000 оборотов в мин. В течение 5 минут, центрифугировали 5 мин в центрифуге при скорости вращения 3000 об/мин, фильтровали и исследовали надосадочную жидкость. На 5-е сутки эксперимента проводили тест толерантности к глюкозе, вводя 1 г глюкозы в виде 40% раствора с исследованием глюкозы в капиллярной крови из хвостовой вены тест полосками Accu-Chek Active.По окончании эксперимента животных выводили из опыта эфирным наркозом в камере с последующей декапитацией.

Результаты исследования обработаны статистически с использованием t-критерия Стьюдента. Значимыми считали различия при $p < 0,05$. По ходу изложения статистические показатели обозначены следующими символами: ***M*** – среднее значение; ***m*** – ошибка среднего, $p_и$ – отличие от аналогичного показателя интактных животных; $p_к$ – отличие от аналогичного показателя контрольной группы.

Введение дексаметазона белым крысам в дозе 800 мкг/кг в течение 4 суток приводит к развитию гипергликемии с превышением показателей глюкозы на 71% по отношению к интактным животным (таблица 1). Введение водных экстрактов трав Lupinus luteus, Solenostemma argel, Cymbopogon proximus, Trigonella foenu, Gad-Gad сохраняет уровень глюкозы на значениях интактных животных натощак, за исключением экстрактов Acacia nilotica.

**Таблица 1**

**ТЕСТ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ БЕЛЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ ДЕКСАМЕТАЗОНА 800 МК/КГ В/М В ТЕЧЕНИЕ 4 СУТОК С КОРРЕКЦИЕЙ ВОДНЫМИ ЭКСТРАКТАМИ ТРАВ В КОНЦЕНТРАЦИИ 1:10 В ОБЪЕМЕ 2 МЛ ВНУТРИБРЮШИННО С ПЕРВОГО ДНЯ ВВЕДЕНИЯ ДЕКСАМЕТАЗОНА (РЕЖИМ ПРОФИЛАКТИКИ (M±M)**

| № | Серии опытов | Натощак | Через 1 час | Через 2 часа |
|---|---|---|---|---|
| 1 | Интактные | 4,9±4,93 | 8,5±1,7 | 28,66±12,58 |
| 2 | Контроль (дексаметазон 4 дня 800мк/кг) | 8,4 ±1,57 | 25,68±6,04<br>$P_и$<0,001 | 24,17±3,91<br>$P_и$<0,001 |
| 3 | Дексаметазон 800мк/кг + Lupinus luteus | 5,26 ±1,87<br>$P_и > 0,05$<br>$P_к < 0,001$ | 21,3±5,51<br>$P_и < 0,01$<br>$P_к > 0,05$ | 15,64 ±4,46<br>$P_и < 0,001$<br>$P_к < 0,01$ |
| 4 | Дексаметазон 800мк/кг + Gad-Gad | 4,76 ±1,06<br>$P_и > 0,05$<br>$P_к$<0,001 | 24,44 ±6,29<br>$P_и < 0,001$<br>$P_к > 0,05$ | 9,6 ±3,05<br>$P_и < 0,001$<br>$P_к < 0,001$ |
| 5 | Дексаметазон 800мк/кг + Solenostemma argel | 5,05 ±0,144<br>$P_и > 0,05$ | 20,42 ±6,46<br>$P_и < 0,001$<br>$P_к > 0,05$ | 7,95 ±0,74<br>$P_и > 0,05$<br>$P_к < 0,001$ |
| 6 | Дексаметазон 800мк/кг + Cymbopogon proximusc | 5,13±-1,16<br>$P_и > 0,05$<br>$P_к < 0,001$ | 21,69 ±10,18<br>$P_и > 0,05$<br>$P_к > 0,05$ | 13,59 ±5,00<br>$P_и < 0,01$<br>$P_к < 0,01$ |
| 7 | Дексаметазон 800мк/кг + Acacia nilotica | 12,04 ±2,54<br>$P_и < 0,05$ | 25,6 ±5,19<br>$P_и < 0,001$<br>$P_к > 0,05$ | 11,2 ±3,81<br>$P_и < 0,03$<br>$P_к < 0,001$ |
| 8 | Дексаметазон 800мк/кг + Trigonella foenumgraecum | 6,65 ± 0,49<br>$P_и < 0,01$<br>$P_к < 0,03$ | 25,6 ±6,4<br>$P_и < 0,001$<br>$P_к > 0,05$ | 15,2 ±1,82<br>$P_и < 0,001$<br>$P_к < 0,01$ |

Достоверность различия $P_и$ рассчитана по отношению к интактным, $P_к$ – опытным животным

Через 1 час теста толерантности к глюкозе значения гликемии превышали в контроле показатели интактных животных на 200,4% и сохранялись на этих значениях во всех сериях с растительными экстрактами. Однако через 2 часа показатели глюкозы в серии с Solenostemma argel были на 78,2 % ниже контрольных значений, в остальных случаях уровень гликемии был ниже контроля на 35–60–56%.

Таким образом, включение в комплексную терапию пациентов с гипергликемией как в пищевой рацион, так и в качестве фитопрепатов позволяет корригировать негативные эффекты глюкокортикостероидов, а также может служить профилактикой развития стрессорных гипергликемий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Стратегия ВОЗ в области народной медицины 2014–2023. ВОЗ, Женева, 2014, 75 с.

2. Eman A. Ibrahim, et. al. Anti-inflammatory and Antioxidant Activity of Solenostemma argel extract. BIONANO FRONTIER. 2012 5 (2–II) NOV.

3. Khan Tabassum., et.al. Bioactivity guided fractionation and anti-inflammatory activity of Acacia Nnilotica pods. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. Vol 7, 2015. Issue 7. P. 380–383.

4. Shazma Masseya, Acacia modesta gums. Carbohydrate Polymers. 2017 (175) P. 207–215.

5. Satisha. Bhalerao and Tushar S. Kelkar. Acacia Nilotica LINN. Comprehensive review on morphology, ethnobotany, phytochemistry and pharmacological. Evaluation. Bionano frontier. 2012. 8 VOL. 5 (2 – II) NOV. P. 50–53.

## SUMMARY

### *POSSIBILITY OF CORRECTION OF THE HYPERGLYCEMIA AGAINST THE BACKGROUND OF INTRODUCTION OF GLUCOCORTICOIDS VEGETABLE MEDICINES*

**Abdalkhamid_Khuseyn M.A., post-graduate of the 2 year of studying**

In a study of 40 albino rats, the development of hyperglycemia was modeled by the administration of dexamethasone at a dose of 800 μg / kg in, m for 4 days (control series). In the other 4 series, the water extracts of herbs Cymbopogon proximus, Acacia nilotica and Trigonella foenumgraecum., + Lupinus luteus, Solenostemma argel were administered at the same time as dexamethasone at a dose of 800 μg / kg at the same time. At the end of the experiment, a test for glucose tolerance was examined. The obtained data testify to the possibility of correcting hyperglycemia with dexamethasone on an empty stomach and after 2 hours.

***Key words:*** dexamethasone, hyperglycemia, phytotherapy

## REFERENCES

1. WHO strategy in the field of traditional medicine 2014–2023. WHO, Geneva, 2014, 75 s.

2. Eman A. Ibrahim, et. al. Anti-inflammatory and Antioxidant Activity of Solenostemma argel extract. BIONANO FRONTIER. 2012 5 (2 – II) NOV.

3. Khan Tabassum., et.al. Bioactivity guided fractionation and anti-inflammatory activity of Acacia Nnilotica pods. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. Vol 7, 2015. Issue 7. P. 380–383.

4. Shazma Masseya, Acacia modesta gums. Carbohydrate Polymers. 2017 (175) P. 207–215.

5. Satisha. Bhalerao and Tushar S. Kelkar. Acacia Nilotica LINN. Comprehensive review on morphology, ethnobotany, phytochemistry and pharmacological. Evaluation.Bionano frontier. 2012. 8 VOL. 5 (2 – II) NOV. P. 50–53.

## «ЗЕЛЕНЫЙ» СПОСОБ БРОМИРОВАНИЯ

**Алексеева В.А., Рычкова Е.Н., Садыкова Д.М., студ. 4 курса,**
**Тягунова О.А., магистрант 2 года обучения**
Руководитель: **Хрусталев Д.П.,** докт. хим. наук, доц.
Карагандинский государственный медицинский университет,
100012, Караганда, ул. Гоголя, д. 40, Республика Казахстан

***E-mail:*** lerok_28mk@mail.ru

Авторам удалось, используя доступные и безопасные реактивы, осуществить бромирование бензотиадиазола и дифенила, и получить соответствующие промышленно востребованные 4,7-дибромбензо[c][1,2,5]тиадиазол и 4,4`-дибромдифенил согласно концепции «Зеленая химия».

***Ключевые слова:*** *бромирование, 4,7-дибромбензо[c][1,2,5]тиадиазол, 4,4`-дибромдифенил, «Зеленая химия».*

31 мая 2013 года Президентом Республики Казахстан была подписана концепция о переходе к «зеленой экономике» к 2050 году [1]. Республика Казахстан очень богата разнообразными природными ресурсами, имеет развитую добывающую и перерабатывающую промышленность. Одной из главных задач для ученых и промышленности Казахстана (впрочем, как и для ученых всех развитых стран мира) является повсеместное внедрение «зеленых технологий». Совершенно очевидно, что построение «зеленой экономики» представляется крайне проблематичным без замены грязных производственных технологий на энерго- и ресурсоэффективные, зеленые химические технологии [2].

Реакция бромирования является одной из ключевых реакций тонкого органического синтеза, в частности синтеза лекарственных препаратов. К каким последствиям может привести авария с участием элементного брома хорошо продемонстрировали события в Челябинске, произошедшие 1 сентября 2011 года. Поиск «зеленых» методов бромирования был и остается актуальной задачей.

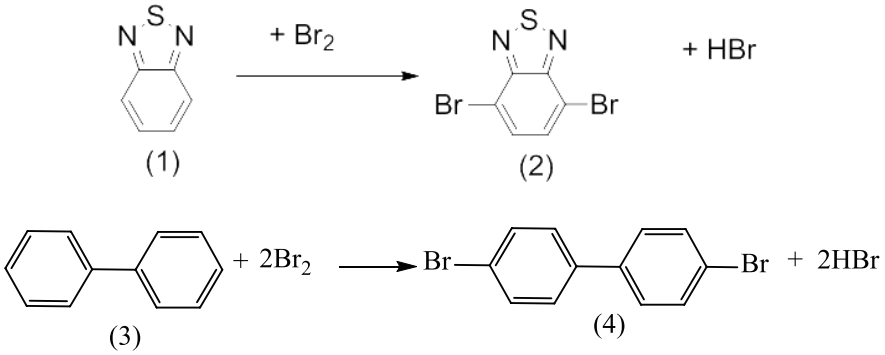
4,7-дибромбензо[c][1,2,5]тиадиазол, 4,4`-дибромдифенил являются одними из ключевых исходных веществ для получения ряда лекарственных средств. Эти вещества отличаются высокой стоимостью, не производятся в Республике Казахстан, а существующие описанные методы синтеза 4,7-дибромбензо[c][1,2,5]тиадиазола и 4,4`-дибромдифенил с уверенностью можно назвать экологически грязными. В современной литературе описано несколько способов получения 4,7-дибромбензо[c][1,2,5]тиадиазола. Первый заключается в бромировании бензотиадиазола молекулярным бромом в среде бромоводородной кислоты. В основе второго способа лежит бромирование бензотиадиазола молекулярным бромом в среде хлороформа. Бромирование дифенила проводится парами молекулярного брома, при этом побочным продуктом реакции является бромоводородная кислота. Необходимо отметить, что молекулярный бром, как и бромоводородная кислота, являются крайне едкими, коррозионногенными, токсичными реагентами, более того они являются ирритантами. Хлороформ также является высокотоксичным веществом и уже запрещен для использования в фармацевтической промышленности.

Цель нашего исследования заключалась в разработке экологически чистого и безопасного метода бромирования, соответствующего принципам концепции «Зеленой химии».

### Экспериментальная часть

Разработанный нами метод получения 4,7-дибромбензо[c][1,2,5]тиадиазола (2) и 4,4`-дибромдифенила (4) имеет существенные преимущества по сравнению с описанными выше методами, и, однозначно, является более безопасным и экологически чистым. Он осуществляется путем бромирования исходных веществ смесью калия бромида и калия бромноватокислого в среде уксусной кислоты. При таком исполнении молекулярный бром образуется и вступает в реакцию бромирования непосредственно в реакционном сосуде, что позволяет избежать выделения токсичных паров. Реакция была проведена по следующей схеме:

$$5KBr + KBrO_3 + 6CH_3COOH \longrightarrow 3Br_2 + 6CH_3COOK + 3H_2O$$




Обе реакции проводились в течение 8 часов при нагревании реакционной среды до слабого кипения и постоянном перемешивании. Контроль протекания химической реакции осуществлялся методом тонкослойной хроматографии (ТСХ). Окончание реакции бромирования бензотиадиазола (1) сопровождается выпадением белого кристаллического осадка ацетата калия и резким изменением цвета с ярко красного на светло-желтый. Выделение было осуществлено согласно методике [3]. Выход продукта реакции составил 85%. Строение синтезированного вещества было подтверждено данными спектрального анализа. $^{1}$H NMR ($CDC_{l3}$, 500 MHz): $_{1}$H 7.72 (s, 2H). $_{13}$C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz,): $_{13}$C 113.9, 132.3, 152. Выход продукта реакции бромирования дифенила (3) составил 90%. Полученный 4,4`-дибромдифенил представляет собой бесцветные кристаллы с температурой плавления 165,0–166,0 °С. Строение синтезированного вещества было подтверждено данными спектрального анализа $^{1}$H NMR ($CDC_{l3}$, 500 MHz): $\delta$ (ppm) 7.56 (d, $J$ = 8.4 Hz, 4H), 7.41 (d, $J$ = 8.4 Hz, 4H); $^{13}$C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): $\delta$ (ppm)138.9, 132, 128.5, 121.9.

**Вывод**

Разработана методика бромирования бензотиадиазола и дифенила, и получены соответствующие промышленно востребованные 4,7-дибромбензо[c][1,2,5]тиадиазол и 4,4`-дибромдифенил с использованием доступных и безопасных реактивов, согласно концепции «Зеленая химия».

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Указ № 577 от 30 мая 2013 года о переходе Республики Казахстан к «зеленой экономике».

2. Stanley E. Manahan. Green chemistry. – 2nd. – Columbia, Missouri U.S.A.: ChemChar Recearch, Inc., 2008. – 395 с.

3. Toppare Levent. TUNING THE OPTOELECTRONIC PROPERTIES OF CONJUGATED POLYMERS VIA DONOR-ACCEPTOR-DONOR ARCHITECTURES. – Haziran: SİMGE TARKUÇ, 2010. – 148 с.

**SUMMURY**

***GREEN METHOD OF BROMINATION***

**Alexeyeva V.A., Rychkova E.N., Sadykova D.M., 4th year students, Tyagunova O.A., 2nd year master**
**Karaganda State Medical University;**
**40 Gogolya St., Karaganda, 100012, Kazakhstan**

The authors succeeded in using affordable and safe reagents to fulfill bromination of benzothiadiazole and diphynil and to obtain the appropriate industrially demanded 4,7-dibromobenzo[c][1,2,5]thiadiazole and 4,4`-dibromdiphynil according to the concept of «Green chemistry».

***Keywords:*** bromination, 4,7-dibromobenzo[c][1,2,5]thiadiazole, 4,4`-dibromdiphynil, «Green chemistry»

**REFERENCES**

1. Presidental decree № 577 of May, 2013 on the transition of the Republic of Kazakhstan to a «green economy».

2. Stanley E. Manahan. Green chemistry. – 2nd. – Columbia, Missouri U.S.A.: ChemChar Recearch, Inc., 2008. – 395 c.

3. Toppare Levent. TUNING THE OPTOELECTRONIC PROPERTIES OF CONJUGATED POLYMERS VIA DONOR-ACCEPTOR-DONOR ARCHITECTURES. – Haziran: SİMGE TARKUÇ, 2010. – 148 c.

## ИЗУЧЕНИЕ ХЕМОСЕЛЕКТИВНОСТИ РЕАКЦИИ ХИТОЗАНА С 1-АЗИДО-3-ХЛОРПРОПАН-2-ОЛОМ

**Артемьев А.А., студ. 4 курса**

Руководители: **Критченков А.С.,** канд. хим. наук, науч. сотр. ИВС РАН;

**Скорик Ю.А.,** канд. хим. наук, зав. лаб. ИВС РАН

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** aleksej.artemev@pharminnotech.com

Получены азидные производные хитозана реакцией с 1-азидо-3-хлорпропан-2-олом. Изучено влияние мольного соотношения реагентов, температуры, pH и времени реакции хитозана с 1-азидо-3-хлорпропан-2-олом на хемоселективность процесса и степень замещения продукта.

***Ключевые слова:*** *хитозан, полимераналогичные реакции, азидалкиновое циклоприсоединение, преклик-модификация.*

### Введение

Концепция клик-химии, разработанная Шарплессом и сотр. около 20 лет назад, обеспечила химию хитозана мощными синтетическими методами [1], которые позволяют получить новые производные с привлекательными физико-химическими и биомедицинскими свойствами [2, 3]. Большинство работ сосредоточено на клик-реакции катализируемого медью (I) азид-алкинового циклоприсоединения [4], в которых производное хитозана выступает в роли азидной компоненты. Для введения азидной группы в хитозан используют положения *2* и *6* глюкозаминного звена, причем ведение азидной функции может осуществляться как через спейсер, так и напрямую.

Главными недостатками имеющихся путей введения азидной группы являются низкие степени замещения, многостадийный характер, а также жесткие условия введения и снятия защитных групп [1]. Кроме того, в литературе отсутствуют методики азидной преклик-модификации хитозана с прогнозируемой степенью замещения, поэтому разработка простых одностадийных унифицированных методик получения азидных производных хитозана с заданными степенями замещения представляет собой актуальную задачу. Целью настоящей работы являлась разработка простых методик получения азидных производных хитозана с заданной степенью замещения по определенному реакционному центру, для чего изучено влияние различных факторов (мольного соотношения реагентов, pH, температуры, времени реакции) на взаимодействие 1-азидо-3-хлорпропан-2-ола с хитозаном.

### Экспериментальная часть

В исследовании использовали низкомолекулярный крабовый хитозан (ЗАО Биопрогресс, Щелково) со средневязкостной молекулярной массой $3.7\times10^4$, степенью ацетилирования CA = 0.26 (из данных спектроскопии ЯМР $^1$H), влажностью 8.0% (определено гравиметрически). Спектры ЯМР $^1$H снимали на спектрометре Bruker Avance II+ 400 MHz в растворе $D_2O/CF_3COOH$ при 70°C, ИК-спектры – на ИК-спектрометре Bruker Vertex 70.

*Синтез 1-азидо-3-хлорпропан-2-ола.* К раствору 12.8 г $NaN_3$ в 40 мл воды добавляли эпихлоргидрин (18.5 г) и триметилбензиламмония бромид (0.19 г). Реакционную смесь перемешивали на магнитной мешалке 48 ч при 20°C. Образовавшийся продукт экстрагировли хлороформом (3×30 мл). Хлороформные экстракты объединили и высушили безводным $MgSO_4$. После упаривания хлороформа на роторном испарителе в вакууме водоструйного насоса получили 1-азидо-3-хлорпропан-2-ол (24.9 г, 92 %).

ЯМР $^1$H, 400 MHz, δ (м.д.): 1.45, 1.52 (2H, м, C$\underline{H_2}$N$_3$), 3.47–3.58 (3H, м, ClC$\underline{H_2}$C$\underline{H}$(OH)). ИК, см$^{-1}$: 2100 ($N_3$).

*Синтез (3-азидо-2-гидроксиспропил)хитозана (АГПХ).* Хитозан (0.5 г) добавляли к 30 мл одного из растворов: NaOH с pH = 11, 0.2 M $NaHCO_3$ с pH = 9, 0.05 M HCl с последующем добавлением 0.126 г $NaHCO_3$ (pH = 7), 0.2 M ацетатного буферного раствора с pH = 5. К полученной суспензии или раствору хитозана добавляли 1-азидо-3-хлорпропан-2-ол (1, 3, 5, 8 или 11 экв.). Реакционную смесь перемешивали на магнитной мешалке в течение 1, 3, 6, 9 или 12 ч при 20, 40, 60 или 80°C, в результате чего образовывались осадки полимеров. Все полученные осадки промывали ацетоном, 98% и 50% водным этанолом, затем сушили при 50°C до постоянной массы. Отсутствие органических примесей контролировали по спектрам ЯМР $^1$H.

**Результаты и их обсуждение**

АГПХ получен реакцией хитозана с с 1-азидо-3-хлорпропан-2-олом, который, в свою очередь, получен действием азида натрия на эпихлоргидрин. Введение в хитозан азидного фрагмента подтверждено наличием характеристической полосы валентных колебаний азидной группы в ИК спектре при 2100 $см^{-1}$. Взаимодействие 1-азидо-3-хлорпропан-2-ола с хитозаном может протекать по двум реакционным центрам: *O*-нуклеофильному центру на первичной гидроксильной группе в 6 положении глюкозаминного звена (*O*-замещение) и *N*-нуклеофильному центру аминогруппы (*N*-замещение). Для решения вопроса о хемоселективности процесса из спектров ЯМР $^1$H были рассчитаны общая степень замещения, а также соотношение *N*- и *O*-замещения.

Для разработки методики получения АГПХ с заданной степенью замещения изучено влияние мольного соотношения реагентов, pH среды, температуры и времени протекания реакции на степень и тип замещения. Влияние мольного соотношения регентов изучено в гомогенных условиях при pH = 7, при температуре 20 °C и времени реакции 6 ч. Увеличение мольного соотношения 1-азидо-3-хлорпропан-2-ол: хитозан приводит к увеличению степени замещения продукта, при этом увеличение количества 1-азидо-3-хлорпропан-2-ола повышает долю *N*-замещения в продукте с 43 до 58%.

Влияние времени протекания реакции изучено в гомогенных условиях при pH = 7, мольном соотношении 1-азидо-3-хлорпропан-2-ол : хитозан = 5 и температуре 20°C. Увеличение времени реакции приводит к увеличению общей СЗ, причем наибольшее увеличение СЗ происходит за первые 6 ч реакции. При этом следует отметить, что время протекания реакции мало влияет на соотношение *N*- и *O*-замещения. Доля *N*-замещения в условиях проведения эксперимента варьируется в пределах от 40 до 50%.

Взаимодействие хитозана с 1-азидо-3-хлорпропан-2-олом имеет выраженную температурную зависимость. При увеличении температуры от 20°C до 80°C степень замещения увеличивается от 0.3 до 1.1 (мольное соотношение 1-азидо-3-хлорпропан-2-ол : хитозан = 5, pH = 7, 6 ч), однако дальнейшее повышение температуры нецелесообразно, поскольку приводит к частичной деструкции полимера. Повышение температуры существенно влияет на хемоселективность реакции: доля *N*-замещения уменьшается при повышении температуры от 47% при 20°C до 24% при 80°C.

Наибольшее влияние как на общую степень замещения, так и на соотношение *O*- и *N*-замещения оказывает pH реакционной смеси. За 6 ч при 20°C и мольном соотношении 1-азидо-3-хлорпропан-2-ол : хитозан = 5 наименьшая степень замещения 0.21 достигается в слабокислой среде (pH = 5), а наибольшая – 0.9 – в щелочной среде (pH = 11). При этом с увеличением pH среды резко падает доля *N*-замещения с 71% при pH 5 до 21% при pH 11 и уменьшается СА с 0.26 до 0.16 при pH 11 в течении 6 часов.

**Выводы**

Реакция хитозана с 1-азидо-3-хлорпропан-2-олом приводит к образованию азидных производных хитозана. Реакция протекает как по *O*-нуклеофильному центру в 6 положении глюкозаминного звена (*O*-замещение), так и по *N*-нуклеофильному центру аминогруппы (*N*-замещение). Наибольшее влияние на хемоселективность оказывает влияние pH реакционной смеси и температура. На основании проведенных исследований разработаны методики синтеза азидных производных хитозана с низкими, умеренными и высокими степенями замещения с преобладанием *N*- или *O*-замещенных звеньев. Данное исследование описывает простой и удобный в препаративном отношении способ одностадийной преклик-модификации хитозана в мягких условиях в отсутствии токсичных реагентов. Полученные таким способом азидные производные хитозана могут быть успешно использованы для последующей клик-модификации.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Kritchenkov A. S., Skorik Y. A. Click reactions in chitosan chemistry // Russian Chemical Bulletin. – 2017. – V. 66, № 5. – P. 769–781.
2. Berezin A. S., Lomkova E. A., Skorik Y. A. Chitosan conjugates with biologically active compounds: design strategies, properties, and targeted drug delivery // Russian Chemical Bulletin. – 2012. – V. 61, № 4. – P. 781–795.
3. Kritchenkov A. S., Andranovits S., Skorik Y. A. Chitosan and its derivatives: vectors in gene therapy // Russian Chemical Reviews. – 2017. – V. 86, № 3. – P. 231–239.
4. Kushwaha D., Dwivedi P., Kuanar S. K., Tiwari V. K. Click Reaction in Carbohydrate Chemistry: Recent Developments and Future Perspective // Current Organic Synthesis. – 2013. – V. 10, № 1. – P. 90–135.

**SUMMARY**

***CHEMOSELECTIVITY OF CHITOSAN REACTION WITH 1-AZIDO-3-CHLOROPROPANE-2-OL***

**Artemev A.A., 4th year student**
**Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Azide derivatives of chitosan were prepared by reaction with 1-azido-3-chloropropane-2-ol. The influence of the mole ratio of reagents, temperatures, pH and reaction time of chitosan with 1-azido-3-chloropropane-2-ol on the chemoselectivity of the process and the degree of substitution of the product were studied.

***Key words:*** chitosan, polymer-analogous reactions, azide-alkyne cycloaddition, pre-click modification.

**REFERENCES**

1. Kritchenkov A. S., Skorik Y. A. Click reactions in chitosan chemistry // Russian Chemical Bulletin. – 2017. – V. 66, № 5. – P. 769–781.
2. Berezin A. S., Lomkova E. A., Skorik Y. A. Chitosan conjugates with biologically active compounds: design strategies, properties, and targeted drug delivery // Russian Chemical Bulletin. – 2012. – V. 61, № 4. – P. 781–795.
3. Kritchenkov A. S., Andranovits S., Skorik Y. A. Chitosan and its derivatives: vectors in gene therapy // Russian Chemical Reviews. – 2017. – V. 86, № 3. – P. 231–239.
4. Kushwaha D., Dwivedi P., Kuanar S. K., Tiwari V. K. Click Reaction in Carbohydrate Chemistry: Recent Developments and Future Perspective // Current Organic Synthesis. – 2013. – V. 10, № 1. – P. 90–135.

## ГЕННОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВЕКТОРЫ НА ОСНОВЕ КАТИОННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИТОЗАНА

**Бадажкова В.Д., студ. 4 курса**
Руководители: **Критченков А.С.,** канд. хим. наук, науч. сотр. ИВС РАН;
**Скорик Ю.А.,** канд. хим. наук, зав. лаб. ИВС РАН
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет;
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** badazhkova96@mail.ru

Получено и охарактеризовано новое катионное производное хитозана, которое содержит 4-(N,N,N-триметиламмоний)бензильный и (3-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2-метилпиридин-4-ил)метильный заместители и представляет интерес в качестве потенциального генно-терапевтического вектора.

***Ключевые слова:*** *хитозан, пиридоксаль, генная терапия.*

### Введение

Генная терапия в настоящее время стала одним из самых перспективных направлений в современной медицине. Одним из подходов в генотерапии является использование нуклеиновых кислот в терапевти-

ческих целях, однако для доставки нуклеиновой кислоты к клетке-мишени необходимо найти носитель, обладающий определенными параметрами. Такими параметрами обладают векторы на основе вирусов, которые в настоящее время применяются в 70% всех клинических испытаний, проводимых в области генотерапии [1]. Вирусные системы являются очень эффективными, однако обладают серьезными недостатками, такими как токсичность, иммуногенность, клеточная специфичность вирусов и сложность промышленного производства. Также емкость таких систем невелика – максимальный размер нуклеиновых кислот составляет 34000 азотистых оснований [2].

Невирусные системы доставки обладают меньшей иммуногенностью, исключают риск инсерционного мутагенеза, могут вмещать большее количество нуклеиновых кислот и являются гораздо более экономически эффективными и безопасными для производства. Среди невирусных систем наибольший интерес представляют комплексы на основе катионных липидов и полимеров. Полиплексы на основе синтетических полимеров обладают достаточно высокой токсичностью, поэтому перспективным представляется поиск эффективных векторов на основе низкотоксичных полимеров природного происхождения, среди которых особое место занимает хитозан [3].

Хитозан является продуктом полного или частичного гидролиза ацетильных групп хитина, представляет собой катионный линейный полисахарид, состоящий из статистически распределенных звеньев N-ацетилглюкозамина и глюкозамина. Хитозан растворим в разбавленных растворах органических и минеральных кислот, обладает низкой токсичностью, относительно легко подвергается химической модификации, что выделяет его среди других полимеров. Однако он имеет некоторые ограничения, в числе которых низкая растворимость в воде при физиологическом значении pH и относительно низкая эффективность трансфекции. Однако с помощью химической модификации возможно получить полимер, обладающий нужными свойствами [3].

На эффективность трансфекции хитозаном главным образом влияет катионная плотность и буферная емкость (для функционирования по механизму протонной губки при закислении эндосомы). В работе [4] для получения катионного производного использовался 4-(N,N,N-триметиламмоний)бензильный заместитель, который повысил катионную плотность полимера и придал ему хорошую растворимость в воде. Был получен N-[4-(N,N,N-триметиламмоний)бензил]хитозан хлорид (ТМАБХ) со степенями замещения 25%, 33% и 55%. Было установлено, что наибольшая эффективность трансфекции наблюдалось у полимера со степенью замещения 25% и составила 7% от эффективности трансфекции липофектамина. Для улучшения эффективности трансфекции в данной работе предлагается ввести в хитозан дополнительный заместитель, способствующий функционированию вектора как протонной губки. Для дополнительной модификации ТМАБХ в данной работе был использован пиридоксаль, природное низкотоксичное соединение.

**Экспериментальная часть**

ТМАБХ был получен, как описано в работе [4]: хитозан растворяли в 0.1 М HCl с последующем доведением pH реакционной смеси до 7 добавлением $NaHCO_3$. К полученному раствору добавили 4-формил-N,N,N-триметиланилиния йодид (3 экв.), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 3 ч. Образовавшееся основание Шиффа восстановили $NaBH_4$ (6 экв.). Полученный полимер осадили ацетоном, диализовали против 0.1 М раствора NaCl и сушили лиофильно (Схема 1, А).

Для введения (3-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2-метилпиридин-4-ил)метильного заместителя использовали аналогичную методику: ТМАБХ растворили в воде с последующем добавлением пиридоксаля (3 экв.), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 3 ч. Образовавшееся основание Шиффа восстановили $NaBH_4$ (6 экв.). Полученный полимер осадили ацетоном, диализовали против 0.1 М раствора NaCl и сушили лиофильно (Схема 1, В).

Для определения строения полимера и степени замещения использовали ЯМР $^1$H спектроскопию (рис. 1). Первый пик около 8.25 м.д. соответствует сигналу протона пиридинового кольца в шестом положении. В области 8.0–7.5 м.д. два мультиплета соответствуют четырем протонам бензольного кольца. В области 5.25–4.5 м.д. мультиплет включает в себя сигнал протона *H-1* глюкозаминного звена и метиленовые протоны обоих заместителей. Два мультиплета в области 4.6 – 3.2 м.д. соответствует протонам *H-2,3,4,5,6* глюкозаминного звена и метильным протонам 4[(N,N,N-триметиламмоний)бензильного заместителя. Сигнал в области 3.0–2.5 соответствует метильным протонам в (3-гидрокси-5-(гидрокси-

метил)-2-метилпиридин-4-ил)метильный заместителе, Сигнал при 2.1 м.д. соответствует метильным протонам ацетамидной группы.

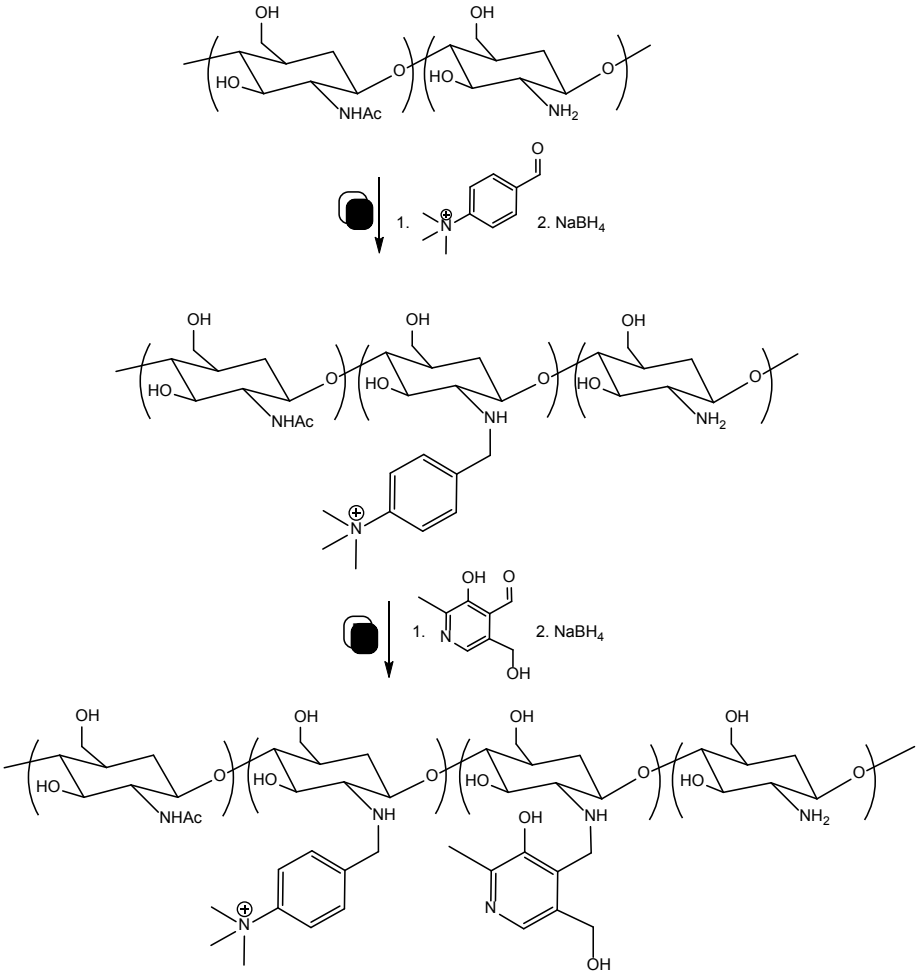



**Схема 1.** Синтез катионного производного хитозана

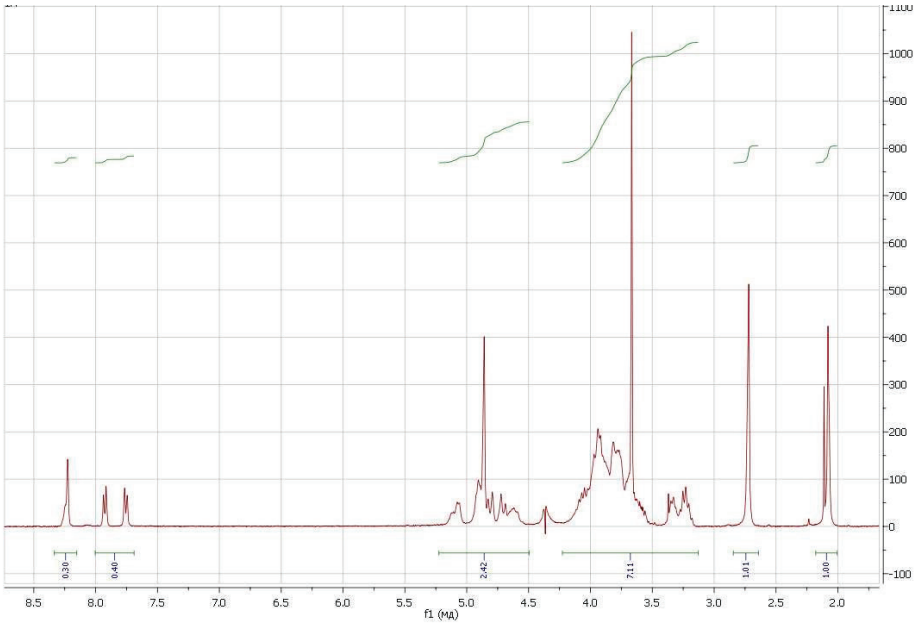



**Рис. 1.** Спектр ЯМР $^{1}$H катионного производного хитозана

**Выводы**

Взаимодействие низкозамещенного N-[4-(N,N,N-триметиламмоний)бензил]хитозана с пиридоксалем с последующим восстановлением азометиновой связи приводит к получению нового катионного производного хитозана, содержащего дополнительно (3-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2-метилпиридин-4-ил)метильный заместитель. Данное производное хорошо растворимо в воде, обладает повышенной катионной и буферной емкостями по сравнению с хитозаном, и представляет интерес для дальнейших физико-химических и биологических испытаний в качестве потенциального генно-терапевтического вектора.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Ginn S.L., Alexander I.E., Edelstein M.L., Abedi M.R., Wixon J. Gene therapy clinical trials worldwide to 2012–an update // The Journal of Gene Medicine. – 2013. – T. 15. – №. 2. – P. 65–77.

2. Casettari L., Vllasaliu D., Lam J.K., Soliman M., Illum L. Biomedical applications of amino acid-modified chitosans: A review // Biomaterials. – 2012. – T. 33. – №. 30. – P. 7565–7583.

3. Kritchenkov A.S., Andranovitš S., Skorik Y.A. Chitosan and its derivatives: vectors in gene therapy // Russian Chemical Reviews. – 2017. – T. 86. – №. 3. – P. 231.

4. Raik S.V., Poshina D.N., Lyalina T.A., Polyakov D.S., Vasilyev V.B., Kritchenkov A.S., Skorik Y.A. N-[4-(N,N,N-trimethylammonium)benzyl]-chitosan chloride: Synthesis, interaction with DNA and evaluation of transfection efficiency // Carbohydrate Polymers. – 2018. – V. 181. – P. 693-700.

**SUMMARY**

***GENE THERAPY VECTORS BASED ON CATIONIC CHITOSAN DERIVATIVES***

**Badazhkova V.D., 4th year student**

**Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University; 14 Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

A new cationic chitosan derivative with 4-(N,N,N-trimethylammonium)benzyl and (3-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-2-methylpyridin-4-yl) methyl substituents was obtained and characterized, and it is of interest as a potential gene therapy vector.

***Key words:*** chitosan, pyridoxal, gene therapy.

**REFERENCES**

1. Ginn S.L., Alexander I.E., Edelstein M.L., Abedi M.R., Wixon J. Gene therapy clinical trials worldwide to 2012–an update // The Journal of Gene Medicine. – 2013. – T. 15. – №. 2. – P. 65-77.

2. Casettari L., Vllasaliu D., Lam J.K., Soliman M., Illum L. Biomedical applications of amino acid-modified chitosans: A review // Biomaterials. – 2012. – T. 33. – №. 30. – P. 7565-7583.

3. Kritchenkov A.S., Andranovitš S., Skorik Y.A. Chitosan and its derivatives: vectors in gene therapy // Russian Chemical Reviews. – 2017. – T. 86. – №. 3. – P. 231.

4. Raik S.V., Poshina D.N., Lyalina T.A., Polyakov D.S., Vasilyev V.B., Kritchenkov A.S., Skorik Y.A. N-[4-(N,N,N-trimethylammonium)benzyl]-chitosan chloride: Synthesis, interaction with DNA and evaluation of transfection efficiency // Carbohydrate Polymers. – 2018. – V. 181. – P. 693-700.

# ОЦЕНКА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО КАППА-АГОНИСТА НА МОДЕЛЯХ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

**Батраков В.В., студ. 4 курса**
Научный руководитель: **Елисеева Н.В.,** к.м.н. старший преподаватель
кафедры фармакологии и биоинформатики ВолгГМУ.
Волгоградский Государственный Медицинский Университет –
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России,
400131, ЮФО, Волгоградская область, город Волгоград,
площадь Павших борцов, дом 1, кафедра фармакологии и биоинформатики

***E-mail:*** east.west.south96@gmail.com

Изучена противовоспалительная активность производного имидазобензимидазола в сравнении с нимесулидом. Исследование проводилось с помощью моделирования острого и хронического воспаления на задней лапке крыс. Показано достоверное влияние на уменьшение хронического воспаления у соединения KOR 205.

***Ключевые слова:*** *Каппа-агонисты, опиоидный рецептор, воспаление, формалин, адъювант Фрейнда, производное имидазобензоимидазола.*

Воспаление является комплексным патологическим процессом, возникающим в ответ на действие различных патогенных раздражителей, представляющее собой стимуляцию восстановления и предотвращения дальнейшего повреждения задействованных тканей. Этот ответ выражается, покраснением, отеком, повышением местной температуры, болью и нарушением функции поврежденной ткани. Агонисты каппа-рецепторов, помимо устранения болевого синдрома, обладают выраженным противовоспалительным действием [4]. Селективные каппа-агонисты, в отличии от других опиоидов не обладают многими типичными для этого класса соединений негативными побочными эффектами [3]. На кафедре фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ ранее были получены данные, убедительно показывающие, что производные имидазобензимидазола являются перспективными соединениями для разработки потенциальных анальгетиков с каппа-агонистической активностью [2].

## Экспериментальная часть

Острую воспалительную реакцию (отек) воспроизводили введением 0,1 мл 2% раствора формалина в вентролатеральную поверхность правой задней лапки [1]. Выраженность воспалительной реакции оценивали через 3 ч после индукции воспаления по изменению объема лапы с помощью Плетизмометра UgoBasile (Италия). Исследуемое вещество и препарат сравнения «Найз» (нимесулид) (Dr. Reddy's, Индия) вводили зондом перорально в желудок за 1 ч до инъекции формалина в дозе 10 мг\кг. Дизайн эксперимента включал следующие группы животных: 1 группа интактная, 2 группа – контрольные животные с острым экссудативным воспалением, 3 и 4 группы – животные с острым экссудативным воспалением, которые получали соединение и препарат сравнения, соответственно.

Для моделирования хронического воспаления животным вводили адъювант Фрейнда (масляную эмульсию микобактерий) в вентролатеральную поверхность правой задней лапки в объеме 0,1 мл [1], что дает возможность изучить первичную воспалительную реакцию в месте введения, а также иммунологическую реакцию, развивающуюся примерно через 10 дней в контралатеральной лапе. Измерение величины воспаленной конечности проводилось с помощью Плетизмометра UgoBasile (Италия) с самого первого дня и на 4, 8, 12, 18, 21, 25 и 30 день эксперимента, а начиная с 12 дня измеряли объем контрлатеральной. Дизайн эксперимента включал следующие группы животных: 1 группа интактная, 2 группа – контрольные животные с артритом, 3 и 4 группы – животные с артритом, которые получали соединение KOR 205 и нимесулид, соответственно.

Препарат сравнения «Найз» (Dr. Reddy's, Индия) и исследуемое соединение вводились перорально в течении 14 дней в дозе 10 мг/кг, начиная с первого дня эксперимента раз в сутки. Контрольным животным вводился эквивалентный объем дистиллированной воды. Критерием оценки являлась динамика прироста отека лапки, измеряемая онкометрически. Данные обрабатывали статистически при помощи компьютерной программы GraphPadPrism 5.0 с использованием критерия Манна-Уитни.

При введении в вентролатеральную поверхность лапы крысы формалина возникала острая экссудативная реакция через 2–3 часа после введения, характеризующаяся отеком лапки. Проведенные исследования показали, что в случае реакции острого воспаления под влиянием «Найз» отек лапки снижался на 64%, а под влиянием исследуемого вещества KOR 205 – на 37%.

При введении в вентролатеральную поверхность лапы крысы адъюванта Фрейнда возникала воспалительная реакция, сопровождающаяся гипералгезией ткани и выраженным отеком, которая постепенно достигала максимальной выраженности, что характеризовалось значительным отеком пораженнной конечности, выраженной гиперемией, нарушением активных движений у животных. Максимальное развитие отека было зафиксировано у животных контрольной группы на 4 сутки после введения адъюванта. Прирост объема воспаленной конечности превышал исходные данные почти в 3 раза и составлял 1,9±0,2 мл. В последующем происходило постепенное уменьшение выраженности отека с сохранением достоверных отличий до 25 дня исследования. Объем конечности у интактных животных не менялся с течением эксперимента. У животных контрольной группы на протяжении всего опыта отек лапы был максимально выражен. Проведенные исследования показали, что через 4 суток после введения адъюванта происходило статистически значимое уменьшение первичной экссудативной реакции под действием KOR 205 в 1,3 раза и под влиянием препарата «Найз» в 2,3 раза. На 8-е сутки опыта на фоне введения соединения KOR 205 отек лапы животных уменьшался в 2,2 раза, при введении препарата сравнения – в 3,7. К 18 дню выраженность отека в обеих экспериментальных группах статистически не отличалась от группы интактных животных.

Вторичную иммунологическую реакцию (отек на контрлатеральной лапке) оценивали на 12 сутки. Было показано, что «Найз» снижает отек неинъецированной лапы крыс в 1,4 раза относительно контрольных значений, в то время как KOR 205 в 1,9 раз.

**Выводы**

В ходе исследования было выявлено, что соединение KOR 205 на модели острого воспаления уступает препарату сравнения. Однако, на модели хронического воспаления исследуемое вещество сопоставимо с препаратом сравнения.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А. Н. Миронов (ред.) – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

2. Спасов А.А., Гречко О.Ю., Елисеева Н.В. и др., Новый класс агонистов каппа опиоидных рецепторов // Экспериментальная и клиническая фармакология, – 2010, – 73: – 8–9.

3. Kivell B, Prisinzano T.E. Kappa opioids and the modulation of pain // Psychopharmacology (Berl). – 2010 Jun; 210(2). – P.109–119.

4. Iwaszkiewicz K. S. Targeting peripheral opioid receptors to promote analgesic and anti-inflammatory actions / K.S. Iwaszkiewicz, Schneider J.J., Susan Hua. // Front. Pharmacol. – October 2013. – Vol 4. – Art. 132.

**SUMMARY**

***ESTIMATION OF ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF NEW KAPPA-AGONIST ON ACUTE AND CHRONIC INFLAMMATION MODELS***

**Batrakov V.V., 4th year student**
**Volgograd State Medical University;**
**1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russian Federation**

Anti-inflammatory activity of imidazobenzimidazole was studied in comparsion with nimesulide. Research was carried out using the method of modeling of acute and chronic inflammation. It was shown that KOR 205 has significant influence on decreasing of chronic inflammation.

***Key words:*** Kappa-agonists, opioid receptor, inflammation, formalin, Freund's adjuvant, imidazobenzimidazole derivative.

**REFERENCES**

1. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv / A. N. Mironov (red.) – M.: Grif i K. 2012. – 944 P.

2. Spasov A.A., Grechko O.U., Eliseeva N.V., New class agonists kappa-opioid receptors // Experimental and Clinical Pharmacology, – 2010. – 73: – 8–9.

3. Kivell B, Prisinzano T.E. Kappa opioids and the modulation of pain // Psychopharmacology (Berl). – 2010 Jun; 210(2). – P.109–119.

4. Iwaszkiewicz K. S. Targeting peripheral opioid receptors to promote analgesic and anti-inflammatory actions / K.S. Iwaszkiewicz, Schneider J.J., Susan Hua. // Front. Pharmacol. – October 2013. – Vol 4. – Art. 132.

## СИНТЕЗ И АНАЛИЗ ПРОДУКТОВ РЕАКЦИИ КАРБОКСИМЕТИЛАЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ С *О*-ФЕНИЛЕНДИАМИНОМ

**Беляева А.В., бакалавр 4 года обучения,**
**Кутькина Д.Н., асп. 3 года обучения**
Руководитель: **Иозеп А.А.,** д. фарм. н., профессор
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул., проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** daria.kutkina@pharminnotech.com

Осуществлена модификация альгиновой кислоты *о*-фенилендиамином с использованием карбоксиметилальгиновой кислоты, ее этилового эфира и азида. Исследовано влияние температуры и времени реакции на результаты N-ацилирования.

***Ключевые слова:*** *альгиновая кислота,карбоксиметилальгиновая кислота, о-фенилендиамин, бензимидазол.*

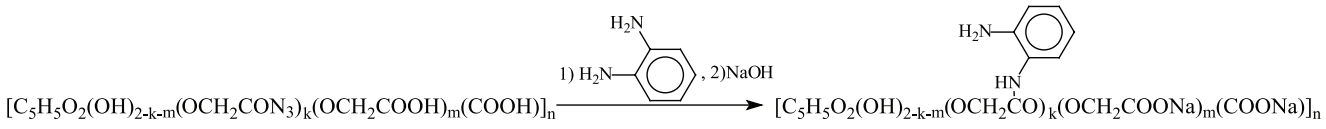
### Введение

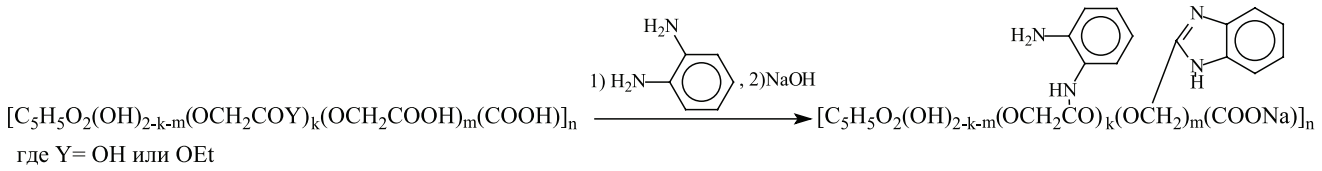
Использование природных полисахаридов и их производных при совершенствовании лекарственных препаратов, как правило, снижает их токсичность, пролонгирует действие, изменяет растворимость в воде и жирах. В этой связи большой интерес представляет альгиновая кислота, которая обладает широким спектром фармакологической активности и используется, как в качестве действующего БАВ, так и вспомогательного вещества при изготовлении лекарственных средств. Несмотря на широкое применение в фармации, медицине, а также в пищевой и косметической промышленности альгиновая кислота и ее производные мало изучены, что затрудняет применения их в синтезе физиологически активных полимеров. В то же время известно, что модификация уже известных лекарственных субстанций производными альгиновой кислоты приводит не только к сохранению их активности, но и изменению спектра действия [1].

При конструировании полимерных БАВ часто используется ацилирование N-нуклеофилов полисахаридкарбоновыми кислотами и их производными. Однако сведения о реакциях производных альгиновой кислоты с ароматических диаминами, представляющими практический интерес для синтеза лекарственных веществ, в литературе отсутствуют. Поэтому целью данной работы является исследование реакций карбоксиметилальгиновой кислоты (КМАК), ее этилового эфира и азида с о-фенилендиамином.

### Экспериментальная часть

Химическую модификацию КМАК о-фенилендиамином проводили по следующим схемам:






Выбор полимерного ацилирующего агента определен тем, что азид позволяет получать N-(*о*-аминофенил) амид КМАК с хорошим выходом при температуре от 0 до 20°С, при которой имидазольный цикл не образуется. В случае этилового эфира реакция идет при 80°С, при которой метилкарбоксильные группы и уроновые кислоты с амином образуют только соль [2], поэтому мы предполагали, что циклизация также не пойдет. КМАК ацилирует амины лишь при температуре выше 90°С [3], поэтому при 120°С мы ожидали получить бензимидазольное производное альгиновой кислоты.

Синтез осуществляли по методикам, разработанным на кафедре ХТЛВ:

К раствору азида КМАК добавляли мочевину и через некоторое время – амин (5 моль на моль монозвена), с помощью раствора щелочи доводили значение pH до 6, и смесь выдерживали при 20°С 20 ч.

К этиловому эфиру КМАК приливали раствор *о*-фенилендиамина в этаноле (3 моль на моль монозвена) и реакционную массу кипятили 10 часов или к карбоксиметилальгиновой кислоте приливали раствор *о*-фенилендиамина в 1-бутаноле (0,5 моль на моль монозвена) и реакционную массу кипятили 4, 8, 12 и 16 часов.

По окончании выдержки, полисахарид осаждали спиртовым раствором щелочи и центрифугировали. От ионносвязанного амина продукт очищали переосаждением из водного раствора щелочи спиртом.

УФ спектры продукта реакции амина с азидом КМАК и исходного амина похожи и имеют максимумы поглощения при 212, 235, 286 и 214, 239, 296 нм, соответственно.

**Таблица 1**

**ВЕЛИЧИНЫ $\lambda_{MAX}$ В УФ СПЕКТРАХ *О*-ФЕНИЛЕНДИАМИНА И ПРОДУКТОВ ЕГО АЦИЛИРОВАНИЯ**

| Соединение | $\lambda_{max}$ (водный 0.1 М. NaOH), нм |
|---|---|
| *о*-Фенилендиамин | 214, 239, 296 |
| N-(*о*-аминофенил) амид КМАК | 212, 235, 286 |
| Продукт реакции с эфиром КМАК | 246, 273, 278 |
| Продукт реакции с КМАК | 246, 273, 278 |
| 2-метилбензимидазол | 246, 273, 278 |

Наоборот, УФ спектры образцов, полученных ацилированием *о*-фенилендиамина КМАК и ее этиловым эфиром, сильно отличаются от спектров исходного амина и N-(*о*-аминофенил) амида КМАК и имеют одни и те же максимумы поглощения 246, 273, 278 нм, что и в спектрах 2-метилбензимидазола.

Синтезированные вещества характеризовали по содержанию азота, определенного методом сжигания с использованием реактива Несслера, и степенью замещения ($C_з$ – число моль ароматических фрагментов, приходящихся на монозвено полимера). Число гетероциклических фрагментов в альгиновой кислоте определяли спектрофотометрическим методом (для калибровки использовали 2-метилбензимидазол), а амидных групп – по содержанию азота.

Анализируя УФ спектры полученных образцов можно сделать вывод, что *о*-фенилендиамин ацилируется как поликислотой, так и ее этиловым эфиром и азидом, однако N-(*о*-аминофенил)амид КМАК образуется только при взаимодействии с азидом в воде при 20°С. При повышении температуры до 80°С и выше полученный амид превращается в бензимидазольный цикл со $C_з$ до 0,36. При увеличении времени реакции при 120°С идет деструкция продукта реакции, содержание азота и гетероцикла в образцах уменьшается.

**Таблица 2**

**РЕЗУЛЬТАТЫ АЦИЛИРОВАНИЯ *О*-ФЕНИЛЕНДИАМИНА**

| Реагент | Время, ч | Азот, % | $C_3$, моль на монозвено |
|---|---|---|---|
| Азид КМАК[1] | 20 | 0,67 | 0,27 |
| Этиловый эфир КМАК[2] | 10 | 0,65 | 0,36 |
| КМАК[3] | 4 | 0,57 | 0,36 |
| КМАК[3] | 8 | 0,50 | 0,25 |
| КМАК[3] | 12 | 0,087 | 0,08 |
| КМАК[3] | 16 | 0,096 | 0,044 |

[1] – вода, 20°С; [2] – этанол, 80°С; [3] – 1-бутанол, 120°С.

**Вывод**

Таким образом, при ацилировании *о*-фенилендиамина карбоксиметилальгиновой кислотой, ее этиловым эфиром и азидом при температурах до 20°С основным продуктом реакции является N-(*о*-аминофенил) амид КМАК, а при нагревании выше 80°С идет образование бензимидазол-2-илметилкарбоксиметилальгиновой кислоты.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Серебренникова, Е.С. Изучение антимикробной активности некоторых производных альгиновой кислоты. / Е.С. Серебренникова, В.Л. Давыдова, С.В. Гурина, А.А. Иозеп // Проблемы медицинской микологии – 2013 – Т.15, № 4. С. 60–62.

2. Черемушкин, А.И. Этиловый эфир карбоксиметилальгиновой кислоты и его ацилирующая активность в реакциях с N-нуклеофилами / А.И. Черемушкин, Т.И. Тарадейко, А.А. Иозеп // ЖОХ. – 2015. – Т. 85, вып. 6. – С. 1012–1016.

3. Серебренникова, Е.С. Реакции карбоксиметилальгиновой кислоты с некоторыми N-нуклеофилами. / Е.С. Серебренникова, М.С. Мороз, А.И. Черемушкин, А.А. Иозеп // Бутлеровские сообщения –2012 – Т. 31, № 7. С. 18–23.

**SUMMARY**

***THE SYNTHESIS AND ANALYSIS RODUCTS OF REACTION CARBOXYMETHYLALGINIC ACID AND ITS DERIVATIVES WITH ORTHO-FENYLENEDIAMINE***

**Belyaeva A.V., 4th year student; Kutkina D.N., post-graduate of the 3 year of studying**
**Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The modification of alginic acid by ortho-phenylenediamine with usage of carboxymethylalginic acid and ethyl ether of carboxymethylalginic acid was implemented. The influence of time and temperatureon the results of N-acylation was investigated.

***Key words:*** alginic acid, carboxymethylalginic acid**,** ortho-phenylenediamine, benzimidazol.

**REFERENCES**

1. Serebrennikova, E.S. Studying of antimicrobial activity of some derivaties of alginic acid. / E.S. Serebrennikova, V.L.Davydova, S.V. Gurina, A.A. Iozep // Problems in medical mycology – 2013 – 15(4), P. 60–62.

2. Cheremushkin, A.I. Ethyl ester of carboxymethylalginic acid and its acylating activity in reactions with N-nucleophiles. / A.I. Cheremushkin, T.I. Taradeiko, A.A. Iozep // Russ. J. Gen. Chem. – 2015 – 85(6), P. 1012–1016.

3. Serebrennikova, E.S. Carboxymethylalginic acid and its reaction with N-nucleophils. / E.S. Serebrennikova, M.S. Moroz, A.I.Cheremushkin, A.A. Iozep // Butlerov Communications – 2012. – T. 31. – № 7. – P. 18–23.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РЕМАКСОЛА НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ

**Болотина Ю.Д., студ. 2 курса, Луст М.В., студ. 2 курса**
Руководитель: **Радько С.В.,** ассист. каф. фармакологии и клинической фармакологии СПХФУ
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** stepan.radko@pharminnotech.com

Проведена оценка влияния Ремаксола на тренировочный процесс при введении до и после тренировочных нагрузок. Установлено, что повышение физической работоспособности Ремаксолом достигается при его применении после тренировочных нагрузок. Оно сопоставимо с таковым при применении препарата сравнения. Выносливость животных, оцениваемая по максимальному времени плавания с грузом 7,5% от массы тела, на фоне применения Ремаксола после тренировок, возросла в 2,49 и 2,34 раза относительно исходных значений и значений контрольной группы соответственно. Применение Ремаксола до тренировок не приводило к изменениям в работоспособности.

***Ключевые слова:*** *Ремаксол, физическая работоспособность, вынужденное плавание.*

Физическая работоспособность является одной из главных составляющих качества жизни человека. Практически все заболевания приводят к снижению физической работоспособности, которое зачастую сохраняется даже после завершения периода восстановления организма после болезни [1]. Поэтому использование фармакологических веществ, повышающих физическую работоспособность, может существенно увеличить реконвалесценцию. Увеличение работоспособности также играет немаловажную роль для людей, чья жизнь связана с экстремальными видами профессиональной деятельности.

В основе работоспособности лежат процессы утомления и восстановления. Утомление при физических нагрузках сопровождается окислительным стрессом, истощением компонентов антиоксидантной системы организма и активации свободно радикальных процессов [2]. Гипоксию также рассматривают как одну из причин снижения физической работоспособности и несоответствия энергопотребности клетки в энергопродукции системы митохондриального окислительного фосфорилирования, что приводит к недостатку АТФ в организме и, как следствие, повышению концентрации ненасыщенных жирных кислот и интенсивности перекисного окисления липидов [3].

Таким образом, можно предположить, что наиболее приемлемыми для повышения физической работоспособности могут быть препараты из группы антиоксидантов и антигипоксантов [4].

### Экспериментальная часть

Исследования проводили на беспородных мышах – самцах массой 22–24 г в соответствии с Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», приказом Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Животные содержались в стандартных условиях сертифицированного вивария на обычном пищевом рационе, со свободным доступом к воде.

Животные были поделены на 4 экспериментальные группы, по 10 мышей в каждой: 1 группа – контрольные мыши, перорально получали физиологический раствор в дозе 10 мл/кг; 2 группа – опытная, получала препарат сравнения – этилтиобензимидазола гидрохлорид (ЭТБИГХ) в дозе 25 мг/кг сразу после тренировки; 3 группа (за 30 минут до тренировки) и 4 группа (после тренировки) получали исследуемый препарат Ремаксол в дозировке 0,2 мл на 10 г животного.

Все препараты вводились животным внутрибрюшинно 3 раза в неделю на протяжении 6 недель.

Оценка физической работоспособности проводилась в тесте «Вынужденное плавание» со смешанной (аэробно-анаэробной) нагрузкой (с грузом 7,5% от массы тела). Исследования проводили в плавательной установке, представляющей собой 200-литровый бассейн высотой 40 см, шириной 35 см и длинной 80 см, заполняемый водой до половины. Внутри него располагался внутренний контур из оргстекла высотой 30 см, шириной 30 см и длинной 75 см, разделенный на 10 отсеков (15х15 см каждый). Установку заполняли до половины десатурированной водой температуры 22–24ºС. Десатурацию воды проводили путем

предварительного отстаивания воды в течение суток. Утяжеляющий груз фиксировали в области брюха с помощью специальных одноразовых креплений. Во время теста животных помещали в соответствующий отсек бассейна и сразу включали секундомер. Критерием окончания тренировки являлось погружение животного на дно бассейна без плавательных движений или неудачной попытки всплыть на поверхность более трех секунд, после чего животное извлекали из бассейна, обсушивали мягкой тканью и помещали в стандартную клетку. Оценочный тест времени плавания проводили один раз в неделю.

В ходе проведенного исследования было установлено, что в контрольной группе и в группе, получавшей Ремаксол за 30 минут до тренировки, не отмечалось достоверных изменений во времени плавания на протяжении восьми недель (таблица 1).

**Таблица 1**

**ВЛИЯНИЕ ИССЛЕДУЕМЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ВРЕМЯ ПЛАВАНИЯ**

| Группа | Время плавания, сек | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Контрольная | ЭТБИГХ | Ремаксол (за 30 минут) | Ремаксол (после тренировки) |
| Исходно | 363,1± 65,6 | 326,85± 47,3 | 426,1± 22,8 | 393,5± 86,5 |
| 4 неделя | 388,5± 69,0 | 675,0± 125,6[1] | 438,0± 78,8 | 758,3± 57,1[1,2] |
| 5 неделя | 390,39± 42,0 | 640,5± 94,7[1] | 446,6± 58,2 | 939,8± 101,3[1,2] |
| 6 неделя | 418,38± 75,6 | 669,4± 94,9[1,2] | 474,3± 89,29 | 981,0± 123,4[1,2,3] |
| 7 неделя последействие | 397,0± 45,3 | 636,5± 77,2[1] | 281,6± 22,0 | 783,8± 90,3[1,2] |
| 8 неделя последействие | 385,66± 51,0 | 759,8± 90,0[1] | 300,8± 28,8 | 911,8± 167,3[1,2] |

Примечание: 1 – достоверные отличия от соответствующего исходного показателя ($p < 0,05$); 2 – достоверные отличия от соответствующего показателя контрольной группы ($p < 0,05$); 3 – достоверные отличия от соответствующего показателя группы ЭТБИГХ ($p < 0,05$).

В группе, получавшей Ремаксол после тренировки, через 4 недели тренировок произошло достоверное увеличение работоспособности, в 1,93 раза относительно исходных значений и в 1,95 раза относительно значений контрольной группы. По сравнению с референсным препаратом достоверных изменений выявлено не было. На 5-й неделе введений Ремаксола показатели времени плавания были выше исходных значений в 2,39 раза и выше значений контрольной группы в 2,41 раза. К 6-й неделе эксперимента работоспособность достоверно была выше исходных значений и значений контрольной группы в 2,5 и 2,35 раза соответственно. По сравнению с референсным препаратом показатели времени плавания оказались выше в 1,46 раза. Через неделю после окончания введений препаратов, в группе, получавшей Ремаксол после тренировки, работоспособность достоверно была выше в 1,99 раза исходных показателей и в 1,97 раза показателей контрольной группы. Через две недели после окончания введений работоспособность была выше в 2,36 раза относительно контрольной группы и в 2,32 раза от исходных значений. Относительно препаратов сравнения достоверных данных получено не было.

В группе, получавшей препарат сравнения этилтиобензимидазола гидрохлорид, на 4-й и 5-й неделях физическая работоспособность достоверно увеличилась относительно исходных значений в 2,06 раза 1,96 раза соответственно. На 6-й неделе время плавания достоверно превышало исходные значения в 2,05 раза и значения контрольной группы в 1,6 раза. После окончания введений этилтиобензимидазола гидрохлорида, на 7-й и 8-й неделях эксперимента, физическая работоспособность оставалась выше исходных значений в 1,95 и 2,32 раза соответственно.

**Выводы**

1. Ремаксол повышает физическую работоспособность при курсовом введении после физической нагрузки, увеличивая выносливость.

2. Для Ремаксола характерно последействие, с сохранением или нарастанием выносливости животных после прекращения введения препарата.

3. Повышение работоспособности при применении Ремаксола сопоставимо с таковым у эталонного актопротектора этилтиобензимидазола гидрохлорида.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К. − 2012. – С. 944.

2. Корнякова В.В., Фармакологическая регуляция окислительного стресса при физическом утомлении в эксперименте//Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – №1–2. – С. 270–272.

3. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антигипоксантов // ФАРМиндекс-Практик. – 2004. – С. 30–39.

4. Бобков Ю.Г., Виноградов В.М. Фармакологическая коррекция утомления. // Медицина. – 1984. – С. 208.

**SUMMARY**

***EVALUATION OF THE EFFECT OF REMAXOL ON PHYSICAL PERFORMANCE***

**Bolotina Y.D., 2nd year student; Lust M.V., 2nd year student**
**Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Evaluation of the influence of Remaxol on the training process with the introduction before and after training loads was carried out. It was established that the increase in physical performance of Remaxol is achieved when it is used after training loads. Endurance of animals, estimated by the maximum swimming time with a load of 7.5% of body weight, against the background of application of Remaxol after training, increased by 2.49 and 2.34 times with respect to the initial values and values of the control group, respectively. The use of Remaxol prior to training did not lead to changes in performance.

***Key words:*** Remaxol, forced swimming, physical performance.

**REFERENCES**

1. Guidelines for conducting pre-clinical studies of medicinal products. Part One / ed. A.N. Mironov. – M.: Grif and K. − 2012. – 944 p.

2. Kornyakova V.V Pharmacological regulation of oxidative stress in physical fatigue in the experiment// International journal of applied and fundamental research №1. − 2017. − 270–272 p.

3. Okovityi S.V. *Clinical Pharmacology of Antihypoxants.* Part I// PHARMindex-Practice. − 2004. − 30–39 p.

4. Bobkov Y.G., Vinogradov V.I. Pharmacological Correction of Tiredness// Meditsina. − 1984. – 208 p.

## ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИИ ГИДРАЗИДА КАРБОКСИЭТИЛАЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ С АЛЬДЕГИДАМИ, СОДЕРЖАЩИМИ 5-НИТРОФУРАНОВЫЙ ЦИКЛ

**Галашева С.Н., магистрант 2 года обучения, Тарадейко Т.И., асп. 4 года обучения**
Руководитель: **Иозеп А.А.,** д. фарм. н., профессор
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул., проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail:*** galasheva.sofja@yandex.ru

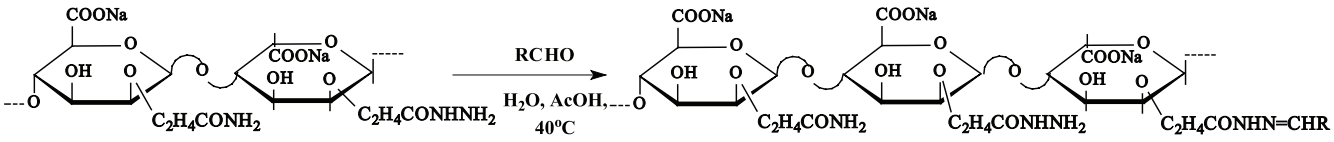
Исследована реакция гидразида карбоксиэтилальгиновой кислоты с альдегидами, содержащими 5-нитрофурановый цикл, изучено влияние количества альдегида на выход целевого продукта.

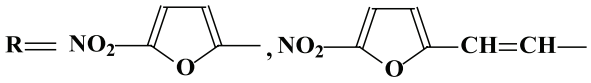
***Ключевые слова:*** *альгиновая кислота, гидразид карбоксиэтилальгиновой кислоты, N-арилиденгидразид карбоксиэтилальгиновой кислоты.*

По мере возрастания резистентности микроорганизмов к действию существующих лекарственных средств, все больший интерес и актуальность приобретают их полимерные аналоги [1], которые увеличивают местную концентрацию и устойчивость к воздействию ферментов, а также снижают токсичность противомикробных препаратов. Один из путей совершенствования химиотерапевтических средств, представляющих собой карбонильные соединения (например, производные нитрофурана), является превращение их в полимерные ацилгидразоны с помощью гидразидов полисахаридкарбоновых кислот [2]. Среди них большой интерес представляет гидразид карбоксиэтилальгиновой кислоты (гидразид КЭАК), так как сама кислота проявляет широкий спектр биологической активности и применяется в медицине и фармации. В связи с этим целью нашего исследования стал синтез полимерных производных 5-нитрофурфурола на основе гидразида карбоксиэтилальгиновой кислоты.

## Экспериментальная часть

Химическую модификацию альгиновой кислоты осуществляли по схеме:




Амид КЭАК получали по разработанной ранее методике [3] алкилированием альгиновой кислоты акриламидом в диоксане в присутствии четвертичных аммонийных оснований. Образец характеризовали по числу амидных и карбоксиэтильных групп, приходящихся на мономерное звено ($C_{акэ}$ = 1,2 и $C_{кэ}$ = 0). Гидразид КЭАК получали нагреванием образовавшегося амида с гидразин гидратом при 40°С в течение 12 ч [4]. Полученный образец характеризовали по числу гидразидных и амидных групп, приходящихся на моль-звено моносахаридного фрагмента ($C_{гкэ}$ = 0,36 и $C_{акэ}$ = 0,22 соответственно).

Реакцию гидразида КЭАК с карбонильными соединениями проводили по методике синтеза N-бензилиденгидразидов полисахаридкарбоновых кислот [5]. К натриевой соли гидразида в 0,2 н. уксусной кислоте приливали спиртовой раствор альдегида и смесь выдерживали при температуре 40°С в течение 1 часа при перемешивании. Продукт реакции осаждали этанолом, растворяли в воде, подщелачивали до pH 8, вновь осаждали спиртом, центрифугировали, промывали спиртом и сушили в вакууме.

В ИК спектрах полученных образцов обнаружены полосы поглощения амидной группы в области 1650–1670 (ν(C=O)) и 1580 см$^{-1}$ (δ(N-H)) и нитрогруппы в области 1520 см$^{-1}$ ($\nu_{ассим}$(N-O)) и 1352 см$^{-1}$($\nu_{сим}$(N-O)). А также увеличение интенсивности полосы поглощения в области 1620–1630 см$^{-1}$, характерной для ν($COO^-$) уроновых кислот и ν(C=N) группы $R_1R_2C{=}NNHR_3$.

Качественный анализ полученных веществ осуществляли методом УФ спектрометрии, так как значения максимумов поглощения водных растворов продуктов реакции с 5-нитрофурфуролом ($\lambda_{max}$ = 365 нм) и β-(5-нитро-2-фурил)акролеином ($\lambda_{max}$ = 292нм) и исходных альдегидов $\lambda_{max}$ = 312 нм, $\lambda_{max}$ = 357 нм, соответственно, не совпадают, а полисахарид в данной области не поглощает.

Количественно образцы анализировали методом кислотного гидролиза в присутствии формальдегида. После его окончания в УФ спектре обнаруживали полосу поглощения только исходного альдегида. Это позволило считать, что гидролиз ацилгидразона прошел нацело и найденное количество альдегида в растворе соответствует связанному альдегиду в синтезированных образцах ацилгидразонов.

Синтезированные образцы характеризовали по степени замещения $C_з$ (число молей гидразонов, приходящихся на моносахаридный фрагмент полимера), а реакцию образования ацилгидразона – по степени

превращения гидразидных групп в гидразоны $C_n$ (процент гидразидных групп, прореагировавших с карбонильными соединениями).

С целью определения условий, позволяющих ввести в образец гидразида определенное количество фрагментов нитрофурана, была исследована зависимость степени замещения ацилгидразонов от количества используемого в реакции альдегида.

Как и в случае с N-бензилиденгидразидом КМАК [6], при увеличении избытка альдегида от 1 до 5 моль на моль звена альгиновой кислоты для 5-нитрофурфурола $C_n$ увеличивается с 36% до 92%, а для β-(5-нитро-2-фурил)акролеина с 89% до 90% (таблица 1). Дальнейшее увеличение концентрации реагента не повышает выход продукта, что можно объяснить тем, что добавление большого количества альдегида приводит к образованию суспензии, в которой участвующие в реакции вещества находятся в разных фазах и процесс резко замедляется.

**Таблица 1**

**ВЛИЯНИЕ КОЛИЧЕСТВА АЛЬДЕГИДА НА РЕЗУЛЬТАТЫ РЕАКЦИИ ОБРАЗОВАНИЯ ГИДРАЗОНОВ ($C_{гкэ}$ = 0,36, $C_{акэ}$ = 0,22, 40°С, 1 час)**

| Избыток альдегида, моль/моль | Характеристика продукта | | | |
|---|---|---|---|---|
| | N-(5-нитрофурфурилиден)-гидразид КЭАК | | N-3-(5-нитро-2-фурил)-2-пропенилиденгидразид КЭАК | |
| | $C_з$, моль/моль | $C_п$, % | $C_з$, моль/моль | $C_п$, % |
| 1 | 0,13 | 36 | 0,320 | 89 |
| 2 | 0,21 | 58 | 0,320 | 89 |
| 3 | 0,25 | 69 | 0,317 | 88 |
| 4 | 0,28 | 78 | 0,320 | 89 |
| 5 | 0,33 | 92 | 0,324 | 90 |

Обращает на себя внимание тот факт, что скорость взаимодействия гидразида КЭАК с β-(5-нитро-2-фурил)акролеином значительно выше, чем с 5-нитрофурфуролом. Уже при однократном избытке реагента $C_n$ 3-(5-нитро-2-фурил)-2-пропилиденгидразида КЭАК достигает 89%, дальнейшее увеличение количества альдегида не приводит к росту степени замещения. В то время как с 5-нитрофурфуролом скорость превращения гидразидных групп в гидразоны возрастает постепенно и достигает 92% лишь при избытке 5 моль/моль.

## Выводы

Таким образом, нагревание гидразида карбоксиэтилальгиновой кислоты со спиртовым раствором 5-нитрофурфурола или 3-(5-нитро-2-фурил)акролеина в среде 0,2 н. уксусной кислоты при 40°С в течение 1 часа приводит к образованию 5-нитрофурансодержащей карбоксиэтилальгиновой кислоте со степенью превращения гидразидных групп в гидразоны до 92%.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Платэ Н. А., Васильев А. Е. Физиологически активные полимеры. – М.: Химия, 1986. – 296 с.

2. Sevim Rollas, S. Guniz Kucukzugel. Biological activities of hydrazone derivatives //Molecules. – 2007. – Vol. 12. – P. 1910–1939.

3. Т.И. Тарадейко, Т.М. Седелкина, Т.А. Тарасова, А.А. Иозеп. Алкилирование альгиновой кислоты акриламидом // ЖОХ. 2016. Т. 86. вып. 8. С. 1345–1349.

4. Т.И. Тарадейко, Т.М. Седелкина, С.Н. Галашева, А.А. Иозеп. Синтез гидразидов карбоксиэтилальгиновой кислоты // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. № 3 (20). С. 110–114.

5. Иозеп А.А., Бессонова Н.К., Пассет Б.В. Синтез гидразидов, азидов и замещенных амидов карбоксиэтилдекстрана // Ж. прикл. Химии. 1998. Т. 71. Вып. 6. С. 998–1003.

6. Е.С. Серебренникова, О.Б. Щенникова, А.А. Иозеп. Гидразиды и бензилиденгидразиды сульфатированной альгиновой кислоты // Химическая промышленность. 2012. Т. 89. № 2. С.80–85.

**SUMMARY**

***THE STUDY OF THE REACTION HYDRAZIDE CARBOXYETHYLALGINIC ACID WITH ALDEHYDES CONTAINING CYCLE OF 5-NITROFURAN***

**Galasheva S.N., master of science of the 2th year of studying,**
**Taradeyko T.I., post-graduate of the 4 year of studying**
**Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The reaction of hydrazide carboxyethylalginic acid with aldehydes containing a 5-nitrofuran cycle was studied, the effect of amount of aldehyde on the yield of the desired product was studied.

***Key words*:** alginic acid, carboxyethylalginic acid hydrazide, carboxyethylalginic acid N-arylidenehydrazide.

**REFERENCES**

1. Plate N.A., Vasiliev A.E. Physiologically active polymers. – Moscow: Chemistry, 1986. – 296 p.
2. Sevim Rollas, S. Guniz Kucukzugel. Biological activities of hydrazone derivatives //Molecules. – 2007. – Vol. 12. – P. 1910–1939.
3. T.I. Taradeyko, T.M. Sedelkina, T.A. Tarasova, A.A. Iozep. Alkylation of alginic acid with acrylamide // Zhokh. 2016. T.86. issue 8. Pp. 1345–1349.
4. T.I. Taradeiko, T.M. Sedelkina, S.N. Galasheva, A.A. Iozep. Synthesis of carboxyethyl alginic acid hydrazides // Development and registration of medicines. 2017. № 3 (20). Pp. 110–114.
5. Iozep A.A., Bessonova N.K., Passet B.V. Synthesis of hydrazides, azides and substituted amides of carboxyethyl dextran // J. prikl. Chemistry. 1998. Vol. 71. Vol. 6. P. 998–1003.
6. E.S. Serebrennikova, O.B. Schennikova, A.A. Iozep. Hydrazides and benzylidenhydrazides of sulfated alginic acid // Chemical Industry. 2012. T. 89. № 2. Pp. 80–85.

## ИЗУЧЕНИЕ АГРЕГАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ У ЖИВОТНЫХ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

**Гурова В.В., соискатель кафедры фармакологии и биоинформатики 1 года;**
**Терехова Е.А., студ. 6 курса; Горбачева Е.А., студ. 4 курса; Проненко М.А., студ. 4 курса**
Руководитель: **Гурова Н.А.,** д.м.н., доцент кафедры фармакологии и биоинформатики
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации;
400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, дом 1, Российская Федерация

***E-mail:*** terexowaelizaveta@yandex.ru

Изучено изменение агрегационной активности тромбоцитов у животных с экспериментальной хронической сердечной недостаточностью.

***Ключевые слова:*** *хроническая сердечная недостаточность, изопротеренол, агрегация тромбоцитов.*

Тромбозы и тромбоэмболии являются частными осложнениями у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Причинами этого служат нарушения гемодинамики, изменения реологических свойств крови, возрастание тромбоцитарной активности и свертывания крови [1, 2].

Целью настоящего исследования явилось изучить агрегационную активность тромбоцитов у животных в условиях экспериментальной хронической сердечной недостаточности.

### Экспериментальная часть

Исследования проводили на 18 беспородных крысах-самках массой 250–300 г (ООО «НПК Био Тех», ветеринарное свидетельство 250 № 0728151 от 10.12.2017). Первоначально все животные были рандо-

мизированы по весу. Хроническая сердечная недостаточность у крыс была смоделирована с помощью изопротереноловой интоксикации по методам, изложенным [3]. Были сформированы следующие экспериментальные группы животных: 1) группа «интактных» животных (n = 9) – животным в течении 10 дней производились внутрибрюшинные инъекции физиологического раствора из расчета 0,1 мл/100 г веса; 2) группа «Изопротеренол» (n = 9) – животным в течение 10 дней 1 раз в сутки производили ежедневные внутрибрюшинные инъекции изопротеренола («Sigma», США) из расчета 1мг/ кг веса подкожно. После окончания периода формирования патологии животных повторно взвешивали. Летальный забор крови из брюшной аорты осуществляли в условиях наркоза (хлоралгидратом в дозе 400 мг/кг внутрибрюшинно). Вскрывали брюшину по белой линии, отодвигая кишечник, находили место бифуркации брюшной аорты на общие подвздошные артерии. Производили забор необходимого объема крови в шприц. Полученную кровь сливали в пластиковую пробирку типа Falcon объемом 15 мл с 3,8% раствором цитрата натрия (на 9 мл крови 1 мл цитрата натрия). Кровь центрифугировали 10 минут при скорости 1200 оборотов в минуту для получения плазмы богатой тромбоцитами. Агрегацию тромбоцитов *in vitro* изучали по модифицированному Габбасовым методу Born G.V.R. (1962) [2, 4] на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов Биола АЛАТ-2 (Россия). В качестве индуктора агрегации тромбоцитов использовали АДФ («Sigma», США) в концентрации 5 мкмоль. При графической регистрации процесса агрегации тромбоцитов записывали кривые, отражающие изменение оптической плотности, обогащенной тромбоцитами плазмы. Степень агрегации оценивали по максимальной величине изменения интенсивности светопропускания. Обработка результатов выполнялась в программе GraphPad Prism 5.0 или Microsoft Excel 2010 с расчетом базовых статистических показателей: M±m. Распределение выборки на нормальность проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для всех данных была применена описательная статистика с использованием непараметрического метода для парного сравнения независимых измерений – U-критерия Манна–Уитни.

В основе патогенеза развития изопротереноловой экспериментальной сердечной недостаточности лежит активация симпатической нервной системы. Вследствие этого выделяются факторы (эндотелин, ангиотензин II, альфа-1-агонисты, факторы роста), стимулирующие соответствующие рецепторы, что приводит к повышению концентрации натрия [5]. Это, в свою очередь, активирует ядерные факторы транскрипции и повышает уровень внутриклеточного кальция, в том числе в тромбоцитах. При помощи актина и миозина форма тромбоцитов изменяется с дискообразной на компактную сферическую. Тромбоциты содержат плотные гранулы, которые секретируют АДФ, серотонин и $Ca^{2+}$, и а-гранулы, выделяющие более крупные белки – фактор Виллебранда и фибриноген, которые способствуют увеличению их агрегации [2].

В наших исследованиях амплитуда необратимой АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в плазме контрольных крыс составила 17,55±0,92%. У животных с изопротереноловой интоксикацией данный показатель составил 22,99±1,64%, что статистически значимо ($p<0,05$) на 31,032% выше контрольной группы. Таким образом, в условиях моделирования изопротереноловой интоксикации у крыс достоверно увеличиваются агрегационные свойства тромбоцитов.

**Выводы**

Таким образом, в наших исследованиях были показаны статистически значимые различия АДФ-индуцированной агрегационной активности тромбоцитов у интактных крыс и животных с ХСН. Данный метод позволяет изучать антиагрегантные свойства новых кардиотропных препаратов.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Перфилова В.Н., Попова Т.А., Прокофьев И.И., Островский О.В., Музыко Е.А., Тюренков И.Н. Влияние глуфимета на оксидантную систему, дыхание митохондрий сердца и головного мозга, артериальное давление и показатели системы гемостаза у стрессированных животных // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017. – Т. 80. № 3. – С. 18–25.

2. Спасов А.А., Муравьева В.Ю., Гурова Н.А., Науменко Л.В., Сысоева В.А., Анисимова В.А. Влияние ингибиторов NHE-1 зонипорида и соединения РУ-1355 на реологические свойства крови в условиях ишемии мозга у крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017. – Т. 80. – № 10. – С. 3–7.

3. Shibata M. NHE-1 participates in isoproterenol-induced downregulation of SERCA2a and development of cardiac remodeling in rat hearts // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. – 2011. – Vol. 301, № 5. – P. 2154–2160.

4. Кучерявенко А.Ф., Анисимова В.А., Гайдукова К.А., Диваева Л.Н., Кузьменко Т.А., Морковник А.С., Сиротенко В.С., Спасов А.А. Антиагрегантная активность нового трициклического производного 2,3,4,5-тетрагидро[1,3]диазепино[1,2-А]бензимидазола // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016. – Т. 79. – № 5 – С. 29–32.

5. Osadchii O.E. Cardiac hypertrophy induced by sustained beta-adrenoreceptor activation: pathophysiological aspects // Heart Fail.Rev. – 2007. – № 12. – P. 66–86.

**SUMMARY**

***THE STUDY OF ANTIPLATELET ACTIVITY IN ANIMALS WITH EXPERIMENTAL CHRONIC HEART FAILURE***

**V.V. Gurova, fellow of the Department of Pharmacology and Bioinformatics;**
**E.A. Terekhova, 6th year student.; E.A. Gorbacheva, 4th year student; M. A. Pronenko, 4th year student.**
**The Federal State Budget Educational Institute of Higher Education**
**«Volgograd State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation;**
**400131, South Federal District, Volgograd Region, Volgograd, Pavshikh Bortsov Sq. 1**

The change in aggregation activity of platelets was studied in animals with experimental chronic heart failure.

***Key words:*** Chronic heart failure, isoproterenol, platelet aggregation.

**REFERENCES**

1. Perfilova V.N., Popova T.A., Prokof'ev I.I., Ostrovskii O.V., Muzyko E.A., Tyurenkov I.N. The Influence of Glufimet on the Oxidant System, Mitochondrial Respiration of Heart and Brain, Blood Pressure, and Indices of Hemostasis in Stressed Animals Eksp Klin Farmakol. – 2017. – V.80. – № 10. – P.18–25.

2. Spasov A.A., Murav'eva V.U., Gurova N.A., Naumenko L.V., Sysoeva, V.A., Anisimova V.A. Effect of NHE-1 Inhibitors Zoniporide and RU-1355 on the Hemorheological Properties of Blood under Conditions of Brain Ischemia in Rats Eksp Klin Farmakol. – 2017. – V. 80. – № 10. – P. 3–7.

3. Shibata M. NHE-1 participates in isoproterenol-induced downregulation of SERCA2a and development of cardiac remodeling in rat hearts // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. – 2011. – Vol. 301, №. 5. – P. 2154–2160.

4. Kucheryavenko A.F., Anisimova V.A., Gaidukova K.A., Divaeva L.N., Kuz'menko T.A., Morkovnik A.S., Sirotenko V.S., Spasov A.A. Antiaggregant Activity of a New Tricyclic Benzimidazole Derivative Eksp Klin Farmakol. 2016; 79(5): 29–32. Russian.

5. Osadchii O.E. Cardiac hypertrophy induced by sustained beta-adrenoreceptor activation: pathophysiological aspects // Heart Fail.Rev. – 2007. – № 12. – P. 66–86.

## МОДЕЛИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И МЕТОДЫ ЕЕ ОЦЕНКИ

**Демакова Н.В.[1], студ. 2 курса, Краснова М.В.[1], студ. 5 курса, Карпов А.А.[2]**
Руководитель: **Ивкин Д.Ю.[1]**, к.б.н., начальник центра экспериментальной фармакологии
[1] Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
[2] ФГБУ «ФНИЦ им. В.А. Алмазова», 197341,
Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, Российская Федерация

***E-mail:*** marina.krasnova@pharminnotech.com

Испытаны методика моделирования постинфарктной хронической сердечной недостаточности путем перманентной перевязки левой коронарной артерии у крыс, а также наиболее эффективные функциональные подходы к оценке постинфарктных изменений миокарда.

***Ключевые слова:*** *хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, эхокардиография.*

**Введение**

Инфаркт миокарда (ИМ) – одна из самых распространенных причин смерти на сегодняшний день не только в России, но и во всем мире. Безвозвратная утрата кардиомиоцитов ведет к развитию постинфарктной хронической сердечной недостаточности (ПИ ХСН), что снижает качество и продолжительность жизни. Несмотря на активное развитие фармакологических подходов в лечении ПИ ХСН, радикального решения этой проблемы добиться не удается. Разработку грамотного и эффективного метода лечения данной патологии можно обеспечить только посредством проведения качественных доклинических и клинических исследований. На этапе доклинических исследований очень важно уделять должное внимание моделированию ХСН . Правильно подобранный метод моделирования ХСН – основополагающий фактор, который определяет качество проводимого исследования. Одним из наиболее точных и показательных подходов к моделированию ПИ ХСН является наложение лигатуры на левую коронарную артерию у крыс [3].

Целью настоящей работы явилась апробация моделирования ишемического повреждения миокарда с последующей оценкой его выраженности с помощью метода эхокардиографии.

**Экспериментальная часть**

Эксперимент был выполнен на крысах-самцах линии Wistar массой 200-250 г (питомник «Раппполово», Ленинградская область) в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Приказом Минздрава РФ от 01.04.16 г. No 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Моделирование ПИ ХСН включает в себя ряд обязательных этапов [1]: 1) наркотизация, 2) искусственная вентиляция легких, 3) торакотомия, 4) моделирование перманентного ишемического повреждениz.

Наркотизация

Основными путями введения наркоза для описываемой модели являются ингаляционный и инъекционный. В данной работе был использован Хлоралгидрат, который вводился внутрибрюшинно в дозе 400 мг/кг во время операции. Продолжительность наркоза составляла, в среднем, 1–1,5 часа.

Искусственная вентиляция легких (ИВЛ)

ИВЛ является обязательным условием выполнения экспериментальных моделей с нарушением герметичности грудной клетки, т.к. при вскрытии единой плевральной полости у крыс дальнейшее самостоятельное расправление легких невозможно. В данной работе ИВЛ осуществлялась с помощью аппарата SAR-830/AP (США). Частота дыхания: 60/мин, дыхательный объем: 3 мл/100 г массы тела. Существует два основных способа подключения ИВЛ к дыхательной системе животного: 1) интубация трахеи (интубационная трубка проводится в трахею без нарушения ее целостности, проводя через голосовые связки); 2) трахеостомия (трахеостомическая трубка проводится через разрез между кольцами трахеи). Для хронических моделей интубация трахеи является наиболее предпочтительным и физиологичным вариантом.

Этапы интубации трахеи:

1) обработка гортани 2% р-ром Лидокаина для подавления вагусных реакций; 2) визуализация гортани; 3) установка проводника в трахею; 4) установка интубационной трубки в трахею по проводнику; 5) удаление проводника; 6) подключение интубационной трубки к ИВЛ.

Торакотомия

Доступ к сердцу обычно производится через четвертое межреберье с предварительным L-образным разрезом кожи от верхнего края тела грудины до мечевидного отростка по средней линии и далее по ходу VII ребра до средней аксиллярной линии и с разведением грудных мышц.

Моделирование перманентного ишемического повреждения

После осуществления торакотомии через четвертое межреберье производилась визуализация сердца. Далее, тупым способом, с помощью браншей анатомических пинцетов удалялся перикард. На границе свободного края ушка левого предсердия визуализировалась левая коронарная артерия (ЛКА), под которую подводилась лигатура (пролен 6/0, Ethicon, Германия), непосредственно у края ушка левого предсердия (ЛП). Размер ИМ сильно зависит от уровня перевязки. В ходе эксперимента у животных также проводится запись электрокардиограммы в стандартных отведениях до операции и через 10 мин после

наложения лигатуры на ЛКА. Наступление ишемии верифицировали визуально и по электрокардиографическим критериям: элевации сегмента ST, наступлению ишемических аритмий. Далее производилось послойное ушивание операционной раны. Шов на коже обрабатывали спиртовым 5% раствором йода. После операции внутрибрюшинно производили инъекцию Цефтриаксона (50 мг/кг) для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений.

Оценка функциональных показателей сердца

Эхокардиография (ЭхоКГ) является одним из самых информативных визуализирующих методов исследования состояния миокарда в эксперименте in vivo. В последние годы он активно применяется для оценки анатомических и функциональных показателей деятельности сердца у крыс. Преимуществами этой методики являются неинвазивность, высокая точность, возможность многократного проведения (наблюдения показателей в динамике), а также легкость выполнения, что позволяет обследовать большое количество животных в течение непродолжительного времени [2]. Для морфофункциональных измерений используется ряд стандартных показателей. ЭхоКГ выполняли наркотизированным животным на ультразвуковой системе MyLab Touch SL 3116 (Esaote, Италия). Наркоз создавали внутрибрюшинным введением хлоралгидрата (Sigma) в дозе 400 мг/кг. Животных размещали на подогреваемом столике в положении на спине. Шерсть над областью сердца предварительно выбривали для максимального контакта с гелем и ультразвуковым сосудистым линейным датчиком высокого разрешения с частотой 13 МГц. ЭхоКГ проводили в В-режиме (двумерное сканирование) и М-режиме (одномерное сканирование).

## Выводы

Отработана методика моделирования ишемического повреждения миокарда и последующая оценка его выраженности с помощью метода эхокардиографии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Карпов А. А., Ивкин Д. Ю., и др. Моделирование постинфарктной сердечной недостаточности путем окклюзии левой коронарной артерии у крыс: техника и методы морфофункциональной оценки. Биомедицина. 2014; 1 (3): 32–48.

2. Ribeiro H.B., Okoshi K., Cicogna A.C., et al. Follow-up study of morphology and cardiac function in rats undergoing induction of supravalvular aortic stenosis // Arq. Bras. Cardiol. 2003. Vol. 81. № 6. P. 569–75.

3. Zornoff L.A., Paiva S.A., Minicucci M.F., et al. Experimental myocardium infarction in rats: analysis of the model // Arq. Bras. Cardiol. 2009. Vol. 93. № 4. P. 434–40.

## SUMMARY

### *MODELING THE CHRONIC HEART FAILURE AND METHODS OF FUNCTIONAL ASSESSMENT*

**Demakova N.V.[1], 2nd year student, Krasnova M.V.[1], 5th year student, Karpov A.A.[2]**

**[1]Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popova St., 197376, St. Petersburg, Russian Federation**
**[2]Almazov National Medical Research Centre, 2, Akkuratova St.,**
**197341, St. Petersburg, Russian Federation**

The technique of model operation of a postmyocardial infarction chronic heart failure by permanent ligation of the left-hand coronary artery at rats and also the most efficient functional approaches to assessment of postmyocardial infarction changes of a myocardium is tested

***Key words:*** chronic heart failure, myocardial infarction, echocardiography.

## REFERENCES

1. Karpov A.A., Ivkin D.Yu., etc. Model operation of postmyocardial infarction cardiac failures by an occlusion of the left hand coronary artery at rats: technique and methods of morfofunktsionalny assessment. Biomedicine. 2014; 1(3): 32–48.

2. Ribeiro H.B., Okoshi K., Cicogna A.C., et al. Follow-up study of morphology and cardiac function in rats undergoing induction of supravalvular aortic stenosis // Arq. Bras. Cardiol. 2003. Vol. 81. № 6. P. 569–75.

3. Zornoff L.A., Paiva S.A., Minicucci M.F., et al. Experimental myocardium infarction in rats: analysis of the model // Arq. Bras. Cardiol. 2009. Vol. 93. № 4. P. 434–40.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА POLYSCIAS FRUTICOSA НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ

**Дулепов А.Д., студ. 4-го курса, Радько С.В., ассистент**

Руководители: **Болотова В.Ц.,** кандидат фармацевтических наук, доц.;

**Ожигова М.Г.,** кандидат фармацевтических наук, доц.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** Dulepovs@bk.ru

Проведена оценка влияния сухого экстракта полисциаса кустарникового (*Polyscias fruticosa*) в дозе 100 мг/кг и 1000 мг/кг на выносливость лабораторных животных в тесте вынужденного плавания с грузом 10% от массы тела. Выявлено достоверное повышение работоспособности в 2,55 при использовании дозы в 1000 мг/кг при курсовом введении в течении месяца относительно контрольной группы. После однократного введения экстракта в той же дозе была обнаружена тенденция к повышению времени плавания мышей в 1,78 раза.

***Ключевые слова:*** *физическая работоспособность, растительный адаптоген, полисциас кустарниковый, Polyscias fruticosa.*

### Введение

Полисциас кустарниковый (*Polyscias fruticosa*) – это растение семейства Аралиевых, содержащее в своем составе тритерпеновые сапонины [4, 5]. Эта группа действующих веществ, оказывающая адаптогенный и общетонизирующий эффект, также присутствует в женьшене и аралии манчжурской. Изучение экстракта корней и листьев полисциаса подтвердило у него наличие противоспалительной, адаптогенной, а также иммуномодулирующей активности [3]. Адаптогенная активность сапонинов полисциаса может быть обусловлена модуляцией эндокринной системы или аутокоидов (биологические сигнальные молекулы локального действия) с целью противодействовать стрессовым факторам или с целью индуцировать иммунную систему на продукцию антител, опсонинов или интерферонов. Целью нашей работы было исследовать влияние сухого экстракта растения на физическую работоспособность при однократном и курсовом введении.

### Экспериментальная часть

Исследования проводили на беспородных мышах – самцах массой 22–24 г в соответствии с Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», приказом Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», согласно утвержденному письменному протоколу. Животные были получены из питомника «Раппполово» (Ленинградская область), прошли необходимый карантин и содержались в стандартных условиях сертифицированного вивария на обычном пищевом рационе, со свободным доступом к воде.

Плавательные тесты по оценке физической работоспособности осуществляли в плавательной установке, представляющей собой 200-литровый бассейн высотой 40 см, шириной 35 см и длинной 80 см, заполняемый водой до половины. Внутри него располагался внутренний контур из оргстекла высотой 30 см, шириной 30 см и длинной 75 см, разделенный на 10 отсеков (15×15 см каждый). Бассейн заполняли до половины десатурированной водой температуры 22–24°С. Десатурацию воды проводили путем предварительного отстаивания воды в течение суток. Во время теста животных помещали в соответствующий отсек бассейна и сразу включали секундомер. Критерием окончания теста являлось погружение животного с

носом под воду при неудачной попытке всплыть более трех секунд, после чего его извлекали из бассейна, обсушивали мягкой тканью и помещали в стандартную клетку. Утяжеляющий груз фиксировали в области подреберья с помощью специального приспособления [2].

Перед экспериментом провели рандомизацию, а затем проводили оценку максимального времени вынужденного плавания животных с грузом 10% от массы тела, соответствующему анаэробному уровню нагрузки [1], после однократного внутрижелудочного введения за 30 минут до теста (вводный тест). Дозы для однократного соответствовали курсовым.

Для оценки эффекта изучаемого растения на физическую работоспособность при курсовом введении животные были разделены на 3 группы по 5 животных в каждой. Препараты вводили внутрижелудочно в виде раствора за 30 минут до проведения эксперимента. 1-я группа получала исследуемое растение – сухой экстракт, растворенный в воде для инъекций, в дозе 100 мг/кг. 2-я группа сухой экстракт в дозе 1000 мг/кг. 3-я группа получала 0,9% раствор NaCl из расчета 0,1 мл раствора на 10 г мыши.

## Результаты

При анализе полученных результатов было установлено, что исследуемое растение обладает выраженным влиянием на физическую работоспособность (таблица 1).

**Таблица 1**

**РЕЗУЛЬТАТЫ КУРСОВОГО И ОДНОКРАТНОГО ВВЕДЕНИЙ ПОЛИСЦИАСА КУСТАРНИКОВОГО**

| Группа | Время плавания, сек | |
|---|---|---|
| | Вводный тест | Итоговый тест |
| 100 мг/кг | 450±176,43 | 397,2±111,21 |
| 1000 мг/кг | 858,4±187,36[3] | 1588,2±423,85[1,2] |
| Контроль | 482,67±71,2 | 623,2±57,55 |

Примечание: 1 – достоверные различия ($p < 0,05$) относительно исходных значений; 2 – достоверные различия ($p < 0,05$) относительно итоговых значений контрольной группы; 3 – различия ($p < 0,1$) относительно исходных значений контрольной группы.

В группе, получавшей полисциас в дозировке 1000 мг/кг было отмечено достоверное повышение ($p < 0,05$) физической работоспособности относительно итоговых значений контрольной группы в 2,55 раза, а относительно исходных значений после вводного теста при однократном введении – в 1,85 раза. В сравнении же с контрольной группой после однократного введения была отмечена тенденция к повышению времени плавания ($p < 0,1$), активность была выше в 1,78 раза.

Как в контрольной группе, так и в группе с дозировкой полисциаса 100 мг/кг не было отмечено достоверного повышения физической работоспособности ни в одном испытании.

## Выводы

1. Сухой экстракт полисциаса кустарникового в дозировке 1000 мг/кг достоверно повышает физическую работоспособность при курсовом введении, увеличивая максимальное время плавания с грузом.

2. После однократного введения 1000 мг/кг полисциаса кустарникового отмечена тенденция к повышению времени плавании мышей ($p < 0,1$).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Очерки спортивной фармакологии. Том 1. Векторы экстраполяции / Каркищенко Н.Н., Уйба В.В., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б., Под ред. Н.Н. Каркищенко и В.В. Уйба. – М., СПб: Айсинг, 2013. – 288 с.

2. Устройство для крепления груза к мелким лабораторным животным: пат. 172475 Российская Федерация: МПК51 A61D 3/00 (2006.01). / Радько С.В., Гусев К.А., Краснова М.В., Оковитый С.В.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. – № 2017111119; заявл. 03.04.17; опубл. 11.07.17, Бюл. № 20.

3. Bensita M.B., Nilani P.S., Sanhya M. «Studies on the adaptogenic and antibacterial properties of polyscias fruticosa (L) Harms», Ancient Science of Life, Vol. No. 18 (3&4), p. 231 – 246, 1999.

4. Nguyen Tien Dat; Tran Van Thai; Tran Thi Hong Hanh; Nguyen Hai Dang; Dao Thi Thanh Hien; Ho Luong Nhat Vinh «Validated High Performance Liquid Chromatography Method For Quantification Of A Major Saponin In Polyscias Fruticosa», Journal of Multidisciplinary Engineering Science and Technology, Vol. 3 Issue 5, p. 4880–4882, 2016.

5. Tran Thi Hong Hanh, Nguyen Hai Dang, and Nguyen Tien Dat, «α-Amylase and α-Glucosidase Inhibitory Saponins from Polyscias fruticosa Leaves» Journal of Chemistry, vol. 2016, Article ID 2082946, 5 pages, 2016.

**SUMMARY**

***ASSESMENT OF THE IMPACT OF POLYSCIAS FRUTICOSA ON PHYSICAL PERFOMANCE***

**Dulepov A.D. stud. 4-year pharmaceutical faculty of SPCPA;**
**Radko S.V., assistant of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology of SPCPA**
**Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popova St., St. Petersburg, 197376, Russia Federation**

The effect of a dry extract of Polyscias fruticosa at a dose of 100 mg / kg and 1000 mg / kg on the endurance of laboratory animals in the forced swimming test with a load of 10% of body weight was evaluated. A significant increase in the capacity for work in 2.55 was revealed when using a dose of 1000 mg / kg for a course of administration during the month relative to the control group. After a single administration of the extract in the same dose, a tendency was found to increase the swimming time of mice 1.78 times.

***Key words:*** physical performance, plant adaptogen, Polyscias fruticose.

**REFERENCES**

1. Sketches of sports pharmacology. Volume 1. Extrapolation vectors / Karkishchenko NN, Uiba VV, Karkishchenko VN, Shustov EB, Ed. N.N. Karkischenko and V.V. Ujba. – M., St. Petersburg: Aising, 2013. – 288 p.

2. Device for fastening cargo to small laboratory animals: pat. 172475 Russian Federation: IPC51 A61D 3/00 (2006.01). / Radko S.V., Gusev K.A., Krasnova M.V., Okovity S.V.; the applicant and the patent holder of the FGBEU in the SPHFA of the Ministry of Health of Russia. – No. 2017111119; claimed. 03/04/17; publ. 11.07.17, Bul. No. 20.

3. Bensita M.B., Nilani P.S., Sanhya M. «Studies on the adaptogenic and antibacterial properties of polyscias fruticosa (L) Harms», Ancient Science of Life, Vol. No. 18 (3&4), p. 231 – 246, 1999.

4. Nguyen Tien Dat; Tran Van Thai; Tran Thi Hong Hanh; Nguyen Hai Dang; Dao Thi Thanh Hien; Ho Luong Nhat Vinh «Validated High Performance Liquid Chromatography Method For Quantification Of A Major Saponin In Polyscias Fruticosa», Journal of Multidisciplinary Engineering Science and Technology, Vol. 3 Issue 5, p. 4880–4882, 2016.

5. Tran Thi Hong Hanh, Nguyen Hai Dang, and Nguyen Tien Dat, «α-Amylase and α-Glucosidase Inhibitory Saponins from Polyscias fruticosa Leaves» Journal of Chemistry, vol. 2016, Article ID 2082946, 5 pages, 2016.

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЭТИЛТИОБЕНЗИМИДАЗОЛА ФУМАРАТА НА СКОРОСТНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ

**Дулепов А.Д., студ. 4-го курса; Радько С.В., ассистент**
Руководитель: **Болотова В.Ц.,** кандидат фармацевтических наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail:*** Dulepovs@bk.ru

В работе исследовалось новое производное этилтиобензимидазола – этилтиобензимидазола фумарат. После проведения эксперимента, который заключался в курсовом введении препарата и тренировках ско-

ростного плавания на протяжении 4-х недель, была проведена оценка последействия. В результате исследуемое вещество уменьшило время заплыва одного бассейна в 1,26 раз у аутбредных мышей как в итоговом тесте, так и в 1,22 раза 2 недели спустя, что говорит о наличии феномена последействия. Активность относительно препарата сравнения – этилтиобензимидазола гидрохлорида – оказалась сопоставимой.

***Ключевые слова:*** *этилтиобензимидазола фумарат, физическая работоспособность, скоростное плавание, актопротекторы.*

## Введение

Основным фактором, ограничивающим физическую работоспособность, принято считать утомление. Утомление возникает вследствие развивающихся лактатацидемии, ацидоза, гипогликемии, обеднению запасов гликогена в мышцах и печени, снижения ударного объема сердца и т.д. [1]. Актопротекторы, такие как производные бензимидазола, были созданы с целью отдалить наступление утомления в неблагоприятных условиях за счет расширения биохимических и функциональных резервов. Производные бензимидазола способны при физической нагрузке снизить количество лактата в крови [3], уменьшить потери АТФ, креатинфосфата и гликогена, а после этой нагрузки способствовать тому, чтобы восстановление происходило более активно, и наблюдались эффекты суперкомпенсации [2]. В нашем исследовании была поставлена цель провести сравнение влияния на физическую работоспособность исследуемого производного бензимидазола – этилтиобензимидазола фумарата относительно референсного препарата – этилтиобензимидазола гидрохлорида на модели скоростного плавания мышей, а также относительно интактной и контрольной групп.

## Экспериментальная часть

Исследования проводили на беспородных мышах – самцах массой 22–24 г в соответствии с Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», приказом Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», согласно утвержденному письменному протоколу. Животные были получены из питомника «Рапполово» (Ленинградская область), прошли необходимый карантин и содержались в стандартных условиях сертифицированного вивария на обычном пищевом рационе, со свободным доступом к воде.

Плавание осуществляли в бассейне длинной 180 см, шириной 15 см и высотой 30 см, заполненном наполовину своей глубины десатурированной водой (температура 20–24°С). Десатурацию воды проводили путем предварительного отстаивания воды в течение суток. Предварительно был проведен тест для определения исходной скорости плавания: три заплыва с паузой 40 сек. По результатам теста проводилась рандомизация животных.

В ходе тренировок, не менее чем за 2 часа животных лишали корма и воды, взвешивали и к хвосту, в области крестца с помощью канцелярской резинки привязывали утяжеляющий груз. Начальная величина груза составляла 5% от массы тела, в течение первой недели нагрузку увеличивали до 8%, в последующем – на 2% в неделю до 12%. Каждое животное в группе осуществляло по 8 заплывов с перерывом 40 секунд между ними. Тренировки проводили в течение 4-х недель, 3 раза в неделю, 1 раз в день. Затем выполняли итоговый тест (аналогично исходному).

Для оценки эффекта изучаемого соединения животные были разделены на четыре группы по 8 животных в каждой. 1-я группа получала этилтиобензимидазола фумарат (ЭТБИФ) в дозе 25 мг/кг, 2-я – препарат сравнения – этилтиобензимидазола гидрохлорид (ЭТБИХ) в дозе 25 мг/кг, 3-я группа (контрольная) – получала 0,9% раствор NaCl в эквивалентном массе мыши объеме (0,1 мл раствора на 10 г мыши). 4-я группа (интактная) получала 0,9% раствор NaCl в эквивалентном объеме и не тренировалась. Все препараты вводились внутрижелудочно в течение 5-ти дней в неделю в течение 4-х недель сразу после проведения тренировки.

## Результаты

При анализе полученных результатов было установлено, что на итоговой 4-й неделе эксперимента у контрольной группы скорость была достоверно выше в 1,12 раза исходных значений, а относительно итоговых значений интактной группы в 1,17 раза. Когда оценивали эффект последействия, время, за которое животное преодолевало бассейн, было в 1,14 раза меньше по сравнению с результатами исходной и

интактной групп на 5-й неделе, и в 1,14 раза относительно исходной и в 1,15 раза относительно интактной групп на 6-й неделе (таблица 1).

**Таблица 1**

**РЕЗУЛЬТАТЫ КУРСОВОГО И ОДНОКРАТНОГО ВВЕДЕНИЙ**

| Группа | Время прохождения 1 бассейна, сек | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Исходно | Итоговый тест | Последействие | |
| | | 4 неделя | 5 неделя | 6 неделя |
| ЭТБИФ | 5,69±0,34 | 4,51±0,17[1,2] | 4,71±0,14[1,2] | 4,66±0,24[1,2] |
| ЭТБИХ | 5,68±0,32 | 4,61±0,11[1,2] | 4,75±0,12[1,2] | 4,56±0,13[1,2] |
| Контроль | 5,68±0,26 | 5,08±0,25[1,2] | 5±0,28[1,2] | 4,98±0,28[1,2] |
| Интактные | 5,68±0,28 | 5,96±0,37 | 7,41±0,71 | 5,73±0,32 |

Примечание: 1 – достоверные различия ($p < 0,05$) относительно исходных значений; 2 – достоверные различия ($p < 0,05$) относительно итоговых значений интактной группы.

После 4-х недель тренировок, при итоговом тесте, у группы ЭТБИФ достоверно повысилась скорость плавания в 1,26 раз в сравнении с исходным значением и в 1,32 раза в сравнении с итоговым значением интактной группы. В сравнении же с контрольной группой была отмечена тенденция к повышению скорости плавания, активность ЭТБИФ оказалась в 1,13 раза выше. Относительно препарата сравнения не было замечено значительного отличия в результатах.

Также была проведена оценка эффекта последействия через 1 и 2 недели после итогового теста. Исследуемый препарат достоверно повышал работоспособность мышей как относительно исходных значений (в 1,21 раза на 5-й неделе, в 1,22 раза на 6-й неделе), так и в сравнении с интактной группой (в 1,57 раза на 5-й неделе, в 1,23 раза на 6-й неделе). В интактной группе не было достоверных изменений времени плавания ни в одном испытании.

После проведения итогового теста на 4-ой неделе у группы ЭТБИХ скорость относительно исходных возросла в 1,23 раза, а относительно интактных в 1,29 раза. На 5-ой неделе скорость была выше относительно исходных данных в 1,2 раза, относительно интактной – в 1,56 раза. На 6-ой неделе ЭТБИХ показал активность в 1,25 раза выше исходной и в 1,26 раза выше интактной групп.

**Выводы**

1. Этилтиобензимидазола фумарат повышает физическую работоспособность, уменьшая время прохождения одного бассейна в 1,26 раз.
2. Курсовое применение этилтиобензимидазола фумарата приводит к развитию феномена последействия, сопоставимому по эффекту с ЭТБИХ, и сохраняющемуся как минимум 2 недели после прекращения применения препарата.
3. Выраженность влияния исследуемого производного этилтиобензимидазола на скоростные показатели сопоставимо с эталонным препаратом – этилтиобензимидазола гидрохлоридом.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Бобков Ю.Г., Виноградов В.М., Катков В.Ф., Лосев С.С, Смирнов А.В. Фармакологическая коррекция утомления. – М.: Медицина, 1984. – 208 с.
2. Оковитый С.В. Актопротекторы как синтетические адаптогены нового поколения // Психофармакология и биологическая наркология . – 2003. – Т. 3, № 1–2. – С. 510–516.
3. Спивакова Р.П., Смирнов А.В., Сумина Э.Н., Каткова Е.Б., Период восстановления после физических нагрузок как объект фармакологической регуляции // Фармакологическая регуляция процессов утомления [Сб. тр. НИИ фармакологии АМН СССР] / – М.: Науч. совет по фармакологии и фармации Президиума АМН СССР, НИИ фармации Минздрава СССР, 1982. – С. 33–39.

**SUMMARY**

***ASSESSMENT OF THE IMPACT OF ETHYLTIBENZYMIDAZOLE FUMARATE ON SPEED PERFORMANCE***

**Dulepov A.D. stud. 4-year pharmaceutical faculty of SPCPA;**
**Radko S.V., assistant of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology of SPCPA**
**Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popova St., St. Petersburg, 197376, Russia Federation**

A new derivative of ethylthiobenzimidazole, ethylthiobenzimidazole fumarate, was investigated. After the experiment, which consisted of the course administration of the drug and the training of high-speed swimming for 4 weeks, the aftereffect was evaluated. As a result, the test substance reduced the swimming time of one basin by 1.26 times in outbred mice both in the final test and 1.22 times 2 weeks later, which indicates the presence of the phenomenon of aftereffect. The activity relative to the reference preparation, ethylthiobenzimidazole hydrochloride, was comparable.

***Key words:*** physical performance, ethylthiobenzimidazole fumarate, high-speed swimming, actoprotectors.

**REFERENCES**

1. Bobkov Y.G., Vinogradov V.M., Katkov V.F., Losev S.S., Smirnov A.V. Pharmacological correction of fatigue. – Moscow: Medicine, 1984. – 208 p.

2. Okovityy S.V. Actoprotectors as a new generation synthetic adaptogens// Psychopharmacology and biological narcology. – 2003. – T. 3, № 1–2. – P. 510–516.

3. Spivakova R.P., Smirnov A.V., Sumina E.N., Katkova E.B., Recovery period after physical exertion as an object of pharmacological regulation // Pharmacological regulation of fatigue [Sb. tr. Institute of Pharmacology of the Academy of Medical Sciences of the USSR]/ – M.: Scientific Council on Pharmacology and Pharmacy of the Presidium of the USSR Academy of Medical Sciences, Research Institute of Pharmacy of the Ministry of Health of the USSR, 1982. – P. 33–39.

## АНАЛИЗ СООТНОШЕНИЙ «СТРУКТУРА – АКТИВНОСТЬ» ДЛЯ НЕОБЫЧНЫХ АНАЛОГОВ КОМБРЕТАСТАТИНА А-4 И 2-МЕТОКСИЭСТРАДИОЛА

**Евтеева Ю.А., студ. 5 курса, Зефиров Н.А., мл. науч. сотр.**
Руководитель: **Зефирова О.Н.,** докт. хим. наук, проф.
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
119991, Москва, Ленинские Горы, д. 1, стр. 3, Российская Федерация

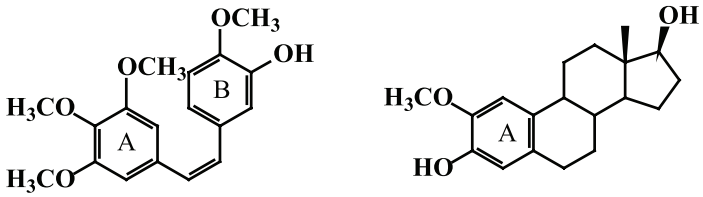
***E-mail:*** kolaz92@gmail.com

С помощью компьютерного докинга серии аналогов противоопухолевых агентов комбретастатина А-4 и 2-метоксиэстрадиола на основе сложных эфиров адамантановых кислот с алкоксиарильными спиртами в модель колхицинового сайта тубулина предложено возможное объяснение наблюдаемых соотношений *структура – эффект* на сеть микротрубочек клеток карциномы легких А549. Оптимизирована методика синтеза активного 5-(гидроксиметил)-2-метокси-фениладамантил-1-ацетата согласно принципам «зеленой» химии.

***Ключевые слова:*** *тубулин, карцинома А549, производные адамантана, компьютерное молекулярное моделирование, соотношение структура – активность.*

Противоопухолевая активность природных соединений комбретастатина А-4 и 2-метоксиэстрадиола (рис. 1) во многом обусловлена их способностью сязываться с колхициновым сайтом тубулина и ингибировать полимеризацию этого белка до микротрубочек [1]. Несмотря на высокую эффективность комбретастатина и относительно низкую общую токсичность 2-метоксиэстрадиола, ни одно из этих соединений (также как и их многочисленные аналоги) к настоящему моменту не используются в противораковой те-

рапии. Это обстоятельство вызывает интерес к поиску новых, структурно необычных аналогов указанных соединений.



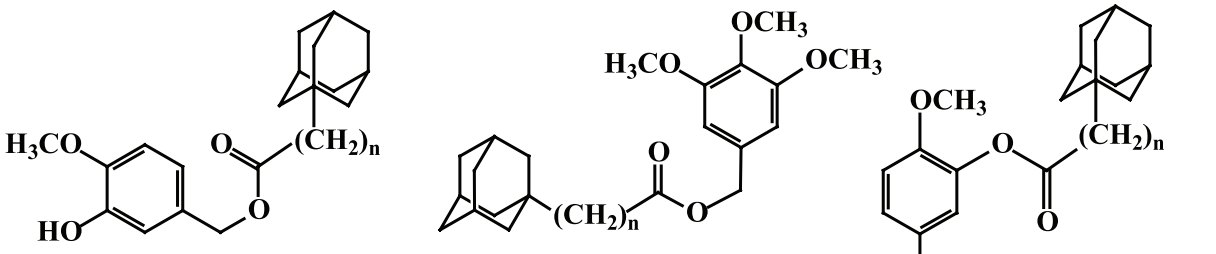

*Комбретастатин А-4* *2-Метоксиэстрадиол*

**Рис. 1.** Структуры комбретастатина А-4 и 2-метоксиэстрадиола

Ранее нами получена серия сложных эфиров адамантановых кислот с алкоксиарильными спиртами, один из которых проявил способность ингибировать полимеризацию тубулина и заметную цитотоксичность [2]. В настоящей работе представлены полученные с помощью компьютерного молекулярного моделирования результаты анализа соотношений *структура – эффект на сеть микротрубочек клеток карциномы легких А549* для указанной серии веществ, а также результаты оптимизации методики синтеза активного соединения.

**Экспериментальная часть**

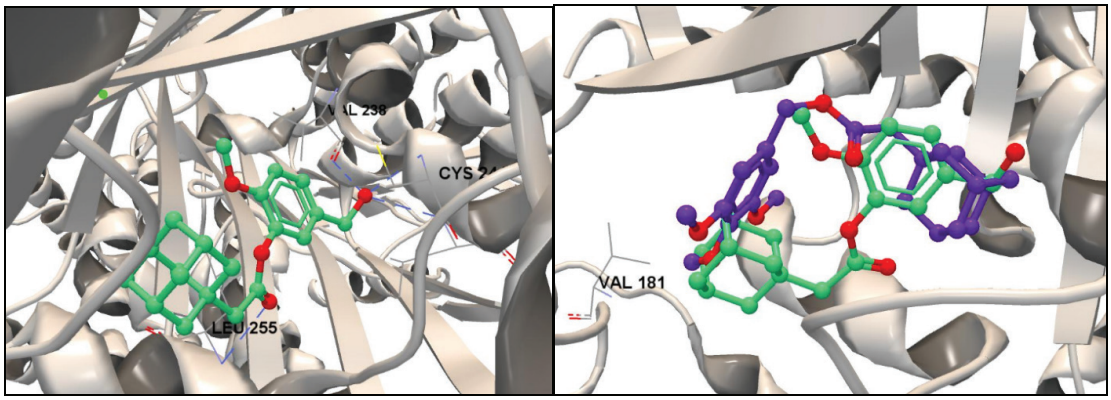
Автоматический докинг ранее синтезированных соединений 1–6 (рис. 2) [2] в трехмерные модели тубулина (PDB ID: 4O2B и PDB ID: 1SA0) выполняли с помощью программы AutoDock 4.2 (с последующей визуализацией в программе CLC Drug Discovery Workbench Version 1.5). Структуры соединений были предварительно подвергнуты стандартной процедуре конформационной оптимизации методом силового поля (MMFF). Отбирали комплексы лиганд – тубулин с несколькими наилучшими значениями скоринг-функций, рассчитанных по программе AutoDock 4.2. Далее при отборе структурных моделей принимались во внимание как значения скоринг функций, так и результаты биотестирования веществ 1–6 на клетках карциномы легких А549, согласно которым способностью к ингибированию полимеризации микротрубочек клеток А549 (в сочетании с заметной цитотоксичностью в МТТ тесте $IC_{50}$=4.3±0.2 мкМ) проявило только соединение 5 [2].




**1** n=1; **2** n=0 **3** n=1; **4** n=0 **5** n=1; **6** n=0

**Рис. 2.** Структуры, для которых проводилось молекулярное моделирование

Результаты автоматического докинга соединений 1–6 (при условии полной гибкости лигандов) показали, что независимо от выбранной трехмерной модели колхицинового домена тубулина (PDB ID: 4O2B или PDB ID: 1SA0) для активного соединения 5 возможно такое расположение в белке, при котором арильный фрагмент сложного эфира 5 позиционирован в область, близкую к занимаемой кольцом В комбретастатина и циклом А 2-метоксиэстрадиола. В обеих моделях гидроксильная группа в структуре 5 образует две водородные связи (хотя соответствующие аминокислотные остатки для разных моделей различаются, см. рис. 2а). Использование модели PDB ID: 4O2B, однако, объясняет неактивность остальных соединений серии (1–4 и 6), для которых позиции в белке оказываются отличными от таковых для соединения 5 (см., например, расположение сложного эфира 4, показанное на рис. 2б).




а) б)

**Рис. 2.** Варианты расположения структур 5 (а) и 4 (показана темным) и 5 (б) в колхициновом сайте тубулина по результатам автоматического докинга, наилучшим образом соответствующие критериям отбора моделей. Водородные связи обозначены пунктирными линиями (атомы водорода не показаны для ясности)

В данной работе нами была изучена возможность оптимизации методики синтеза активного соединения 5 в соответствии с принципами «зеленой» химии [3]. Для этого использованный ранее в качестве растворителя хлористый метилен последовательно заменяли гексаном, ацетонитрилом, толуолом и о-ксилолом. Было показано, что реакция этерификации протекает только в случае использования ацетонитрила, которым можно заменить хлорсодержащий растворитель без снижения выхода продукта.

## Выводы

С помощью проведенного исследования методом компьютерного моделирования предложено возможное объяснение наблюдаемых соотношений *структура – эффект* на сеть микротрубочек клеток карциномы легких А549 для сложных эфиров адамантановых кислот с 3-гидрокси-4-метоксибензильным, 3,4,5-триметоксибензильным и 5-(гидроксиметил)-2-метоксифенильным фрагментами, а также оптимизирована методика синтеза активного 5-(гидроксиметил)-2-метоксифенил адамантил-1-ацетата согласно принципам «зеленой» химии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Liu Y.M., Chen H.L., Lee H.Y., Liou J.P. Tubulin inhibitors: a patent review Expert. Opin. Ther. Pat., (24), 2014.

2. Н. А. Зефиров, Е. В. Нуриева, Ю. А. Пикулина и др. Сложные эфиры адамантановых кислот с алкоксиарильными спиртами: синтез, антипролиферативная активность и влияние на сеть микротрубочек опухолевых клеток. Известия Академии наук. Серия химическая, (8), 2017.

3. Byrne F.P., Jin S., Paggiola G. et al. Tools and techniques for solvent selection: green solvent selection guides. Sustainable Chemical Processes, 2016, 4:7.

## SUMMARY

### *ANALYSIS OF THE «STRUCTURE – ACTIVITY RELATIONSHIP» OF THE NEW LIGANDS OF TUBULIN BY COMPUTER MODELING*

**Evteeva Yu.A., 5th year student, Zefirov N.A., researcher**
**M.V. Lomonosov Moscow State University;**
**1/3, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation**

Computer docking of analogues of anti-tumor substances of combretastatin A-4 and 2-methoxyestradiol on the basis of adamantane acids esters with alkoxyaryl fragments was performed in the model of the colchicine domain of tubulin. A possible explanation for the differences in the activity of docked compounds on A549 lung carcinoma

cells was suggested. The procedure for synthesis of the active 5-(hydroxymethyl)-2-methoxyphenyladamantyl-1-acetate according to the principles of «green» chemistry has been optimized.

***Key words:*** tubulin, carcinoma A549, adamantane derivatives, computer molecular modeling, structure – activity relatioship.

**REFERENCES**

1. Zefirov N.A., Zefirova O.N. 2-Methoxyestradiol and its analogs. Synthesis and structure–antiproliferative activity relationship. Russian J. Org. Chem. 2015; 51, 1207–1216.

2. Зефиров Н.А., Нуриева Е.В., Пикулина Ю.А., Огоньков А.В., Вобит Б., Кузнецов С.А., Зефирова О.Н. Сложные эфиры адамантановых кислот с алкоксиарильными спиртами: синтез, антипролиферативная активность и влияние на сеть микротрубочек опухолевых клеток. Известия Академии наук Серия химическая, 2017, N 8, 1503–1509.

3. Byrne F.P., Jin S., Paggiola G. et al. Tools and techniques for solvent selection: green solvent selection guides. Sustainable Chemical Processes, 2016, 4:7.

## ПОЛУЧЕНИЕ N-(2-АЗИДОЭТИЛ)ХИТОЗАНА

**Егоров А.Р., магистрант 1 курса**
Руководители: **Критченков А.С.,** канд. хим. наук, науч. сотр. ИВС РАН;
**Скорик Ю.А.,** канд. хим. наук, зав. лаб. ИВС РАН
Санкт-Петербургский национальный исследовательский
университет информационных технологий, механики и оптики,
199004, 197101, Санкт-Петербург, Кронверкский пр., д. 49, Российская Федерация

***E-mail*:** sab.icex@mail.ru

Получены N-замещенные азидные производные хитозана реакцией с хлоруксусным альдегидом, восстановлением образующегося основания Шиффа боргидридом натрия и последующей обработкой продукта восстановления азидом натрия. Изучено влияние мольного соотношения реагентов, pH и времени протекания реакции на степень замещения продукта первой стадии, определяющей исход всего трехстадийного процесса.

***Ключевые слова:*** *хитозан, клик-реакции, азид-алкиновое циклоприсоединение, азидные производные хитозана, преклик-модификация.*

### Введение

Хитозан является продуктом частичного дезацетилирования природный полисахарида хитина. Биосовместимость, биодеградируемость, низкая токсичность обуславливают возрастающий интерес к данному полимеру в связи с разработкой на его основе материалов медико-биологического назначения [1–3]. Одним из наиболее удобных способов химической модификации хитозана является присоединение (по механизму AdN-E) альдегида, содержащего необходимую функциональную группу [4]. Данный процесс протекает исключительно по аминогруппе хитозана и не требует жестких условий, поэтому мы предположили, что реакция хитозана с хлоруксусным альдегидом может быть простым и удобным способом введения азидной функции в хитозан. В настоящей работе изучено влияние различных факторов (мольного соотношения реагентов, pH, времени реакции) на условия синтеза N-(2-азидоэтил)хитозана (АЭХ).

### Экспериментальная часть

В исследовании использовали низкомолекулярный крабовый хитозан (ЗАО «Биопрогресс», Щелково) со средневязкостной молекулярной массой $3.7\times10^4$, степенью ацетилирования СА = 0.26 (из данных спектроскопии ЯМР $^1$H), влажностью 8.0% (определено гравиметрически). Спектры ЯМР $^1$H снимали на спектрометре Bruker Avance II+ 400 MHz в растворе $D_2O/CF_3COOH$ при 70°C, ИК спектры – на ИК спектрометре Bruker Vertex 70.

*Синтез N-(2-хлорэтил)хитозана (ХЭХ).* Хитозан (0,5 г) диспергировали в 30 мл раствора $NaHCO_3$ (pH = 8), либо растворяли в 30 мл 0,05М HCl с последующем добавлением $NaHCO_3$ до pH = 7, либо растворяли в 30 мл ацетатного буферного раствора (pH = 4). К суспензии или раствору хитозана добавляли хлоруксусный альдегид (0.5, 1, 2, 3 или 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали на магнитной мешалке при 20°C в течение 0.5, 1, 2, 3 или 4 ч. Затем к реакционной смеси при сильном перемешивании порционно добавляли двухкратный по отношению к количеству использованного альдегида избыток $NaBH_4$. По окончании выделения газа среду реакционной смеси доводили до pH = 7 добавлением небольшого количества концентрированной HCl. Очистку полимеров проводили диализом против дистиллированной воды в течение 3-х суток, сушили лиофильно.

*Синтез N-(2-азидоэтил)хитозана (АЭХ).* ХЭХ (0.5 г) растворяли в 30 мл воды, добавляли 2 экв. $NaN_3$. Реакционную смесь перемешивали 5 суток при 20°C. Полученный осадок центрифугировали, промывали водой, ацетоном, 98% и 50% водным этанолом, сушили при 50°C.

## Результаты и их обсуждение

Синтез АЭХ состоял из трех стадий: реакция хитозана с хлоруксусным альдегидом, восстановление образующегося основания Шиффа боргидридом натрия, конверсия хлорэтильного производного в азидоэтильное обработкой избытком азида натрия. Для разработки методик получения ХЭХ с заданной степенью замещения (СЗ) изучено влияние мольного соотношения реагентов, pH среды, и времени протекания реакции на СЗ.

Влияние мольного соотношения регентов изучено в гомогенных условиях при pH = 4 в течение 4 ч при температуре 20°C. Увеличение мольного соотношения хлоруксусный альдегид: хитозан приводит к увеличению СЗ продукта. Изучение влияния времени реакции на СЗ показало, что реакция проходит достаточно быстро, достигая максимального значения при 2 ч; дальнейшее продолжение реакции привело к снижению СЗ из-за побочной реакции гидролиза образующегося основания Шиффа. Фактором, имеющим наибольшее влияние на СЗ является pH (рис. 1). Увеличение pH со слабокислого до слабощелочного добавлением раствора гидрокарбоната натрия к уксуснокислому раствору хитозана позволило добиться СЗ, близкой к исчерпывающей.

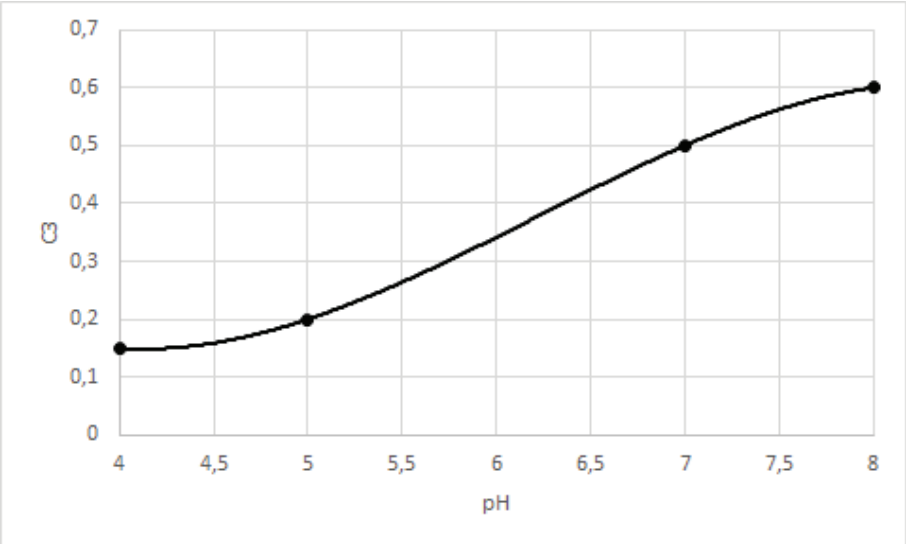
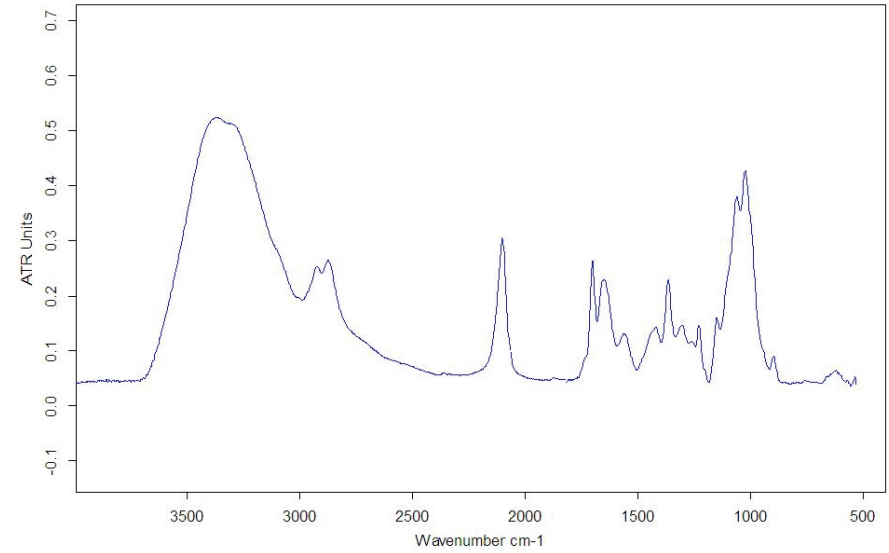
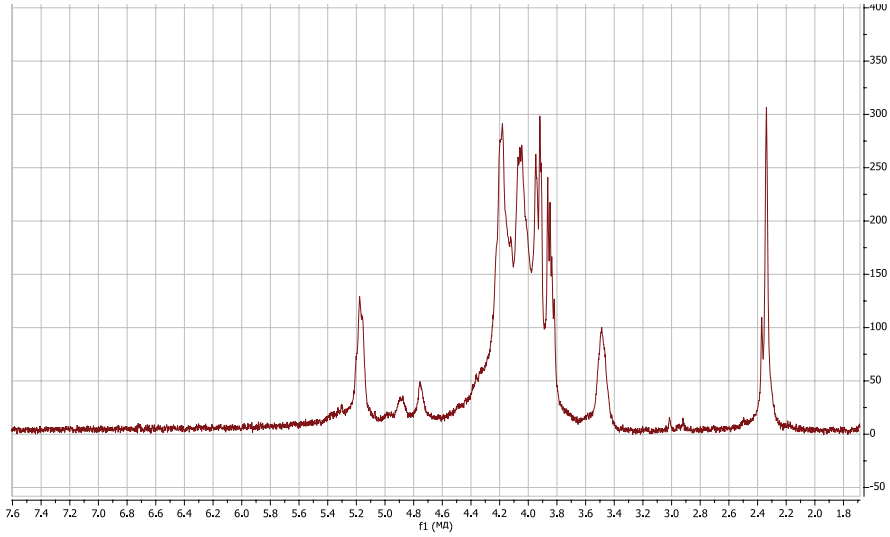



**Рис. 1.** Зависимость степени замещения N-(2-хлорэтил)хитозана от pH

Конвертацию ХЭХ в АЭХ осуществляли обработкой избытком азида натрия. Введение азидной группы в хитозан подтверждается наличием в ИК спектре АЭХ характеристической полосы при 2100 $см^{-1}$ (рис. 2а). Структура полученных полимеров подтверждена также методом ЯМР $^1H$ спектроскопии (рис. 2б).




(а)




(б)

**Рис. 2.** ИК спектр (а) и ЯМР $^{1}$H спектр N-(2-азидоэтил)хитозана

## Выводы

Проведенное исследование показывает, что наибольшее влияние на СЗ оказывает pH – с увеличением pH СЗ продукта значительно возрастает. Таким образом, для получения высокозамещенных продуктов – слабощелочное pH при мольном соотношении 1:1 исходных соединений. Образующиеся полимеры могут быть успешно использованы для последующей клик-модификации. Приведенный метод азидной преклик-модификации хитозана является простым, препаративно удобным, селективным, не требует жестких условий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Berezin A. S., Lomkova E. A., Skorik Y. A. Chitosan conjugates with biologically active compounds: design strategies, properties, and targeted drug delivery // Russian Chemical Bulletin. – 2012. – V. 61, № 4. – P. 781–795.

2. Kritchenkov A. S., Andranovits S., Skorik Y. A. Chitosan and its derivatives: vectors in gene therapy // Russian Chemical Reviews. – 2017. – V. 86, № 3. – P. 231–239.

3. Kritchenkov A. S., Skorik Y. A. Click reactions in chitosan chemistry // Russian Chemical Bulletin. – 2017. – V. 66, № 5. – P. 769–781.

4. Raik S. V., Poshina D. N., Lyalina T. A., Polyakov D. S., Vasilyev V. B., Kritchenkov A. S., Skorik Y. A. N-[4-(N,N,N-trimethylammonium)benzyl]chitosan chloride: Synthesis, interaction with DNA and evaluation of transfection efficiency // Carbohydrate Polymers. – 2018. – V. 181. – P. 693–700.

**SUMMARY**

***PREPARATION OF N-(2-AZIDO-ETHYL) CHITOSAN***

**Egorov A.R., 1st year MS student**

**ITMO University, 197101, St. Petersburg, Kronverksky Prospect, 49, Russian Federation**

N-substituted azide derivatives of chitosan were prepared by reaction with chloroacetic aldehyde, reduction of the Schiff base with sodium borohydride and subsequent treatment of the sodium azide reduction product. The influence of the molar ratio of reagents, pH and time of reaction on the degree of substitution of the product of the first stage determining the outcome of the entire three-stage process was studied.

***Key words:*** chitosan, click-reactions, azide-alkyne cycloaddition, azide derivatives of chitosan, pre-click modification.

**REFERENCES**

1. Berezin A. S., Lomkova E. A., Skorik Y. A. Chitosan conjugates with biologically active compounds: design strategies, properties, and targeted drug delivery // Russian Chemical Bulletin. – 2012. – V. 61, № 4. – P. 781–795.

2. Kritchenkov A. S., Andranovits S., Skorik Y. A. Chitosan and its derivatives: vectors in gene therapy // Russian Chemical Reviews. – 2017. – V. 86, № 3. – P. 231–239.

3. Kritchenkov A. S., Skorik Y. A. Click reactions in chitosan chemistry // Russian Chemical Bulletin. – 2017. – V. 66, № 5. – P. 769–781.

4. Raik S. V., Poshina D. N., Lyalina T. A., Polyakov D. S., Vasilyev V. B., Kritchenkov A. S., Skorik Y. A. N-[4-(N,N,N-trimethylammonium)benzyl]chitosan chloride: Synthesis, interaction with DNA and evaluation of transfection efficiency // Carbohydrate Polymers. – 2018. – V. 181. – P. 693–700.

## ТОКСИЧНОСТЬ НЕМЕНТОЛЬНЫХ МЯТНЫХ МАСЕЛ В ОТНОШЕНИИ КУЛЬТУРЫ *PARAMECIUM CAUDATUM*

**Жученко Е.В., асп. 1 года обучения**

Руководитель: **Семенова Е.Ф.,** к. б. н., проф.

Пензенский государственный университет, медицинский институт,

440026, Пенза, ул. Красная, д. 40, Российская Федерация

***E-mail*:** lenochek_zhuchenko@mail.ru

Изучено влияние нефармакопейного мятного масла путем биотестирования двукратных серийных разведений нементольных образцов: линалоольного, линалоол-линалилацетатного и карвонного. Дана оценка действия различных концентраций масла в среде на выживаемость клеток в динамике культивирования *Paramecium caudatum.*

***Ключевые слова:*** *эфирное масло мяты, линалоол, линалилацетат, карвон, токсичность, Paramecium caudatum.*

Эфирные масла – продукты вторичного метаболизма, содержащие множество летучих соединений [1], обладают бактерицидным, антисептическим и противовоспалительным свойствами. В последние годы в связи с появлением резистентных бактерий и медленным прогрессом в разработках новых эффективных антибиотиков ведется поиск эфирных масел, которые могут быть предложены для лечения инфекций человека. Антимикробные свойства мятного масла нашли отражение в научных работах [3]. Высокая бактерицидная и бактериостатическая активность нементольных образцов масла в отношении полиантибиоти-

коустойчивых штаммов требует дальнейшего изучения и оно может рассматриваться как индивидуальная фармацевтическая субстанция, а также в составе многокомпонентных лекарственных средств с определенным спектром действия. Однако, токсикологические характеристики нефармакопейного масла мяты практически не изучены.

Большой интерес представляют эфирные масла современных сортов ментольных мят [4], в которых содержатся в качестве главных компонентов линалоол, линалилацетат, карвон, лимонен и их различные соотношения.

Цель данной работы: провести сравнительный анализ жизнеспособности *P. caudatum* при различных концентрациях образцов ментольных эфирных масел мяты в среде.

**Экспериментальная часть**

В качестве тест-объекта использовали культуру клеток *P. caudatum* в начале стационарной фазы, выращенную на сенном отваре.

Материалом для исследования служили образцы эфирных масел мяты сорта Бергамотная (линалоол 68.4%, линалилацетат 15.6%, лимонен 0.6%), Прилукская карвонная (карвон 62.7%, лимонен 21.2%), Оксамитовая (линалоол 81.2%, линалилацетат 3.1%, лимонен 0.9%) [3].

Оценку токсичности эфирных масел проводили методом двукратных серийных разведений в условиях in vitro с использованием 2 контролей: чистой культуры и культуральной среды без тест-объекта и эфирного масла [2].

Разведения масел были следующими 1:96, 1:384, 1:768, 1:1536, 1:3072, а их содержание в культуральной среде составило 1.04, 0.26, 0.13, 0.07, 0.03%, соответственно.

Реакцию инфузорий наблюдали под стереомикроскопом МСП-1 (ООО «ЛОМО», Санкт-Петербург) непосредственно после внесения испытуемого образца масла, через 1 минуту, 1, 2 и 17 часов. Гибель инфузорий определяли методом прямого подсчета мертвых клеток.

В ходе эксперимента были следующие результаты. Наивысшие значения гибели клеток были выявлены в разведениях 1:96 и 1:384, наблюдали значительное уменьшение скорости и хаотичный характер движения инфузорий при придонном распределении их в сосуде, а через 17 часов отмечали полную гибель тест-объекта под воздействием всех образцов мятного масла (таблица 1).

В разведении 1:1536 эфирного масла мяты Бергамотной через 17 часов погибло 50% инфузорий, 50% оставшихся инфузорий были активны, равномерно распределены в среде, как и чистая культура.

В разведении 1:1536 эфирных масел мяты Прилукской карвонной и Оксамитовой через 1 минуту наблюдений все инфузории были живые, активно двигались, по сравнению с чистой культурой, но через 2 часа инфузории находились на поверхности и в толще среды.

**Таблица 1**

**ГИБЕЛЬ ИНФУЗОРИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗВЕДЕНИЯ И ПРОИСХОЖДЕНИЯ ОБРАЗЦОВ МЯТНОГО МАСЛА, %**

| Срок наблюдения | 1 минута | | | 1 час | | | 2 часа | | | 17 часов | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Разведение | Б | ПК | О | Б | ПК | О | Б | ПК | О | Б | ПК | О |
| 1:96 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| 1:384 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| 1:768 | 80 | 20 | 50 | 80 | 70 | 90 | 90 | 80 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| 1:1536 | 0 | 0 | 0 | 50 | 0 | 0 | 50 | 0 | 0 | 50 | 0 | 0 |
| 1:3072 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Примечание. Эфирные масла сортов мяты: Б – Бергамотная, ПК – Прилукская карвонная, О – Оксамитовая.

В средах с содержанием эфирных масел 0.03 % сортов Бергамотная, Оксамитовая, через 17 часов наблюдали активное движение инфузорий в исходной концентрации клеток. При этом они были равномер-

но распределены в культуральной среде и мертвые особи не были обнаружены. В этом же разведении (содержании в среде) эфирного масла мяты Прилукской карвонной через 2 часа все клетки находились на поверхности и активно двигались. Вероятнее всего, выявленные реакции тест-культуры на действие масел различного происхождения в 5 изученных концентрациях обусловлены влиянием качественного и количественного компонентного составам образцов нементольной мяты.

**Выводы**

1. Наибольшее токсическое действие в отношении тест-объекта в динамике культивирования было выражено у линалоольно-линалилацетатного масла сорта мяты Бергамотная, по сравнению с линалоольным маслом сорта Оксамитовая; карвонной масло сорта Прилукская карвонная оказалось наименее токсичным.

2. Острую токсичность в отношении *P. caudatum* наблюдали в течение 2 часов с содержанием эфирного масла в культуральной среде 0.13 % (сорт Оксамитовая) и 0.26 % (сорта Прилукская карвонная, Бергамотная).

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Bakkalia, F. Biological effects of essential oils – A review / F. Bakkalia, S. Averbecka, D. Averbecka, M. Idaomar // Food and Chemical Toxicology. – 2008. –Vol. 46, is. 2. – P. 446–475.

2. Величко В.П., Семенова Е.Ф., Стойко Т.Г., Шпичка А.И., Моисеева И.Я. О токсичности розового и эремотецевого масла в отношении культуры *Paramecium caudatum* / В.П. Величко, Е.Ф. Семенова, Т.Г. Стойко, А.И. Шпичка, И.Я. Моисеева // Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2015. – Т. 1 (67), № 1. – С. 10–15.

3. Семенова Е.Ф., Маркелова Н.А., Шульга Е.Б., Шпичка А.И., Жученко Е.В., Марченко М.П. Влияние эфирных масел на микроорганизмы различной таксономической принадлежности в сравнении с современными антибиотиками. Сообщение 2. Действие мятного масла различного компонентного состава на некоторые грамотрицательные бактерии / Е.Ф. Семенова, Н.А. Маркелова, Е.Б. Шульга, А. И. Шпичка, Е.В. Жученко // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Серия «Естественные науки», 2014. – № 4 (8). – С.5–18.

4. Шульга Е. Б., Мишнев А. В. Новый линалоольно-линалилацетатный сорт мяты Бергамотная / Е.Б. Шульга, А.В. Мишнев // Таврический вестник аграрной науки № 1(5) – 2016, 35 с.

**SUMMARY**

***OXICITY NAMENTLICH MINT OILS IN RELATION TO THE CULTURE OF PARAMECIUM CAUDATUM***

**Zhucheko E.V., postgraduate of 1 year study**
**Penza state University, medical Institute;**
**40, Krasnaya St., Penza, 440026, Russian Federation**

The influence of non-Pharmacopoeia of peppermint oil by bioassay in two fold serial dilutions of samples namentlich: linalool, linalool-lineolate and karvonen. Evaluation of the effects of different concentrations of oil in the environment on the survival of cells in the dynamics of cultivation of Paramecium caudatum.

***Key words*:** mint essential oil, linalool, linalyl acetate, carvone, toxicity, Paramecium caudatum.

**REFERENCES**

1. Bakkalia, F. Biological effects of essential oils – a review / F. Bakkalia, S. Averbecka, D. Averbecka, M. Idaomar // Food and Chemical Toxicology. – 2008. – Vol. 46, is. 2. – P. 446–475.

2. Velichko V. P., Semenova E. F., Stoyko T. G., Shpichka A. I., Moiseeva I. Ya. On the toxicity of pink and eremothecium oil in relation to the culture of Paramecium caudatum / V. P. Velichko, E. F. Semenova, T. G. Stoica, A. I. Spicka, I. Y. Moiseeva // scientific notes of the Crimean Federal University named after V. I. Vernadsky. Series «Biology, chemistry». – 2015. – Vol. 1 (67), No. 1. – P. 10–15.

3. Semenova E. F., Markelova N. A. Shulga E. B., Shpichka A. I., Zhuchenko, E. V., Marchenko M. P. Effect of essential oils on microorganisms of different taxonomic affiliation in comparison with modern antibiotics.

Message 2. The action of peppermint oil in various component composition of some gram-negative bacteria / E. F. Semenova, N.. Markelov, E. B. Shulga, A. I. Spicka, E. V. Zhuchenko // news of higher educational institutions. Volga region. Series «Natural Sciences», 2014. – No. 4 (8). – P. 5–18.

4. Shulga E. B., Mishnev A.V. the New linalool-linemilitary grade mint Begemotnaya / E. B. Shulga, A. V. Mishnev // Tavricheskiy Vestnik of agricultural science No. 1(5) – 2016, 35 p.

## ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ (2Е)-4-[2-(ДИЭТИЛАМИНО)ЭТОКСИ]-4-ОКСОБУТ-2-ЕНОВОЙ КИСЛОТЫ БУТАНДИОАТА НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ В ТЕСТЕ «ЛАБИРИНТ БАРНС» ПОСЛЕ ОККЛЮЗИИ СРЕДНЕЙ МОЗГОВОЙ АРТЕРИИ

**Загладкина Е.В., студ. 5 курса, Крошкина К.А., студ. 4 курса,**
**Титович И.А., м.н.с. ЦЭФ, Сысоев Ю.И., асп. 3 года**
Руководитель: **Болотова В.Ц.,** канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** Irina.Titovich@pharminnotech.com

В ходе исследования оценивалась способность (2е)-4-[2-(диэтиламино)этокси]-4-оксобут-2-еновой кислоты бутандиоата (ФДЭС) в дозе 10 мг/кг влиять на кратковременную и долговременную память животных в тесте «Лабиринт Барнс» после окклюзии средней мозговой артерии (ОСМА).

Было установлено, что ФДЭС в дозе 10 мг/кг способствовал сохранению кратковременной (1-й день) и долговременной (8-й день) памяти, после ОСМА по сравнению с контролем и цитофлавином и был сопоставим с цитиколином.

***Ключевые слова:*** *лабиринт Барнс, аминоэтанол, цитиколин, цитофлавин.*

Расстройства памяти у людей встречаются независимо от возраста и пола. Причины данной патологии разнообразны: нарушения мозгового кровообращения, черепно-мозговые травмы, гипоксия, нейроинфекции, стресс. В результате нарушается взаимодействие человека со средой, снижается социальная активность, ограничивается способность к трудовой деятельности. Все это сопряжено с большими экономическими потерями.

Для лечения нарушений памяти, как правило, используются ноотропные лекарственные препараты. Данная группа препаратов давно применяется в медицинской практике, однако включает в себя небольшой перечень наименований, что делает поиск новых ее представителей актуальным.

Большой интерес представляют прекурсоры ацетилхолина, а именно производные диэтиламиноэтанола (ДЭАЭ), т.к. они оптимизируют холинергическую передачу, участвующую в механизмах формирования долговременной памяти. Поэтому поиск и разработка новых препаратов на основе ДЭАЭ является актуальным.

### Экспериментальная часть

Все эксперименты выполняли в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Приказ Минздрава России от 01 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», согласно утвержденному письменному протоколу. Тест «Лабиринт Барнс» был выполнен на 40 белых беспородных крысах самцах весом 200–250 г. В качестве объекта исследования было выбрано соединение аминоэтанола с бутандиовой и транс-этилен-1,2-дикарбоновой кислотами (ФДЭС) в дозе 10 мг/кг. Референсными препаратами были цитофлавин (ООО «НТФФ ПОЛИСАН», Россия) [1, 2], цитиколин (Феррер Интернасьональ, С.А., Испания) [3, 4].

В лабиринте Барнс животные приучались покидать открытую поверхность установки, прячась в ту лунку, под которой находится маленькая темная комната, обозначаемая как «target box» в течение 4-х дней [5]. Были установлены визуальные указатели для ориентации животных в пространстве. Сразу же после окончания обучения, животным проводили окклюзию средней мозговой артерии, через час после окон-

чания операции вводили препараты внутрибрюшинно и затем каждый день в течение 7 дней. Животные контрольной группы получали натрия хлорид 0,9% в эквиобъемных количествах. На 1-й и 8-й день после ОСМА оценивалась кратковременная и долговременная память соответственно.

В проведенном исследовании установлено, что в тесте «Лабиринт Барнс» животные контрольной группы находили «target box» на 1-й и 8-й дни за 57 с и совершали в среднем 6 и 9 ошибок соответственно (табл.).

В группе животных, получавших ФДЭС (10 мг/кг) время нахождения «target box» на 1-й и 8-й день достоверно сокращалось в среднем в 1,9 раза по сравнению с контрольной группой. Количество допущенных ошибок уменьшалось на 1-й и 8-й день в 3 и 2,25 раза соответственно по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$). ФДЭС превосходил действие цитофлавина на 1-й день после ОСМА в отношении показателя количество допущенных ошибок в 2,5 раза ($p < 0,05$).

Введение животным цитиколина после ОСМА приводило к улучшению только долговременной памяти, так время нахождения «target box» снижалось в 2,28 раза и количество ошибок уменьшалось в 4,5 раза ($p < 0,05$) по отношению контрольной группе.

Цитофлавин не оказал эффекта на кратковременную и долговременную память после ОСМА.

**Таблица**

**ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА ФДЭС НА КРАТКОВРЕМЕННУЮ И ДОЛГОВРЕМЕННУЮ ПАМЯТЬ В ТЕСТЕ «ЛАБИРИНТ БАРНС»**

| Группа | 5 день | | 12 день | |
|---|---|---|---|---|
| | Количество допущенных ошибок | Время нахождения «targetbox» | Количество допущенных ошибок | Время нахождения «targetbox» |
| Контроль | 6,00±1,45 | 57±10,11 | 9,00±1,19 | 57,00±8,51 |
| Цитиколин | 4,00±0,90 | 46,62±5,31 | 2,00[1]±1,01 | 25,00[1]±4,69 |
| ФДЭС | 2,00±0,57[1,2] | 30,00±6,35[1] | 4,00[1]±1,45 | 31,00[1]±7,68 |
| Цитофлавин | 5,00±0,96 | 41,00±9,18 | 6,00±1,33 | 51,00±7,92 |

Примечание: 1– достоверность к контрольной группе, 2 – достоверность к цитофлавину.

**Вывод**

ФДЭС в дозе 10 мг/кг способствовал сохранению кратковременной и долговременной памяти, после окклюзии средней мозговой артерии (ОСМА) по сравнению с группами контроля и цитофлавина и был сопоставим с цитиколином.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Бульон, В.В. Коррекция последствий постишемического реперфузионного повреждения головного мозга цитофлавином / В.В. Бульон, Н.К. Хныченко, Н.С. Сапронов и др. //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – Т. 129. – №. 2. – С. 149–151.

2. Федин, А.И. Эффективность нейрометаболического протектора цитофлавина при инфарктах мозга (многоцентровое рандомизированное исследование) / А.И. Федин, С.А. Румянцева, М.А. Пирадов, и др. // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова. – 2005. – Т. 1. – С. 13–19.

3. Alvarez-Sabin, J. Long-term treatment with citicoline may improve post-stroke vascular cognitive impairment / J. Alvarez-Sabin, G. Ortega, C. Jacas et al.// Cerebrovasc. Dis. – 2013. – V. 35, № 146. – P. 154.

4. Secades, J.J. Citicoline in intracerebral haemorrhage: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre pilot study / J.J. Secades, J. Alvarez-Sabín, F. Rubio et al //Cerebrovascular diseases. – 2006. – V. 21. – №. 5–6. – P. 380–385.

5. O'Leary, T.P. Optimization of apparatus design and behavioral measures for the assessment of visuo-spatial learning and memory of mice on the Barnes maze / T.P. O'Leary, R.E. Brown //Learning & Memory. – 2013. – V. 20. – №. 2. – P. 85–96.

**SUMMARY**

***STUDY OF THE INFLUENCE OF THE (2E)-4-[2-(DIETHYLAMINO)ETHOXY]-4-OXOBUT-2-UNIT ACID BUTANDIOATE IN THE TEST «LABYRINTH BARS» AFTER OCCLUSION OF AVERAGE BRAIN ARTERY***

**Zagladkina E.V. 5th year student, Kroshkina K.A. 4th year student,**
**Titovich I.A. j.r. of the CEP, Sysoev Y. I. graduate student**
**Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The study evaluated the ability of a new neuroprotective agent based on (2e)-4- [2-(diethylamino)ethoxy]-4-oxobut-2-enoic acid butanedioate (PDES) at a dose of 10 mg / kg to influence short-term and long-term memory of animals in the Labyrinth Barnes test after occlusion of the middle cerebral artery (OSMA).

***Key words:*** labyrinth Barnes, aminoethanol, citicoline, cytoflavin.

**REFERENCES**

1. Bouillon, V.V. Correction of the effects of postischemic reperfusion injury of the brain with cytoflavin / V.V. Bulyon, N.K. Khnychenko, N.S. Sapronov et al. // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2000. – T. 129. – №. 2. – P. 149–151.

2. Fedin, A.I. Efficacy of the neurometabolic titer of cytoflavin in cerebral infarctions (multicenter randomized trial) / A.I. Fedin, S.A. Rumyantseva, M.A. Piradov et al. // Herald of the St. Petersburg State Medical Academy. I. I. Mechnikov. – 2005. – T. 1. – P. 13–19.

3. Alvarez-Sabin, J. Long-term treatment with citicoline may improve post-stroke vascular cognitive impairment / J. Alvarez-Sabin, G. Ortega, C. Jacas et al., Cerebrovasc. Dis. – 2013. –V. 35, No. 146. – P.154.

4. Secades, J.J. Citicoline in intracerebral haemorrhage: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-center pilot study / J.J. Secades, J. Alvarez-Sabin, F. Rubio et al. // Cerebrovascular diseases. – 2006. – V. 21. – No. 5–6. P. 380–385.

5. O'Leary, T.P. Optimization of apparatus design and behavioral measures for the assessment of visuo-spatial learning and memory of mice on the Barnes maze / T.P. O'Leary, R.E. Brown // Learning & Memory. – 2013. – V. 20. – No. 2. – P. 85–96.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОГРИБКОВОГО ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДИТИАДИАЗОЛОВ

**Кавас А.С., студ. 4-го курса ФПТЛ**
Руководители: **Ананьева Е.П.,** канд. биолог. наук, доцент.
**Яковлев И.П.,** докт. хим. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** aja.kavas@pharminnotech.com

Препараты из группы азолов широко применяются в медицине для лечения микозов. Ввиду актуальности проблемы борьбы с микозами, расширение этой группы противогрибковых средств представляет большой интерес. В данной работе исследована противогрибковая активность новых производных дитиадиазолов, выявлены соединения с высоким уровнем антифунгального действия.

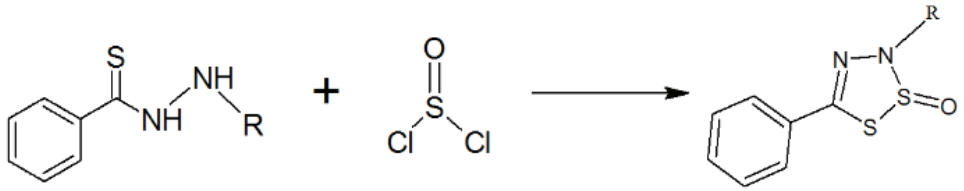
***Ключевые слова:*** *дитиадиазол, противогрибковое действие, минимальная фунгицидная концентрация, Candida albicans, Cryptococcus luteus.*

В наше время актуальность проблемы борьбы с микозами связана не только с возрастанием уровня заболеваемости инфекциями, вызванными грибами, но и с образованием штаммов устойчивых к широко применяемым антимикотикам. Около 600 видов грибов могут являться возбудителями микозов. По дан-

ным ВОЗ кандидоз был выявлен у 20% населения земли. Ежегодно в мире фиксируется миллион новых случаев заболевания криптококковым менингитом. Такая ситуация обуславливает необходимость поиска новых эффективных противогрибковых препаратов.

**Экспериментальная часть**

Синтез новых производных дитиадиазолов осуществляется путем взаимодействия, замещенного N'-арилтиобензгидразида (a) с тионилхлоридом (b).

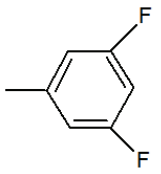
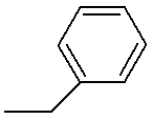
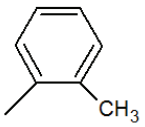
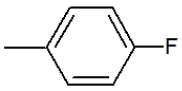
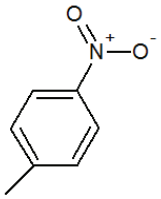
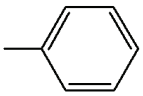


a b

Таким образом были получены дитиадиазолы со следующими заместителями:

**Таблица 1**

**ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ПОЛУЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

| Вещество | R | Вещество | R | Вещество | R |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 |  | 3 |  | 5 |  |
| 2 |  | 4 |  | 6 |  |

Состав синтезированных соединений подтвержден элементным анализом. Строение доказано методами: ЯМР 1Н и 13С-спектроскопией, масс-спектроскопией высокого разрешения и рентгеноструктурным анализом [1].

В качестве тест-культур были выбраны дрожжевые организмы: *C. albicans*, *C. tropicalis, Cr. luteus.*

Для исследования антифунгальной активности был применен метод серийных разведений. Использовали ряд стерильных пробирок, содержащих 1 мл жидкой питательной среды Сабуро, в которых проводили двукратные разведения исследуемых соединений. Взвесь микроорганизмов готовили в стерильном физиологическом растворе, концентрацию клеток определяли по стандарту мутности. Микробная нагрузка составляла $1x10^4$ клеток/мл. В каждую пробирку включая контрольную вносили по 0,1 мл взвеси.

Культивирование проводили при 24–25°С, 3–4 суток. Минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) определяли как концентрацию соединения в последней пробирке, в которой не наблюдается видимый рост микроорганизма. Для определения минимальной фунгицидной концентрации (МФК) делали высев из пробирок без видимого роста на чашку Петри с плотной питательной средой Сабуро.

В качестве препарата сравнения был использован антимикотик флуконазол.

Полученные результаты представлены в таблице 2.

**Таблица 2**

**АНТИФУНГАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ ДИТИАДИАЗОЛА (1–6)**

| Соединение | *C. albicans* | | *C. tropicalis* | | *Cr. luteus* | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | МИК, мкг/мл | МФК, мкг/мл | МИК, мкг/мл | МФК, мкг/мл | МИК, мкг/мл | МФК, мкг/мл |
| 1 | 31,3 | 125 | 31,25 | 125 | – | 125 |
| 2 | 31,3 | 125 | – | 15,6 | – | 15,6 |
| 3 | – | 7,8 | – | 7,8 | 7,8 | 15,6 |
| 4 | – | 250 | – | 125 | – | 1,95 |
| 5 | – | 250 | – | 250 | – | 62,5 |
| 6 | – | 125 | – | 250 | 15,6 | 62,5 |
| флуконазол | | 16 | | 62,5 | | 62,5 |

МИК – минимальная ингибирующая концентрация, (мкг/мл).

МФК – минимальная фунгицидная концентрация, (мкг/мл).

1 – 3-(3,5-дифторфенил)-5-фенил-3*H*-1,2,3,4-дитиадиазол-2-оксид.

2 – 3-(4-фторфенил)-5-фенил-3*H*-1,2,3,4-дитиадиазол-2-оксид.

3 – 3-бензил-5-фенил-3*H*-1,2,3,4-дитиадиазол-2-оксид.

4 – 3-(4-нитрофенил)-5-фенил-3*H*-1,2,3,4-дитиадиазол-2-оксид.

5 – 3-(2-метилфенил)-5-фенил-3*H*-1,2,3,4-дитиадиазол-2-оксид.

6 – 3,5-дифенил-3*H*-1,2,3,4-дитиадиазол-2-оксид.

Дрожжеподобные грибы *C. albicans* и *C. tropicalis* являются основными возбудителями кандидозов. Высокая активность в отношение данных грибов была выявлена у соединения № 3 (МФК 7,8 мкг/мл), что превосходит эффективность препарата сравнения – флуконазола (табл. 2).

В отношение *C. tropicalis* эффективным также оказалось соединение № 2, однако отмечается его умеренное действие на *C. albicans,* что может быть объяснено видовыми отличиями между дрожжеподобными грибами.

Сапрофитные дрожжи *Cr. luteus* являются морфологическими аналогами *Cr. neoformans* – возбудителя криптококкоза у человека. Оба этих гриба обладают мощной капсулой. В отношении *Cr. luteus* наибольшей активностью обладает соединение №4 с МФК = 1,95 мкг/мл. Однако данное соединение мало эффективно в отношении дрожжей рода *Candida* (табл. 2).

Исследование антифунгального действия изучаемых соединений показало, что введение бензила в качестве заместителя привело к получению эффективного антимикотика, обладающего низким значением МФК. Наличие 4-нитрофенила усиливает противогрибковое действие в отношении *Cr. luteus*. Вместе с тем, соединения с 2-метилфенилом (№ 5) и с фенилом (№ 6) в качестве заместителей обладают низким антифунгальным действием.

Таким образом, соединения № 3 и № 4 представляют интерес для дальнейших исследований в плане разработки новых антифунгальных препаратов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ананьева, Е.П. Антифунгальная активность новых производных дитиадиазолов / Е.П. Ананьева, А.С. Кошевенко, И.П. Яковлев, А.С. Кавас // Инновации в здоровье нации: сб. материалов. – СПб.: Изд-во СПХФУ, 2017. – С. 85–89.

2. Государственная Фармакопея РФ XIII издания – М.: 2015, т. 1. – 1470 с.

3. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: Метод. указания. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 91 с.

4. Патент № 2014140482/04, 20.12.15. Юсковец В.Н., Кошевенко А.С., Яковлев И.П., Ананьева Е.П., Семакова Т.Л. Замещенные хлориды 2-[(1Z)-1-(3,5-диарил-1,3,4-тиадиазол-2(3*H*)-илиден)метил]-3,5-диарил-1,3,4-тиадиазол-3-ия и способы их получения// Патент России № 2571102. 2015. Бюл. № 35.

5. Миронов, А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А.Н. Миронов, Н.Д. Бунятян, А.Н. Васильев, О.Л. Верстакова, М.В. Журавлева, В.К. Лепахин, Н.В. Коробов, В.А. Меркулов, С.Н. Орехов, И.В. Сакаева, Д.Б. Утешев, А.Н. Яворский. – Гриф и К, Москва, 2012. – 944 с.

**SUMMARY**

***THE STUDY OF ANTIFUNGAL ACTION OF NEW DITIADIAZOLES***

**Kawas A.S. student of 4th year**
**Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**197376, St. Petersburg, prof. Popov street, Russian Federation**

Preparations from the group of azoles are widely used in medicine for the treatment of fungal infections. In view of the urgency of the problem of controlling mycosis, the expansion of this group of antifungal agents is of great interest. In this paper, the antifungal activity of new dithiadiazole derivatives has been investigated, and compounds with a high level of antifungal action have been identified.

***Key words:*** dithiadiazole, antifungal action, minimal fungicidal concentration, Candida albicans, Cryptococcus luteus.

**REFERENCES**

1. Ananyeva, E.P. antifungal activity of new dithiadiazoles derivatives / E.P. Ananyeva, A.S. Koshevenko, I.P. Yakovlev, A.S. Kawas // Innovations in the Health of the Nation: Sat. materials. – St. Petersburg: Publishing House of the SPCFA, 2017. – P. 85–89.

2. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIII edition – M.: 2015, volume 1. – 1470 p.

3. Determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs: Method. instructions. – Moscow: Federal Center of State Sanitary Epidemiological Supervision of the Russian Ministry of Health, 2004. – 91 p.

4. Patent No. 2014140482/04, 20.12.15. Yuskovets V.N., Koshevenko A.S., Yakovlev I.P., Ananieva E.P., Semakova T.L. Substituted chlorides of 2-[(1Z)-1-(3,5-diaryl-1,3,4-thiadiazol-2(3*H*)-ylidene)methyl]-3,5-diaryl-1,3,4-thiadiazol-3-rd and ways of their obtaining // Patent of Russia No. 2571102. 2015. Bul. No. 35.

5. Mironov, A.N. A guide to preclinical drug research / A.N. Mironov, N.D. Bunyatyan, A.N. Vasilyev, O.L. Verstakov, M.V. Zhuravleva, V.K. Lepakhin, N.V. Korobov, V.A. Merkulov, SN Orekhov, I.V. Sakaeva, D.B. Uteshev, A.N. Yavorsky. – Grif and To, Moscow 2012. – 944 p.

## МОНО-N-АЛКИЛИРОВАНИЕ АМИНОКИСЛОТ ХЛОРАЦЕТАМИДОМ

**Кавина М.А.[1,2], аспирант 4 года обучения**
Руководители: **Яковлев И.П.[1],** докт. хим. наук, проф., **Сизов В.В.[2],** канд. хим. наук.
[1]Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14, Российская Федерация
[2]ООО «НПФ КЕМ», 188663, Ленинградская область,
Всеволожский р-н, Кузьмоловский гп, Заводская ул., дом 3, корпус 142

***Email:*** marina.kavina@pharminnotech.com

Взаимодействие хлорацетамида с двухкратным избытком калиевых солей аминокислот является удобным способом синтеза не описанных в литературе замещенных N-((2-амино-2-оксоэтил)аминокислот. Последние могут представлять интерес в качестве полупродуктов синтеза активных фармацевтических субстанций (АФС).

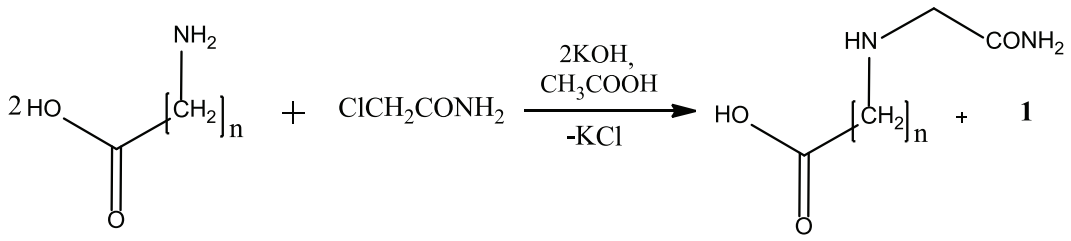
***Ключевые слова:*** *аминокислота, хлорацетамид, N-алкилирование, ацетамид, АФС.*

Реакции моно-N-алкилирования эфиров или амидов замещенных аминокислот эфирами 4-галогенбутановых кислот применяются при получении некоторых замещенных 2-(2-оксопирролидин-1-ил) ацета-

мидов, используемых в медицине в качестве лекарственных препаратов для лечения эпилепсии, депрессии, а также нарушений в работе головного мозга (Левитирацетам, Пирацетам) [1,2]. Описан способ синтеза 2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил) ацетамида алкилированием бутилового эфира 4-амино-3-фенилбутановой кислоты хлорацетамидом в ДМФА с последующим замыканием бутил 4-карбамоилметиламино-3-фенилбутирата в кипящем толуоле в присутствии фосфата калия и катализатора ТБАБ [3]. Основными недостатками использования данного метода являются наличие большого количества побочных продуктов, трудоемкость выделения целевого соединения и, как следствие, низкий выход.

В качестве альтернативы нами исследован способ получения моно-N-алкилированных аминоксилот, при котором алкилированию подвергается сама аминокислота, а не ее производные (схема 1).

**Схема 1**




**1** **2** **3**

n=1,2,3,5

В качестве алкилирующего агента использовали хлорацетамид. Процесс проводили в среде метанола, этанола и/или изопропанола (ИПС) в присутствии калиевой щелочи при температуре 65–75 градусов. При этом исходная калиевая соль аминокислоты выступает в роли и субстрата, и основания. Исходная аминокислота, образующаяся из избытка калиевой соли в ходе закисления реакционной массы по мере протекания алкилирования, плохо растворима в спиртах, может быть отделена фильтрацией вместе с хлоридом калия и использована повторно. N-(2-амино-2-оксоэтил)-аминокислоты, также плохо растворимые в спиртах, выделяются из растворов после подкисления фильтрата. При этом продукты побочных реакций остаются в растворе [4].

В качестве исходных аминокислот использовали 4-аминобутановую кислоту (ГАМК), 3-фенил-4-аминобутановую кислоту (ФАМК), 3-аминопропановую кислоту (бета-аланин), 2-аминоуксусную кислоту (глицин), а также 6-аминогексановую кислоту. Результаты приведены в таблице.

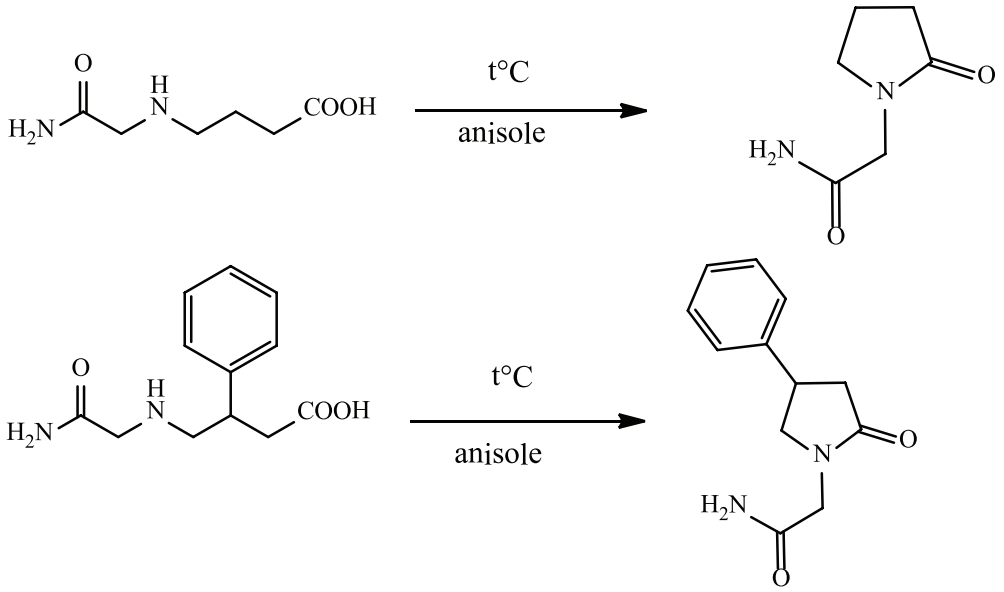
**Таблица**

**ВЫХОД ПРОДУКТОВ РЕАКЦИИ АЛКИЛИРОВАНИЯ ХЛОРАЦЕТАМИДОМ РАЗЛИЧНЫХ АМИНОКИСЛОТ**

| n | Тривиальное название | Растворитель | Соединение 3 | Выход |
|---|---|---|---|---|
| 1 | глицин | метанол | 3a | 50–51% |
| 2 | бета-аланин | этанол | 3b | 70–71% |
| 3 | ГАМК | этанол-изопропанол (2:1) | 3c | 62–63% |
| | ФАМК | этанол | 3d | 64–65% |
| 5 | 6-аминокапроновая кислота | этанол | 3e | 65–66% |

Продукты моноалкилирования ГАМК (3c) и ФАМК (3d) подвергаются дегидратации при нагревании в высококипящих растворителях с образованием 2-(2-оксо-пирролидин-1-ил) ацетамида и 2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил) ацетамида, соответственно (схема 2). Из соединений 3a, 3b, 3e, в аналогичных условиях, синтезировать соответствующие циклические соединения не удалось.

**Схема 2**




Таким образом, взаимодействие хлорацетамида с двухкратным избытком калиевых солей аминокислот является удобным способом синтеза замещенных N-((2-амино-2-оксоэтил)аминокислот. Полученные соединения ранее в литературе не описаны и могут быть использованы в качестве полупродуктов синтеза активных фармацевтических субстанций.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Valenta V., Holubek J., Svatek E., Valchar M., Krejci I., Protiva M. *Coll. Czech. Chem. Commun*. 1990, *55* (11), 2756.

2. Гобэр Жан, Жерт Жан-Пьер, Ги Бодзон, Пат. 1428195 (1984) ВБ. *Б.И.,* 1988, № 36.

3. Ворона, М., Вайнберг, Г., Викайнис С., Кузнецов Е., Лебедев А., Пономарев Ю., Чернобровиц А., Цвейнице Л., Дамброва М. *ХГС*. 2012, 775.

4. Кавина М.А., Сизов В.В., Яковлев И.П. *ЖОрХ*. 2017, *53*, 857.

## SUMMARY

### *N-ALKYLATION OF AMINOACIDS USING CHLOROACETAMIDE*

**Kavina M.A., 4th year postgraduate student**
**Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**
**Scientific and Production firm «Chem»;**
**Leningrad region, 188663, Vsevoloshky district, settlement Kuzmolovsky, Zavodskaiy str. 3, building 142**

The reaction of chloroacetamide with 2 equiv of aminoacid potassium salts provides a convenient method for the synthesis of substituted N-[(2-amino-2-oxoethyl)aminoacids, which can be used as key intermediates in the synthesis of some active pharmaceutical substances (API).

***Keywords*:** aminoacid, chloroacetamide, N-alkylation, acetamide, API.

## REFERENCES

1. Valenta V., Holubek J., Svatek E., Valchar M., Krejci I., Protiva M. *Coll. Czech. Chem. Commun*. 1990, *55* (11), 2756.

2. Gober, Zh., Zhert, Zh.-P., and Bodzon, G., SU Patent no. 1 428195, 1984; Byull. Izobret., 1988, no. 36.

3. Vorona M., Veinberg G. Vikainis S., Kuznetsov E., Lebedev A., Ponomarev Yu., Chernobrovijs A., Zvejniece L., Dambrova M. *Chem. Heterocyclic Compd*. 2012, *5,* 720.

4. Kavina M. A., Sizov V.V., Yakovlev I. P. *Russ. J. Org Chem.* 2017, *53*, 873.

# СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ N-АРИЛБЕНЗАМИДИНОВ

**Колесник Д.А., студ. 5 курса**

Руководители: **Куваева Е.В.,** канд. фарм. наук, доц., **Криштанова Н.А.,** канд. фарм. наук, доц.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** denis.kolesnik@pharminnotech.com

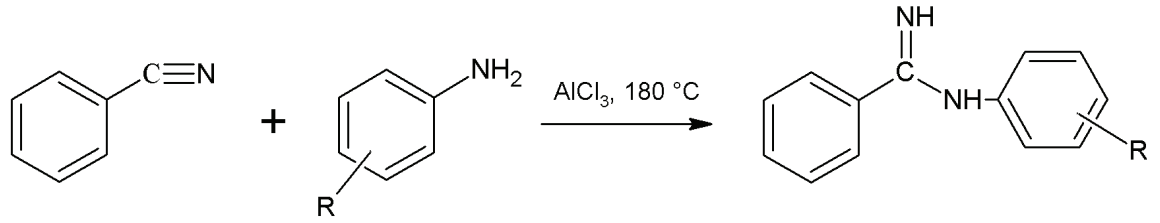
Разработаны технологичные методы получения новых N-арилбензамидинов с акцепторными заместителями в четвертом положении арильного фрагмента, доказано их строение с помощью современных методов анализа, изучены их физические свойства, а также установлено влияние природы заместителя на острую токсичность.

***Ключевые слова:*** *N-арилбензамидины, акцепторные заместители, бензонитрил, ариламины, острая токсичность, биологическая активность.*

На сегодняшний день химия амидинов вызывает значительный интерес исследователей в связи с широким распространением этого класса соединений в органическом синтезе. Амидины обладают достаточно высокой биологической активностью. Их функциональный фрагмент (как правило, в составе гетероциклической части) присутствует в структуре многих активных фармацевтических субстанций (АФС), например, нафазолина, фентоламина, хлордиазепоксида. Амидины в виде оснований используются в качестве дезинфицирующих средств. В офтальмологической практике соли амидинов используются как антисептики. Ранее на кафедре органической химии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России уже были получены некоторые N-арилбензамидины, и было доказано, что наличие акцепторных заместителей в арильном фрагменте увеличивает их биологическую активность и уменьшает токсичность [1]. Поэтому нашей задачей стало расширение ряда соединений данного вида и изучение их токсичности и биологической активности.

## Экспериментальная часть

Исследуемые соединения – замещенные N-арилбензамидины – были получены методом спекания в результате взаимодействия бензонитрила (квалификация – ч.д.а.) с ароматическими аминами (квалификация – ч.д.а.), имеющими разные акцепторные заместители, в присутствии катализатора – безводного хлорида алюминия (квалификация – ч.д.а.) (рис. 1) [2, 3].



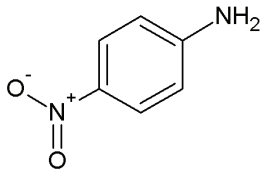
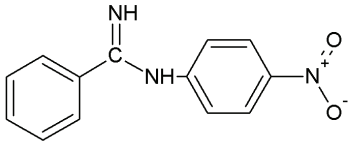
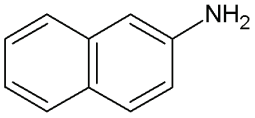
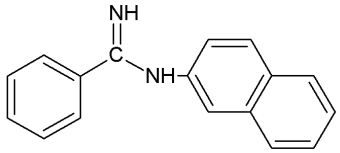
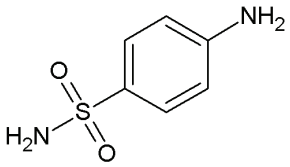
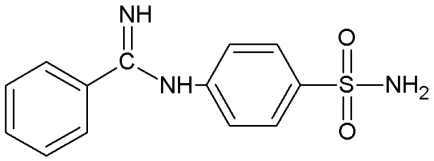
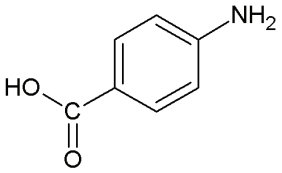
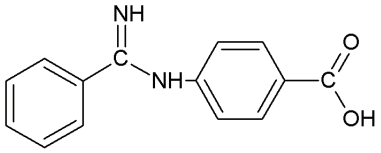
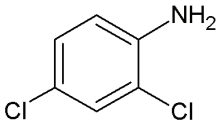
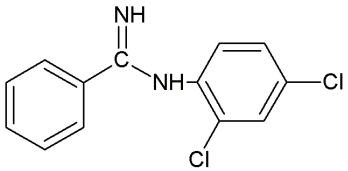

I II (а–д) III (а–д)

R = 4-$NO_2$ (а); 3,4-$C_4H_4$ (б); 4-$SO_2NH_2$ (в); 4-COOH (г); 2,4-диCl (д)

**Рис. 1.** Синтез замещенных N-арилбензамидинов

**Таблица 1**

**АРИЛАМИНЫ И СООТВЕТСТВУЮЩИЕ ИМ N-АРИЛБЕНЗАМИДИНЫ**

| II | Ариламины | III | N-арилбензамидины |
|---|---|---|---|
| а |  | а* |  |
| б |  | б |  |
| в |  | в |  |
| г |  | г |  |
| д |  | д |  |

*Ранее был получен на кафедре органической химии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

Синтез осуществляли в трехгорлой круглодонной колбе емкостью 250 мл, снабженной термометром, обратным холодильником и магнитной мешалкой. В колбе смешивали 0,34 моль ариламина (II а–д) и 0,34 моль бензонитрила (I). Далее, при перемешивании в течение 20 минут прибавляли 0,34 моль измельченного безводного хлорида алюминия. Смесь нагревали в течение 30 минут до 180 °С и в расплавленном состоянии медленно выливали в 1,2%-ый раствор соляной кислоты. К полученной массе добавляли 10,0 г активированного угля. Полученную суспензию отфильтровывали с помощью воронки Бюхнера и колбы Бунзена. Полученный фильтрат приливали к 15,5%-ому раствору натрия гидроксида. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили. Для выделения соединений III (в, г) контролировали pH ввиду их амфотерности. Выход 50–60%. Оценку наличия исходных соединений в полученных N-арилбензамидинах осуществляли с помощью метода тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках «Sorbfil». С помощью метода ЯМР-спектроскопии устанавливали чистоту полученных продуктов синтеза (рис. 2).

Острую токсичность полученных N-арилбензамидинов определяли на белых мышах-самцах массой 18–20 г. Суспензии соединений в воде стабилизировали твином-80 и вводили однократно внутрибрюшинно. Выживаемость животных определяли, наблюдая за ними через 24 часа и через 48 часов от момента введения исследуемого соединения. Наблюдение за животными осуществляли в течение 72 часов. Регистрировали развитие основных симптомов и время гибели животных. Расчет среднесмертельной дозы ($LD_{50}$) проводили с помощью экспресс метода В.Б. Прозоровского и пробит-анализа по методу Миллера-Тейнтера. Токсичность заявляемых соединений составляет от 540 до 2642 мг/кг (рис. 3). Такие значе-

ния, действительно, доказывают, что наличие акцепторных заместителей в арильном фрагменте понижают токсичность N-арилбензамидинов.

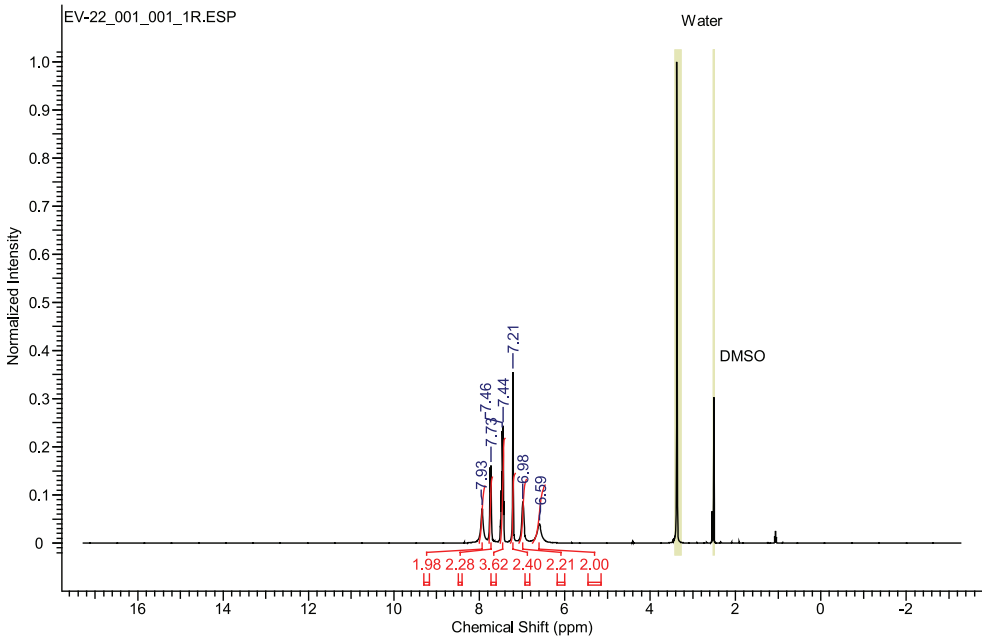



**Рис. 2.** Спектр $^1$H-ЯМР раствора N-(4-сульфамоилфенил)бензамидина (IIIв) в ДМСО-$d_6$

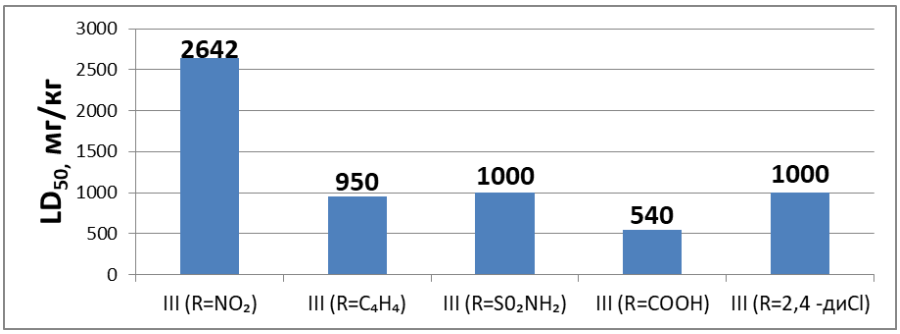



**Рис. 3.** $LD_{50}$ N-арилбензамидинов (III а–д)

На следующем этапе наших исследований планируется изучить биологическую активность полученных соединений in vivo. С помощью компьютерной программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) мы осуществили прогнозирование вероятных видов активности (in silico). Оказалось, что для изучаемых нами N-арилбензамидинов прогнозируются антикоагуляционная, антибактериальная и противовоспалительная активности с вероятностью Pa > 0,8, а также анальгетическая активность с вероятностью Pa ≈ 0,4. Также планируется осуществить стандартизацию наиболее активного и наименее токсичного соединения.

## Выводы

Нами были разработаны технологичные методы получения некоторых новых N-арилбензамидинов, установлено их строение с помощью современных методов анализа, изучены физические и некоторые химические свойства, определена острая токсичность и спрогнозирована биологическая активность.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Куваева Е.В., Колесник Д.А., Ксенофонтова Г.В., Семакова Т.Л., Яковлев И.П. Синтез и строение некоторых N-арилбензамидинов // Разработка и регистрация лекарственных средств – ноябрь 2017; № 4 (21): 74–77.

2. Куваева Е.В., Федорова Е.В., Зайцев В.В., Яковлев И.П., Захаров В.И., Семакова Т.Л. Синтез и строение гидрохлоридов ароиламидинов и N-арилбензамидинов // Журнал органической химии. – 2011; 48: 221–5.

3. Куваева Е.В., Федорова Е.В., Яковлев И.П., Кириллова Е.Н., Ксенофонтова Г.В., Захаров В.И. Особенности синтеза N-арилбензамидинов // Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института (технологического университета). – 2012; 14(40): 58–61.

**SUMMARY**

***SYNTHESIS, STRUCTURE AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF NEW N-ARYLBENZAMIDINES***

**Kolesnik D.A., 5th year student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376. Russian Federation**

Technological methods have been developed for the production of some new N-arylbenzamidines with acceptor substituents in the fourth position of the aryl moiety, their structure has been proved using modern analytical methods, their physical properties have been studied, and the nature of the substituent which affects ac ute toxicity has been established.

***Keywords:*** N-arylbenzamidines, acceptor substituents, benzonitrile, arylamines, acute toxicity, biological activity.

**REFERENCES**

1. Kuvaeva E.V., Kolesnik D.A., Ksenofontova G.V., Semakova T.L., Yakovlev I.P. Synthesis and structure of some N-arylbenzamidines // Development and registration of drugs – November 2017; No. 4 (21): 74–77.

2. Kuvaeva E.V., Fedorova E.V., Zaitsev V.V., Yakovlev I.P., Zakharov V.I., Semakova T.L. Synthesis and structure of aroylamidines and N-arylbenzamidines hydrochlorides // Journal of Organic Chemistry. – 2011; 48: 221–5.

3. Kuvaeva E.V., Fedorova E.V., Yakovlev I.P., Kirillova E.N., Ksenofontova G.V., Zakharov V.I. Features of N-arylbenzamidin synthesis // Proceedings of the St. Petersburg State Technological Institute (Technical University). – 2012; 14 (40): 58–61.

## СИНТЕЗ НОВЫХ N-АРИЛАЦЕТАМИДИНОВ, ДОКАЗАТЕЛЬСТВО ИХ СТРОЕНИЯ И ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ

**Колесник Д.А., студ. 5 курса, Марьюшкина В.С., студ. 3 курса, Галынкина Е.О., студ. 3 курса**
Руководители: **Куваева Е.В.,** канд. фарм. наук, доц., **Яковлев И.П.,** док. хим. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** denis.kolesnik@pharminnotech.com

Получены новые N-арилацетамидины, отмечены некоторые особенности их синтеза в зависимости от природы заместителя в соответствующем ариламине, доказано их строение, проведена оценка острой токсичности.

***Ключевые слова:*** *ацетонитрил, новые N-арилацетамидины, ариламины, острая токсичность.*

Из литературы известно, что соединения из класса «амидины» обладают высокой биологической активностью. Их функциональный фрагмент можно встретить в структуре многих лекарственных препаратов из различных фармакологических групп. Несомненный интерес вызывают N-арилацетамидины, так как методы их получения, известные из литературы, не носят систематического характера, а результаты изучения их строения, особенно, на наш взгляд, нельзя считать строго обоснованными, что, несомненно,

является пробелом в изучении этой интересной группы органических соединений, тем более, что многие из них являются исходными соединениями в синтезе гетероциклических соединений, таких как гидроксипиримидины [1,2].

**Экспериментальная часть**

Синтез N-арилацетамидинов был осуществлен путем взаимодействия ацетонитрила с ариламинами, которые имеют заместители в разных положениях арильного фрагмента, в присутствии безводного хлорида алюминия, выступающего в качестве кислоты Льюиса, т.е. катализатора. Весь процесс протекал при повышенных температурах (рис. 1).

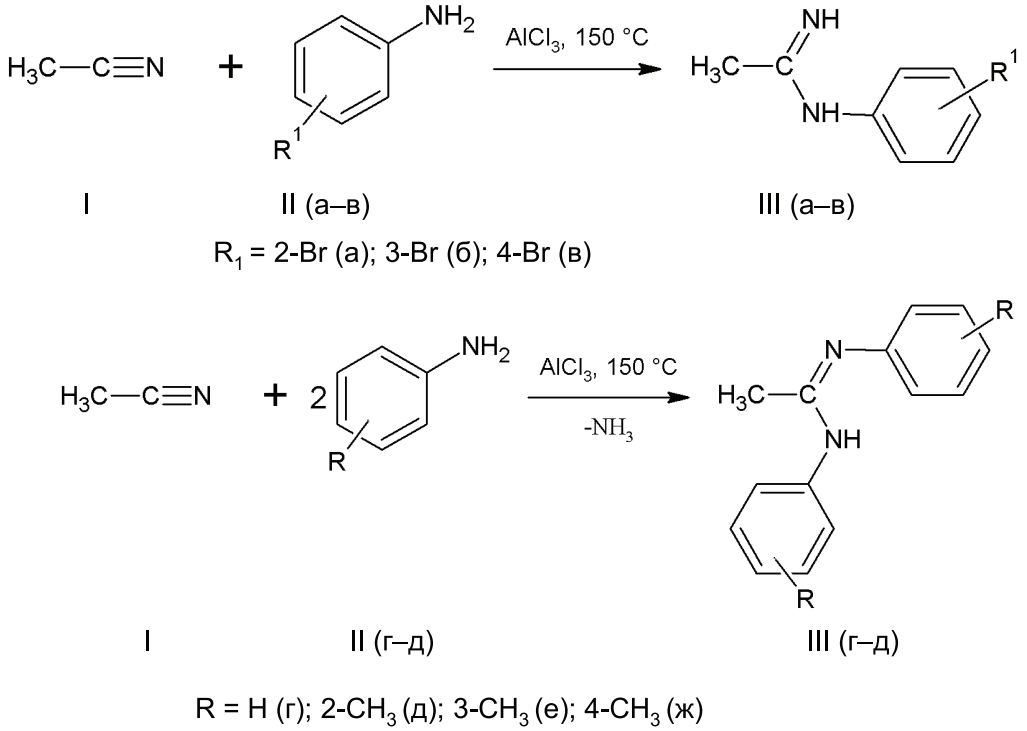



**Рис. 1.** Схема синтеза N-арилацетамидинов и N,N`-диарилацетамидинов

Получение указанных выше соединений проводили в трехгорлой круглодонной колбе, снабженной термометром, обратным холодильником и магнитной мешалкой. В колбе смешивали эквивалентные количества ариламина (II) и ацетонитрила (I). Затем, при перемешивании, медленно, добавляли катализатор – измельченный безводный хлорид алюминия. Полученную смесь нагревали. При этом были отмечены некоторые особенности: при получении соединений III (а–в) реакционную массу нагревали до 150 °С и выдерживали при данной температуре в течение 30 минут, а при получении соединений III (г–ж) температуру смеси доводили до 150 °С и в течение 30 минут не выдерживали. Затем готовый продукт отделяли от катализатора кислотно-основным переосаждением. Присутствие в готовом продукте исходных соединений в полученных N-арилацетамидинах проводили методом тонкослойной хроматографии (ТСХ). Чистоту полученных соединений устанавливали с помощью метода ЯМР-спектроскопии.

Изучение острой токсичности синтезированных веществ проводилось на белых мышах-самцах массой 16–20 г. Препараты, представляющие собой суспензии соединений в воде, стабилизированные твином-80, вводили внутрибрюшинно. Наблюдая за животными через 24 часа и через 48 часов от момента введения исследуемого соединения, определяли их выживаемость. Расчет среднесмертельной дозы ($LD_{50}$) проводили с помощью экспресс метода В.Б. Прозоровского и пробит-анализа по методу Миллера-Тейнтера. Значения токсичности для некоторых из соединений приведены на рисунке (рис. 2) [3].

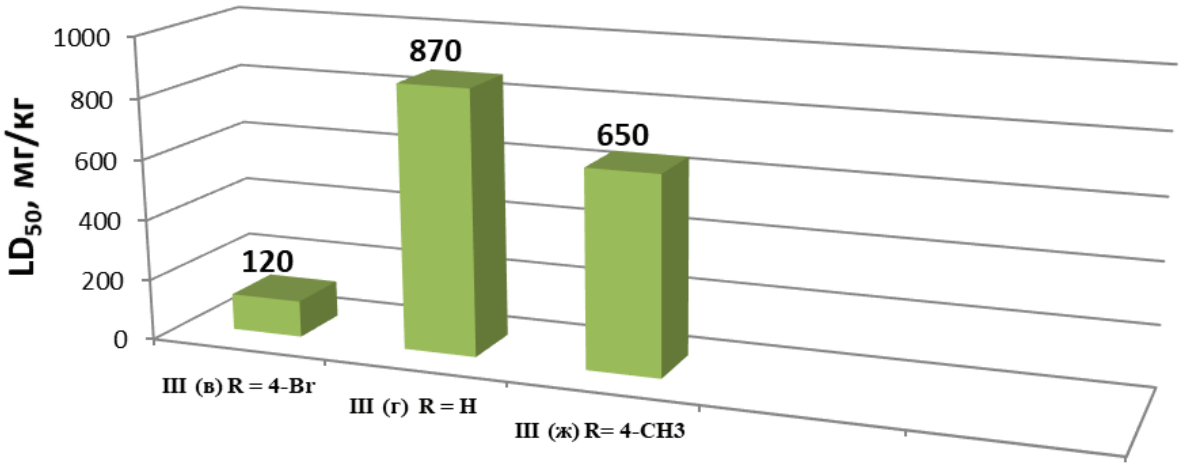



**Рис 2.** $LD_{50}$ некоторых N-арилацетамидинов (III в, г, ж)

В будущем мы планируем изучить биологическую активность полученных соединений in silico и in vivo.

## Выводы

Был проведен синтез новых N-арилацетамидинов. Были отмечены особенности синтеза в зависимости от природы заместителя в соответствующем ариламине. Установлено строение полученных соединений с помощью современных методов анализа и определена острая токсичность для некоторых из веществ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Куваева Е.В., Колесник Д.А., Ксенофонтова Г.В., Семакова Т.Л., Яковлев И.П. Синтез и строение некоторых N-арилбензамидинов // Разработка и регистрация лекарственных средств – ноябрь 2017; № 4 (21): 74–77.

2. Куваева Е.В., Федорова Е.В., Яковлев И.П., Кириллова Е.Н., Ксенофонтова Г.В., Захаров В.И. Особенности синтеза N-арилбензамидинов // Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института (технологического университета). – 2012; 14(40): 58–61.

3. Куваева Е.В. Синтез, строение, свойства и биологическая активность производных ароиламидинов и N-арилбензамидинов // Диссертационная работа – 2013; 83–87.

## SUMMARY

### *SYNTHESIS OF NEW N-ARYLACETAMIDINE, PROOF OF THEIR STRUCTURE AND STUDY OF ACUTE TOXICITY*

**Kolesnik D.A., 5th year student, Maryushkina V.S., 3th year student, Galynkina E.O., 3th year student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376. Russian Federation**

New N-arylacetamidines have been produced, some features of their synthesis have been noted depending on the nature of the substituent in the corresponding arylamine, their structure has been proved, and evaluation of acute toxicity has been carried out.

***Key words:*** acetonitrile, new N-arylacetamidines, arylamines, acute toxicity.

## REFERENCES

1. Kuvaeva E.V., Kolesnik D.A., Ksenofontova G.V., Semakova T.L., Yakovlev I.P. Synthesis and structure of some N-arylbenzamidines // Development and registration of drugs – November 2017; No. 4 (21): 74–77.

2. Kuvaeva E.V., Fedorova E.V., Yakovlev I.P., Kirillova E.N., Ksenofontova G.V., Zakharov V.I. Features of N-arylbenzamidin synthesis // Proceedings of the St. Petersburg State Technological Institute (Technical University). – 2012; 14 (40): 58–61.

3. Kuvaeva E.V. Synthesis, structure, properties and biological activity of derivatives of aroylamidines and N-arylbenzamidines // Dissertational work – 2013; 83–87.

## ОПТИМИЗАЦИЯ И РАЗВИТИЕ МЕТОДА СИНТЕЗА ПИРАНОКСАЗИНОВ

**Комиссаров В.О., асп. 2-го года обучения**
**Руководитель:** Яковлев И.П, докт. хим. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail:*** vladimir.olegovich51@gmail.com

На примере реакции *n*-бромбензамида и малонилхлорида нами оптимизирован метод синтеза ряда пираноксазинов.

***Ключевые слова:*** *пираноксазины, п-бромбензамид, малонилхлорид.*

Пираноксазины являются электронодефицитными системами, потенциально способными стать предшественниками различных привилегированных биологически активных гетероциклических структур, таких как пиразолы, триазолы и другие. Вместе с тем, в литературе представлено мало данных как о синтезе, так и о свойствах оксопроизводных пираноксазинов [1]. Исторически первым является синтез пираноксазинов на основе реакции нитрилов с малонилхлоридом, однако данный метод отличают достаточно жесткие условия его проведения [2].

Более предпочтительным для получения таких соединений представляется реакция амидов с малонилхлоридом. Однако, сведения об этой реакции практически отсутствуют в литературе и представлены единственным примером [3]. Таким образом, целью нашей работы стала оптимизация условий данного синтеза и поиск границ его применимости.

На первом этапе мы оптимизировали условия синтеза на модельной реакции *n*-бромбензамида с малонилхлоридом (рис.1). Реакцию проводили в тетрагидрофуране, варьировали температуру процесса и избыток малонилхлорида, конец реакции определяли методом тонкослойной хроматографии, доказательство строения полученного продукта выполняли с помощью спектроскопии ЯМР 1H (рис. 2) и 13C.

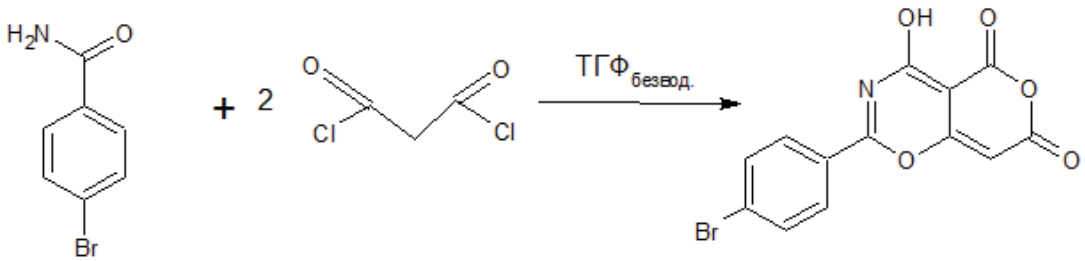



**Рис.1.** Схема синтеза 2-(п-бромфенил)-5-гидроксипирано[4,3-e][1,3]оксазин-5,7-диона

Было установлено, что реакцию следует проводить при 20°C, так как при кипячении реакционной массы помимо основного соединения образуются смолистые трудноидентифицируемые продукты. Также мы заметили, что максимальный выход основного продукта – 2-(*n*-бромфенил)-5-гидроксипирано[4,3-e][1,3]оксазин-5,7-диона наблюдается при соотношении исходных реагентов амид : малонилхлорид = 1 : 2,5 (табл.).

**Таблица**

**РЕЗУЛЬТАТЫ ОПТИМИЗАЦИИ ПРОЦЕССА СИНТЕЗА ПИРАНОКСАЗИНА**

| № опыта | Соотношение амид : малонилхлорид | Температура, °С | Выход продукта, % | Примечание |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 1 : 1 | 20 | < 10 | Продукт загрязнен амидом |
| 2 | 1 : 1 | 70 | 25 | Продукт загрязнен амидом, имеются побочные смолистые продукты |
| 3 | 1 : 2 | 20 | 50 | Продукт загрязнен амидом |
| 4 | 1 : 2,5 | 20 | 80 | Выделен чистый продукт |

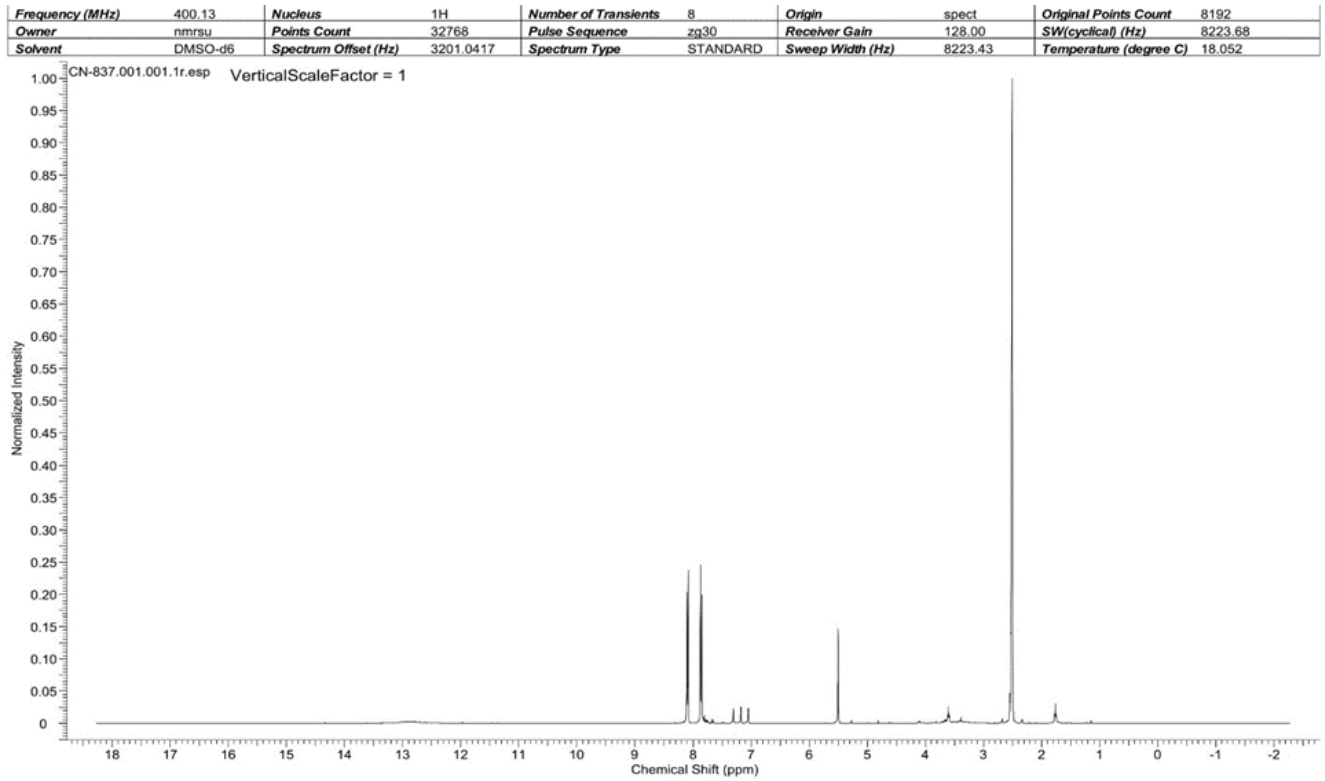



**Рис. 2.** ЯМР 1Н-спектр 2-(*n*-бромфенил)-5-гидроксипирано[4,3-e][1,3]оксазин-5,7-диона

Синтез проводился в строго безводной среде во избежания гидролиза малонилхлорида. К раствору *n*-бромбензамида (30 ммоль) в ТГФ прибавлял медленно по каплям при перемешивании раствор малонилхлорида (75 ммоль) в ТГФ так, чтобы температура реакционной массы не поднималась выше 20°С. После прибавления смесь перемешивал 8 ч при комнатной температуре и оставлял на ночь. Выпавший желтый осадок отфильтровал под вакуумом, промыл ТГФ и сушил в эксикаторе над $P_2O_5$.

## Вывод

Достигнут наибольший выход 2-(*n*-бромфенил)-5-гидроксипирано[4,3-e][1,3]оксазин-5,7-диона путем оптимального подбора температурного режима проведения синтеза в сочетании с соотношением исходных реагентов: амида и малонилхлорида.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ziegler E. Synthesen von Heterocyclen. 59 Mitt.: Uber 1,3-Oxazinon/ Ziegler E., Meindl // Monatsh. Chem. 1964. Bd. 95. H 4–5. S. 1318–1328.

2. Davis J. Heterocyclic Syntheses with Malonyl Chloride. Part V. 5-oxo-pyrano[3,4-e]-[1,3]-oxazines from Nitriles, and their Degradation to 4-oxo-1,3-oxazines and Other Products/ Davis J., Elvidge J.A.// JCS. – 1962. – P. 3553–3561.

3. Захс, В.Э. Оксопроизводные 1,3-оксазинов (обзор) / В.Э. Захс, И.П. Яковлев, Б.А. Ивин // Химия гетероциклических соединений. – 1987. – Вып. 11. – С. 1443–1462.

**SUMMARY**

***OPTIMIZATION AND DEVELOPMENT OF THE METHOD OF SYNTHESIS OF PYRANOXAZINES.***

**Komissarov V.O., 2nd year graduate student**
**Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

We optimized the method for the synthesis of pyranoxazines by searching for the optimum reaction conditions for the reaction using the example of p-bromobenzamide and malonyl chloride.

***Key words*:** pyranoxazines, p-bromobenzamide, malonyl chloride.

**REFERENCES**

1. Ziegler E. Syntheses of Heterocycles. 59 Mitt.: About 1,3-oxazinone / Ziegler E., Meindl // Monatsh. Chem. 1964. Vol. 95. H 4–5. P. 1318–1328.

2. Davis J. Heterocyclic Syntheses with Malonyl Chloride. Part V. 5-oxo-pyrano[3,4-e]-[1,3]-oxazines from Nitriles, and their Degradation to 4-oxo-1,3-oxazines and Other Products/ Davis J., Elvidge J.A.// JCS. – 1962. – P. 3553–3561.

3. Sachs, V.E. Oxo-derivatives of 1,3-oxazines (review) / V.E. Sachs, I.P. Yakovlev, B.A. Ivin // Chemistry of heterocyclic compounds. – 1987. – Issue. 11. – P. 1443–1462.

## СИНТЕЗ, ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРЫ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ОРИГИНАЛЬНОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ИНГИБИТОРА ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ ВИЧ-1 ИЗ ГРУППЫ ПИРИМИДИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОФЕНОНА

**Корсакова Е.А., асп. 1 года обучения**
Руководитель: **Балабаньян В.Ю.,** докт. фарм. наук, доцент
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
Факультет фундаментальной медицины,
119192, Москва, Ломоносовский просп., 27 корпус 1, Российская Федерация

***E-mail:*** ekaterina.korsa@gmail.com

Проведена оптимизация химического синтеза активной фармацевтической субстанции оригинального отечественного ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ-1, методами ядерного магнитного резонанса и автоматического элементного анализа подтверждена структура полученного соединения, показана высокая противовирусная активность субстанции *in vitro*.

***Ключевые слова:*** *Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ-1, химический синтез, ЯМР, противовирусная активность in vitro*.

Пандемия ВИЧ-1 инфекции является самой актуальной и до сих пор не решенной проблемой мирового здравоохранения. По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом, по состоянию на конец 2016 года в России было зарегистрировано более 1 миллиона ВИЧ-1 инфицированных, и это количество возрастает на 10% в год. Всего за время наблюдения в России от СПИД и оппортунистических инфекций погибло более 200 тысяч человек [2].

Успехи в химиотерапии ВИЧ-1-инфекции связаны в настоящее время с созданием и применением в клинике ингибиторов обратной транскриптазы (ОТ), а также с использованием ингибиторов протеазы и интегразы ВИЧ-1. При этом ингибиторы ОТ является одной из наиболее важных мишеней химиотерапевтического воздействия на вирус. Среди ингибиторов ОТ в структуре врачебных назначений преобладают ненуклеозидные ингибиторы ОТ (ННИОТ). Эту группу препаратов отличает высокая антиретровирусная активность и относительно хорошая переносимость. Вместе с тем, высокий мутационный потенциал ВИЧ-1 и появление лекарственно устойчивых штаммов вируса в клинике диктуют необходимость поиска и создания ННИОТ различной химической структуры.

В результате многолетних исследований, проведенных на кафедре фармацевтической и токсикологической химии и в НИИ фармакологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России в сотрудничестве с учеными Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта ФАНО, вирусологами США и Западной Европы (фармацевтическая компания ImQuest BioSciences Inc., США; Rega Institute for Medical Research, Бельгия) был открыт новый класс высокоактивных ненуклеозидных ингибиторов вирусной репродукции, обладающих способностью подавлять репродукцию ВИЧ-1 *in vitro* в наномолярном диапазоне концентраций – N-алкилзамещенные производные пиримидиновых и пуриновых оснований, содержащие терминальные ненасыщенные и ароматические фрагменты) [4]. Среди соединений, продемонстрировавших высокий уровень противовирусной активности, следует выделить производные бензофенона, содержащие этот двухядерный ароматический фрагмент на конце ациклической цепи в N1-замещенных урацилах. Сравнительное исследование противовирусной активности и цитотоксичности соединений показало, что в ряду пиримидиновых производных бензофенона наиболее важными факторами, определяющими наличие высокой анти-ВИЧ-1 активности, являются наличие орто-замещения во фрагменте бензофенона и карбонильного атома кислорода в положении С4 пиримидиновой системы (урацил или тимин). [1] Среди молекул-кандидатов из группы пиримидиновых производных бензофенона было отобрано соединение-лидер – 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацил.

## Экспериментальная часть

Объектом исследования является оригинальная активная фармацевтическая субстанция из группы пиримидиновых производных бензофенона – 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацил (рис. 1).

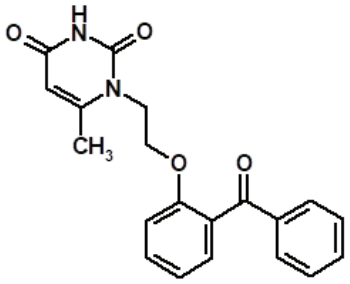


**Рис. 1.** Структурная формула 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила

Для получения субстанции пиримидинового производного бензофенона был предложен высокоселективный метод $N^1$-алкилирования урацила в среде безводного диметилформамида в присутствии карбоната калия. Синтез состоит из двух параллельных процессов: получение тозилата бензофенона, получение бензоилированного производного урацила с последующим объединением вышеуказанных продуктов реакций в присутствии карбоната калия и получением 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила.

Продукт первой стадии синтеза, салицилоилхлорид, полученный из салициловой кислоты в результате реакции галогенацилирования, вступает в реакцию Фриделя-Крафтса с бензолом и алюминия хлоридом на второй стадии синтеза. Образовавшийся в результате данной реакции электрофильного замещения в ароматическом ядре 2-бензоилфенол на третьей стадии подвергается О-алкилированию по механизму нуклеофильного замещения. Продуктом реакции является 2-(2-бензоилфенокси)этанол, который на четвертой стадии синтеза при взаимодействии с *п*-толуолсульфохлоридом и пиридином образует тозилат – *п*-толуолсульфонат – 2-(2-бензоилфенокси)этанола. Пятая стадия синтеза – дибензоилирование 6-метилурацила с последующим щелочным гидролизом и протонированием азота с образованием 3-бензоил-6-метилурацила. На заключительной стадии

синтеза по механизму нуклеофильного замещения происходит $N^1$-алкилирование 3-бензоил-6-метилурацила *п*-толуолсульфонат-2-(2-бензоилфенокси)этанолом в среде безводного диметилформамида в присутствии карбоната калия. Полученный продукт, 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацил, подвергается однократной перекристаллизации из 2-этоксиэтанола с промывкой 95% этиловым спиртом и петролейным эфиром.

Изучение структуры полученного соединения проводилось методом ЯМР и автоматического элементного анализа.

Спектры $^1H$ и $^{13}C$ регистрировали на ЯМР-спектрометре Bruker Avance-IIIHD500, рабочая частота $^1H$ 500.13Mhz, $^{13}C$ 125.76Mhz с азотным криодатчиком Bruker Prodigy в растворе DMSO-D6 (99.95% D). Интерпретацию спектров осуществляли с помощью лицензионной программы Bruker TopSpin 4.0.

Элементный анализ проводился на автоматическом CHN-анализаторе Vario Microcube фирмы Elementar (Германия). В качестве стандартного образца использовался ацетанилид (71,098% C, 6,71% H, 10,36% N). Газ-носитель – гелий, окислитель – кислород марки ОСЧ. Окислительная колонка заполнялась оксидом меди, восстановительная – проволочной медью. Газообразные продукты деструкции ($N_2$, $CO_2$ и $H_2O$) разделялись на хроматографической колонке и детектировались в катарометре. Обсчет результатов определения проводился автоматически по программе, прилагаемой к прибору.

Исследование анти-ВИЧ-1 активности in vitro проводили в культуре CEM-SS-клеток, которые суспендировали в культуральной среде в количестве $10^5$ клеток/мл и инфицировали ВИЧ-1 (штамм HTLV-IIIB) при мультипликации инфекции, равной 0,2. После инфицирования вирусом вносили растворы, содержащие различные концентрации исследуемого вещества в ДМСО, и инкубировали в течение 4 суток при температуре 37 °С. Число живых клеток устанавливали по окончании инкубации при помощи бромида 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия, при этом определяли концентрацию вещества, которая на 50% защищала CEM-SS-клетки от цитопатического эффекта ВИЧ-1 ($EC_{50}$). Цитотоксичность соединений изучали параллельно в неинфицированных культурах клеток, при этом определяли концентрацию вещества, которая на 50% уменьшала количество живых CEM-SS-клеток ($CC_{50}$). Расчетным методом определяли индекс селективности, являющийся отношением цитотоксической концентрации к ингибиторной концентрации: $SI = CC_{50}/ EC_{50}$ [3].

## Выводы

Проведена оптимизация шестистадийного синтеза активной фармацевтической субстанции пиримидиного производного бензофенона – 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила.

В соответствии с результатами ЯМР-исследований количество и взаимное расположение функциональных групп, интегральная интенсивность из сигналов в спектре $^1H$, полное отнесение сигналов ядер $^1H$ и $^{13}C$ в полученных спектрах соответствуют структуре 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила.

$^1H$ ЯМР спектр (ДМСО-$d_6$): в образце присутствуют сигналы, относящиеся как к алифатическим фрагментам – метильному заместителю 26 (δ=1.82ppm), мостиковым CH2- группам 16,17 (δ=3.85,4.18ppm), винильной CH-группе 22 (δ=5.12), так и к положениям 1-4, 10-14 в замещенных ароматических кольцах (δ=7.00- 8.00ppm). Также виден сигнал группы NH 20 (δ=11.10).

$^{13}C$ ЯМР спектр в фазочувствительном варианте JMOD (ДМСО-$d_6$): в образце присутствуют сигналы, относящиеся как к алифатическим фрагментам – метильному заместителю 26 (δ=19.88ppm), мостиковым CH2- группам 16,17 (δ=43.47,66.25ppm), винильной CH-группе 22 (δ=101.56), так и к положениям в ароматических кольцах (δ=110.00-156.00ppm) и карбонильных групп 7,19,21 (δ=150-197ppm).

Полученные результаты автоматического элементного анализа, приведенные в таблице 1, позволяют сделать вывод о том, что исследуемая субстанция соответствует теоретическому содержанию определяемых элементов, рассчитанных исходя из брутто-формулы $C_{20}H_{18}N_2O_4$ (68,60% C, 5,11% H, 8,00% N).

**Таблица 1**

**РЕЗУЛЬТАТЫ АВТОМАТИЧЕСКОГО ЭЛЕМЕНТНОГО АНАЛИЗА**

| Субстанция | Навеска, мг | C, % | H, % | N, % |
|---|---|---|---|---|
| 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацил | 1,118 | 68,25 | 5,20 | 7,73 |
| | 1,204 | 68,16 | 5,20 | 7,79 |
| Теор. | | 68,60 | 5,11 | 8,00 |

Исследование противовирусных свойств субстанции 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила в отношении дикого штамма ВИЧ-1 показало, что соединение обладает высокой противовирусной активностью и эффективно защищает Т-лимфоциты от цитопатического действия ВИЧ-1. Величина ингибиторной концентрации этого вещества составляет $EC_{50}$ = 0,030 μM при отсутствии цитотоксических свойств во всем изученном диапазоне концентраций (таблица 2). По противовирусной активности исследуемая субстанция более чем в 2 раза превосходит невирапин ($EC_{50}$ = 0,075 μM) и сопоставима с эффективностью эфавиренза ($EC_{50}$ = 0,030 μM).

**Таблица 2**

**РЕЗУЛЬТАТЫ IN VITRO ИССЛЕДОВАНИЙ**

| Соединение | Ингибиторная концентрация, $EC_{50}$, μM | Цитотоксическая концентрация, $CC_{50}$, μM | Индекс селективности, $CC_{50}$ / $EC_{50}$ |
|---|---|---|---|
| 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацил | 0,003 | > 100 | > 33 333 |
| Невирапин | 0,075 | > 15 | > 200 |
| Эфавиренз | 0,003 | > 63 | > 21 000 |

Полученные результаты обуславливают целесообразность проведения дальнейших доклинических исследований субстанции оригинального пиримидинового замещенного бензофенона 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила с целью создания оригинального отечественного ненуклеозидного ингибиора обратной транскриптазы для лечения ВИЧ-1 инфекции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Озеров А.А., Новиков М.С., Луганченко А.И., и др. Новые N-[2-(Бензоилфенокси)этил]производные нуклеиновых оснований – синтез и анти-ВИЧ-1 активность *in vitro*. Волгоградский научно-мед. журн. 2012; 4: 15–18.

2. Российский федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом. Информационная записка «Справка» по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации по состоянию на 31 декабря 2016 г. Москва: Российский федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе с СПИДом; 2017.

3. Buckheit R. W., White E. L., Fliakas-Boltz V., et al. Antimicrob. Agents Chemother. 1999; 43: 1827–1834.

4. Novikov M.S., Ivanova O.N., Ivanov A.V., et al. 1-[2-(2-Benzoyl- and 2-benzylphenoxy)ethyl]uracils as potent anti-HIV-1 agents. Bioorg. Med. Chem. 2011; 19: 5794–5902.

## SUMMARY

### *SYNTHESIS AND STUDY OF STRUCTURE AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF ORIGINAL NON-NUCLEOSIDE INHIBITOR OF HIV-1 REVERSE TRANSCRIPTASE FROM THE GROUP OF PYRIMIDINE DERIVATIVES OF BENZOFENON*

**Korsakova EA, Postgraduate student, 1 year of study**
**Lomonosov Moscow State University,**
**Faculty of Basic Medicine,**
**119192, Moscow, Lomonosovskiy prosp., 27 Building 1, Russian Federation**

An optimization of the chemical synthesis of the active pharmaceutical substance of the original non-nucleoside inhibitor of HIV-1 reverse transcriptase has been developed, the structure of the compound was confirmed by nuclear magnetic resonance and automatic elemental analysis, results of in vitro study showed high antiviral activity of the substance.

***Key words:*** Non-nucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase, chemical synthesis, NMR, antiviral activity in vitro.

**REFERENCES**

1. Ozerov AA, Novikov MS, Luganchenko AI, et al. New N- [2- (Benzoylphenoxy) ethyl] derivatives of nucleic bases – synthesis and anti-HIV-1 activity in vitro. Volgograd journal of medical research. 2012; 4: 15–18.
2. The Russian Federal Scientific and Methodological Center for AIDS Prevention and Control. Information note on HIV in the Russian Federation of December 31, 2016 Moscow: Russian Federal Scientific and Methodological Center for AIDS Prevention and Control; 2017.
3. Buckheit R. W., White E. L., Fliakas-Boltz V., et al. Antimicrob. Agents Chemother. 1999; 43: 1827–1834.
4. Novikov M.S., Ivanova O.N., Ivanov A.V., et al. 1-[2-(2-Benzoyl- and 2-benzylphenoxy)ethyl]uracils as potent anti-HIV-1 agents. Bioorg. Med. Chem. 2011; 19: 5794–5902.

## ВЛИЯНИЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА СОЛОДКИ ГОЛОЙ НА ПРОЦЕССЫ ОБУЧЕНИЯ И ПАМЯТИ НА МОДЕЛИ СКОПОЛАМИНОВОЙ АМНЕЗИИ У КРЫС

**Кошкина А.В., магистрант 2 курса**
Руководитель: **Федотова Ю.О.**, докт. биологических наук
Санкт-Петербургский Национальный Исследовательский
Университет Информационных технологий, механики и оптики,
197101, г. Санкт-Петербург, Кронверкский проспект, д. 49, Российская Федерация

***E-mail**:* alexandrakoshkina@mail.ru

Исследовано влияние хронического введения сухого экстракта корней солодки голой (СЭСГ) в низкой (0,5 мг/кг) и высокой (5 мг/кг) дозах в течении 14 дней, на процессы обучения и памяти на модели скополаминовой амнезии у крыс. Влияние СЭСГ на процесс обучения и пространственную память оценивали в тесте Морриса. Установлено, что хроническое введение сухого экстракта солодки голой дозо-зависимо улучшает способность к обучению в условиях модели скополаминовой амнезии у крыс.

***Ключевые слова:*** *солодка голая, скополаминовая амнезия, процессы обучения, память, тест Морриса, крысы.*

Деменция характеризуется потерей интеллектуальных способностей из-за повреждения или смерти клеток мозга, приводящих к функциональным нарушениям в когнитивных процессах, включая память, рассуждения и обучение. Болезнь Альцгеймера является одной из наиболее распространенных типов деменции, наиболее заметным симптомом которой является прогрессирующая потеря памяти, сопровождаемая общим когнитивным снижением [1]. Хотя точные механизмы болезни Альцгеймера остаются неясными, кумулятивные данные свидетельствуют о том, что дисфункция холинергической системы головного мозга и окислительный стресс важны в прогрессии данного заболевания [2].

Восстановление функций холинергической системы, вместе с подавлением окислительного повреждения, является одним из рациональных направлений для эффективного лечения болезни Альцгеймера [3]. Препараты, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, такие как ременил или галантамин, могут быть причиной возникновения таких побочных эффектов, как тошнота, диарея и рвота, что ограничивает их применение. Растительное сырье может быть рассмотрено как источник для получения безопасных и эффективных антиамнезийных средств [4].

Разнообразные биологически активные соединения, содержащиеся в корнях солодки, придают фармакологическим препаратам на ее основе широкий спектр биологических и физиологических эффектов для организма человека. [5]

Данные литературы указывают на влияние препаратов на основе солодки на различные функции мозга, в особенности на мнестические процессы. Помимо влияния на медиаторные системы ЦНС, стимуляция процессов памяти и обучения могут быть связаны с противовосполительными и антиоксидантными свойствами солодки [6].

Целью данного исследования являлось изучение влияния сухого экстракта солодки голой на процессы обучения и памяти на модели скополаминовой амнезии.

### Экспериментальная часть

Работа выполнена на 180 половозрелых самцах крыс линии Вистар массой 180–200 г, получаемых из питомника «Рапполово». Животные содержались в виварии при естественном освещении и максимальной стандартизации температурного и пищевого режима со свободным доступом к еде и воде. Все исследования проводились в утренние часы (10.00–13.00). Для выполнения теста крыс разделяли на группы по 8–10 особей в каждой.

Модель скополаминовой амнезии была индуцирована введением скополамина в дозе 1 мг/кг (внутрибрюшино).

Процесс обучения оценивали в тесте «водный лабиринт» (тест Морриса). Для выявления способности животных к пространственной ориентации в работе использовали бассейн диаметром 130 и высотой 50 см, заполненный водой на глубину 35 см. Температуру воды в бассейне поддерживали на уровне 20–30°С. В бассейне находилась прозрачная платформа диаметром 10 см, скрытая под водой на глубине 1 см. В течение 7 дней животных обучали поиску этой платформы, которая располагалась на периферии бассейна в 15 см от борта. Местоположение платформы на площади бассейна ежедневно меняли. Выбор участка, в котором устанавливали платформу, проводился случайным образом. На 8-ой день платформу помещали в центр бассейна. Животное опускали в воду в одном и том же месте. В день эксперимента животному предоставлялись две попытки: тренировочная и опытная, интервал между которыми составлял 60 с. Положение платформы для обеих попыток было одинаковым. Контрольное время нахождения животного в бассейне 3 минуты для каждой попытки. Если животное не находило платформу за отведенный отрезок времени, оно помещалось на платформу экспериментатором, а величину латентного периода считали равной 180 сек. В течение 3 минут регистрировали время обнаружения платформы в течение тренировочной и опытной попыток [7].

Результаты экспериментов обрабатывали с применением интегрированного пакета статистических программ SPSS 9.0 (StatSoft, Inc).

### Результаты и их обсуждение

В тесте Морриса во всех группах, кроме группы, получавшей скополамин и не получавшей СЭСГ, латентный период постепенно уменьшался в течение теста, то есть животные смогли найти платформу. Латентный период крыс скополаминовой группы был значительно больше, чем контрольной группы крыс, что демонстрирует наличие когнитивных нарушений, вызванных скополамином. Однако, результаты групп, получавших СЭСГ, показали, что препарат оказывает положительное влияние на восстановление когнитивной дисфункции, вызванной скополамином.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что хроническое введение сухого экстракта солодки голой дозо-зависимо улучшает способность к обучению в условиях модели скополаминовой амнезии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. E. Giacobini, Journal of Neural Transmission. Supplementum, 62, 181–187 (2002).
2. T. Ishrat, M. N. Hoda, M. B. Khan, Neuropsychopharmacology, 19, 636–647 (2009).
3. T. Ahmed, A. H. Gilani, Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 91, 554–559 (2009).
4. S. Lee, H. J. Park, S. J. Jeon, et al, Phytotherapy Research, 31, 425–432 (2017).
5. М.В. Гаврилов, Химия растительного сырья, № 4, 147–150 (2009).
6. M. Sharifzadeh, F. Shamsa et al, Planta Med., 74, 485–490 (2008).
7. Д.Б. Пономарев, Е.П. Виноградова, Журнал высшей нервной деятельности, 50(6), 974–981(2000).

### SUMMARY

### *THE EFFECT OF DRY EXTRACT FROM LICORICE ROOTS ON THE LERNING AND MEMORY OF RATS WITH SCOPOLAMINE-INDUCED AMNESIA*

**A.V.Koshkina**, **2nd year student**
**St. Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics;**
**49 Kronverksky Pr. St. Petersburg, 197101, Russia**

The effect of chronic administration of dry extract of Glycyrrhiza glabra (DEGG) on learning and memory processes of rats with scopolamine-induced amnesia was studied. The DEGG preparation was administrated over

a period of 14 days in low (0.5 mg / kg, i.p.) and high (5 mg / kg, i.p.) doses. The results were evaluated in the test of Morris. It was established that the chronic administration of DEGG dose-dependent improves the ability to learn in conditions of the model of rats with scopolamine-induced amnesia.

***Key words***: licorice nude, scopolamine amnesia, learning processes, memory, Morris test, rats.

**REFERENCES**

1. E. Giacobini, Journal of Neural Transmission. Supplementum, 62, 181–187 (2002).
2. T. Ishrat, M. N. Hoda, M. B. Khan, Neuropsychopharmacology, 19, 636–647 (2009).
3. T. Ahmed, A. H. Gilani, Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 91, 554–559 (2009).
4. S. Lee, H. J. Park, S. J. Jeon, et al, Phytotherapy Research, 31, 425–432 (2017).
5. M.V. Gavrilov, Chemistry of plant raw materials, № 4, 147–150 (2009).
6. M. Sharifzadeh, F. Shamsa et al, Planta Med., 74, 485–490 (2008).
7. D.B. Ponomarev, E.P. Vinogradova, Journal of Higher Nervous Activity, 50(6), 974–981(2000).

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА И ПРЕПАРАТОВ БАЗОВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПОСТИНФАРКТНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У НОРМОГЛИКЕМИЧЕСКИХ КРЫС

**Краснова М.В., студ. 5 курса**
Руководитель: **Ивкин Д.Ю.,** к.б.н., начальник центра экспериментальной фармакологии
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** marina.krasnova@pharminnotech.com

Проведено экспериментальное сравнительное исследование эффективности эмпаглифлозина при лечении хронической сердечной недостаточности в условиях нормогликемии. Ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа эмпаглифлозин улучшает толерантность к физической нагрузке у нормогликемических крыс с экспериментальной ХСН, превосходя в этом отношении референсные средства лечения ХСН.

***Ключевые слова:*** *хроническая сердечная недостаточность, эмпаглифлозин, эхокардиография, толерантность к физическим нагрузкам*

Интерес к влиянию эмпаглифлозина на течение хронической сердечной недостаточности вызван тем очевидным фактом, что ранее, до опубликования результатов исследования EMPA-REG [1], ни одно из антидиабетических средств не доказало способности улучшать прогноз больных с сердечной недостаточностью, более того, некоторые из этих лекарств могут его ухудшить. С другой стороны, даже интенсивный контроль гликемии у больных сахарным диабетом не уменьшал частоту госпитализаций, вызванных ХСН. По этой причине позитивные эффекты эмпаглифлозина на течение и прогноз ХСН, а также – на кардиоваскулярный риск, не исчерпываются его гипогликемическим действием и требуют специального изучения.

### Материалы и методы

ХСН у 50 крыс моделировали путем перманентной перевязки левой коронарной артерии, 10 крысам выполнено ложное оперативное вмешательство. Через месяц под контролем эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) рандомизировали оперированных животных на 5 равных групп по 10 животных: группу не получавшую лечения, группы, получавшие соответственно эмпаглифлозин, фозиноприл, бисопролол и спиронолактон в виде монотерапии; контрольную группу составили 10 крыс с ложным оперативным вмешательством. Исходно (через 1 месяц после операции) и через 3 месяца наблюдения всем животным измеряли массу тела, выполняли эхокардиографическое исследование и оценивали физическую выносливость на тредмиле. Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) выполняли наркотизированным животным на ультразвуковой системе MyLabTouchSL 3116 (Esaote, Италия). Наркоз создавали внутрибрюшинным вве-

дениемхлоралгидрата (Sigma) в дозе 350 мг/кг. Животных размещали на подогреваемом столике в положении на спине. Шерсть над областью сердца предварительно выбривали для максимального контакта с гелем и ультразвуковымсосудистым линейным датчиком высокого разрешения с частотой 13 МГц. ЭхоКГ проводили в В-режиме (двумерное сканирование) и М-режиме (одномерное сканирование). Физическую выносливость изучали путем однократного помещения животных на тредмил (TreadmillSystemforrats, TSE, Германия). Скорость движения транспортерной ленты – 0,7 м/сек, угол наклона – 15°. Критерием полного утомления животного служило отсутствие реакции крысы на удар током 3 мА. Регистрировали время окончания бега в секундах, затем животное удаляли с транспортера [2]. Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью пакета программ «StatisticaforWindows 10».

## Результаты

Анализ эхокардиографических данных через месяц после моделирования сердечной недостаточности показал, что полученная модель была успешной.

Через 3 месяца терапии у животных группы № 1 было отмечено дальнейшее прогрессирование ХСН. У животных группы № 2, принимавших эмпаглифлозин, отмечено только увеличение передне-заднего размера ЛП и размера ЛП по длинной оси, значимых изменений размеров ЛЖ и фракции выброса ЛЖ не произошло, более того, несколько вырос минутный объем. Увеличение передне-заднего размера ЛП и размера ПП по длинной оси отмечено и у животных группы № 3, получавших фозиноприл, размеры ЛЖ и фракция выброса ЛЖ при этом также существенно не изменились. Напротив, ухудшение функции ЛЖ было отмечено у животных группы № 4, получавших бисопролол, оно характеризовалось, снижением ФУ, ФВ(Т) и MAPSE. У животных, получавших спиронолактон, значимых изменений эхокардиографических данных не произошло, за исключением некоторого утолщения межжелудочковой перегородки. Достоверной динамики размеров сердца и показателей его сократимости не выявлено и у животных контрольной группы №6.

Выносливость при работе на тредмиле через 3 месяца ощутимо снизилась у всех исследуемых групп животных (рис. 1), при этом наиболее выраженными эти изменения были в группах № 1, № 3, № 4, и № 5. В итоге, максимальное время работы оказалось самым высоким у крыс, получавших эмпаглифлозин (289 ± 27 с).

Подводя итоги анализа полученных данных, необходимо отметить, что прием эмпаглифлозина у нормогликемических крыс с экспериментальной ХСН приводит к замедлению прогрессирования дисфункции ЛЖ (в сравнении с крысами, не получающими лечения), повышает переносимость физической нагрузке и объем выделяемой мочи. При сравнении с другими базисными средствами лечения ХСН эмпаглифлозин значимо превзошел их по влиянию на толерантность к физической нагрузке, по влиянию на ремоделирование сердца уступил фозиноприлу, а по диуретическому эффекту – спиронолактону.

**Таблица 1**

| | **Группа №1 (ХСН без лечения)** | **Группа №2 (ХСН+эмпаглифлозин)** | **Группа №3 (ХСН+фозиноприл)** | **Группа №4 (ХСН+бисопролол)** | **Группа №5 (ХСН+спиронолактон)** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Группа №1 (ХСН без лечения)** | | ППд: 1>2<br>MAPSE: 1<2 | КДРлж: 1>3<br>КСРлж: 1>3<br>КДОлж: 1>3<br>ЛПк: 1>3<br>ЛПд: 1>3 | – | ЛПк: 1>5 |
| **Группа №2 (ХСН+эмпаглифлозин)** | ППд: 2<1<br>MAPSE: 2>1 | | ЛПд: 2>3 | МЖПд: 2>4<br>MAPSE: 2>4 | MAPSE: 2>5 |
| **Группа №3 (ХСН+фозиноприл)** | КДРлж: 3<1<br>КСРлж: 3<1<br>КДОлж: 3<1<br>ЛПк: 3<1<br>ЛПд: 3<1 | ЛПд: 3<2 | | ФУ: 3>4<br>ФВ(Т): 3>4 | КДОлж: 3<5<br>ЛПпз: 3<5 |

| | Группа №1 (ХСН без лечения) | Группа №2 (ХСН+эмпаглифлозин) | Группа №3 (ХСН+фозиноприл) | Группа №4 (ХСН+бисопролол) | Группа №5 (ХСН+спиронолактон) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Группа №4 (ХСН+бисопролол)** | - | МЖПд: 4<2<br>MAPSE: 4<2 | ФУ: 4<3<br>ФВ(Т): 4< 3 | | – |
| **Группа №5 (ХСН+спиронолактон)** | ЛПк: 5<1 | MAPSE: 5<2 | КДОлж: 5>3<br>ЛППз: 5>3 | – | |

Значимые различия эхокардиографических данных между группами животных в конечной точке исследования

Примечания: в ячейках таблицы указаны только показатели с уровнем значимости $p < 0,05$

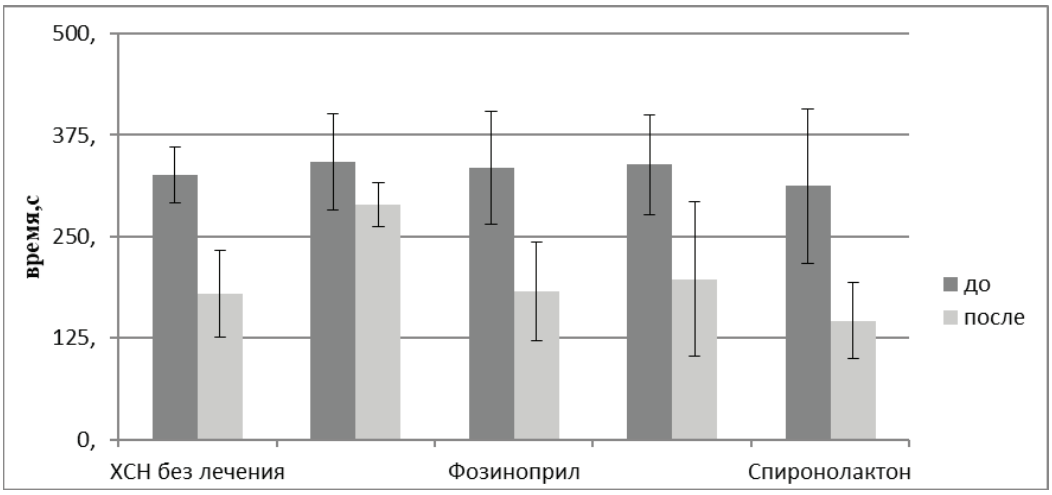



**Рис 1.** Максимальное время работы на тредмиле
у исследуемых групп животных исходно и через 3 месяца наблюдения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. Empaglifl ozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. № 22. P. 2117–2128.

2. Куликов А.Н., Оковитый С.В., Ивкин Д.Ю.и др. Эффекты эмпаглифлозина при экспериментальной модели хронической сердечной недостаточности у крыс с нормогликемией. Сердечная недостаточность. 2016; 6: 454–460.

3. Карпов А. А., Ивкин Д. Ю., и др. Моделирование постинфарктной сердечной недостаточности путем окклюзии левой коронарной артерии у крыс: техника и методы морфофункциональной оценки. Биомедицина. 2014;1 (3): 32–48.

## SUMMARY

### *THE EFFECTS OF EMPAGLIFLOZIN DURING AN EXPERIMENTAL MODEL OF CHRONIC HEART FAILURE IN RATS WITH NORMOGLYCAEMIA*

**Krasnova M.V., 5th year student**
**Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popova St., 197376, St. Petersburg, Russian Federation**

To experimentally evaluate the effectiveness of a sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor – empagliflozin for the treatment of chronic heart failure in the absence of violations of carbohydrate metabolism.

The antidiabetes drug – empagliflozin improves exercise tolerance and left ventricular functional parameters in rats with chronic heart failure in the absence of violations of carbohydrate metabolism. The influence of empagliflozina on the LV remodeling requires further investigation.

***Keywords:*** a chronic heart failure, empagliflozin, echocardiography, exercise tolerance.

**REFERENCES**

1. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. Empaglifl ozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. № 22. P. 2117–2128.

2. Kulikov A.N., Okovity S.V., Ivkin D. Yu., etc. Effects of an empagliflozin at the pilot model of a chronic heart failure at rats with a normoglikemiya. Heart failure. 2016; 6: 454–460.

3. Karpov A. A., Ivkin D. Yu., etc. Model operation of a postmyocardial infarction heart failure by an occlusion of the left-hand coronary artery at rats: technique and methods of morphofunctional evaluation. Biomedicine. 2014; 1 (3): 32–48.

## СИНТЕЗ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО 3-(4-ПИРИДИНИЛ)-1*H*-ИНДОЛА

**Кривоколыско Б.С., студ. 5 курса**[1]

Руководитель: **Доценко В.В.,** докт. хим. наук, проф.[2]

[1]Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, 91045 Луганск, кв. 50-летия Обороны Луганска 1-Г, Луганская народная республика

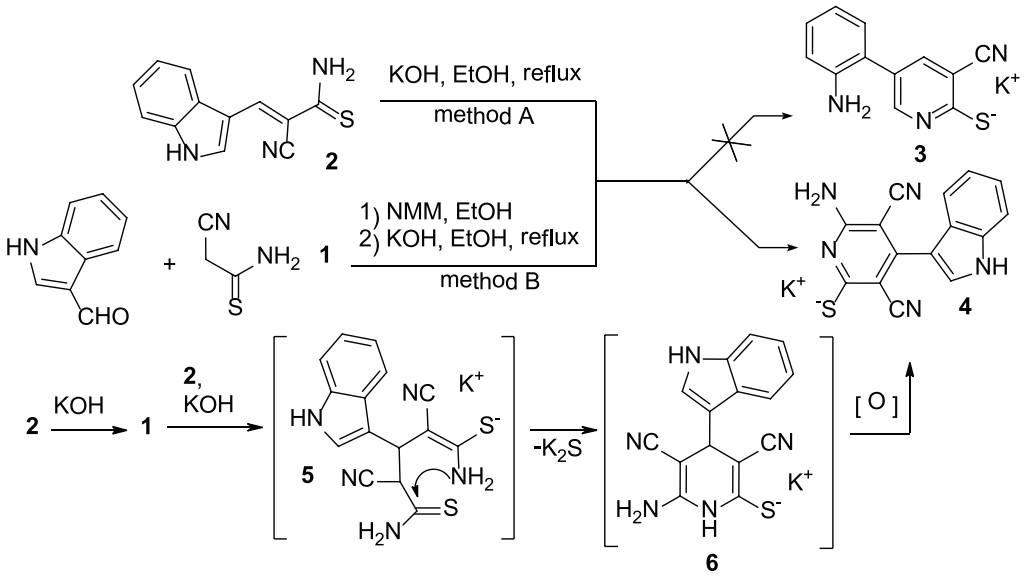
[2]Кубанский государственный университет, 350040 Краснодар, ул. Ставропольская 149, Российская Федерация

***E-mail:*** ksg-group-lugansk@mail.ru

Последовательное взаимодействие индол-3-карбальдегида с цианотиоацетамидом и КОН приводит к образованию 6-амино-4-(1Н-индол-3-ил)-3,5-дицианопиридин-2-тиолата калия.

***Ключевые слова:*** *цианотиоацетамид, индол-3-карбальдегид, 6-амино-4-(1Н-индол-3-ил)-3,5-дицианопиридин-2-тиолат калия.*

Взаимодействие метиленактивных халькогенамидов с β-енаминокарбонильными соединениями является удобным способом получения производных 2-пиридина [1], пиридина и хинолина [2–4], изохинолина [5] и пиримидина [6, 7], соединений с широчайшим спектром биологической активности, либо предшественников таких соединений.



В контексте данных исследований в работе рассмотрен индол-3-карбальдегид – циклический β-енаминокарбонильный субстрат, и продукт его конденсации с метиленактивным тиоамидом 1 [5] по Кневенагелю, 3-(1*H*-индол-3-ил)-2-цианопроп-2-ентиоамид 2 [8].

Установлено, что при взаимодействии соединения 2 со спиртовым раствором КОН (*метод А*) или цианотиоацетамида 1 с индол-3-карбальдегидом в присутствии N-метилморфолина и последующей обработке образующегося соединения 2 (без выделения) избытком КОН в кипящем спирте (*метод В*) выпадает бежевый осадок. Анализ спектральных данных полученного продукта позволил заключить, что продуктом реакции является не 5-(2-аминофенил)-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил 3, а 6-амино-4-(1*H*-индол-3-ил)-3,5-дицианопиридин-2-тиолат калия 4.

## Экспериментальная часть

Спектры ЯМР $^1$H регистрировали на приборе Varian Gemini (200 МГц) в растворе DMSO-$d_6$, в качестве стандарта использовали тетраметилсилан. ИК-спектры регистрировали на приборе ИКС-29 в вазелиновом масле. Элементный анализ на C,H,N проводили на приборе Carlo Erba 1106. Температуру плавления определяли на столике Кофлера. Контроль за чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент ацетон–гексан 1:1, проявитель – пары иода, УФ детектор.

6-Амино-4-(1*H*-индол-3-ил)-3,5-дицианопиридин-2-тиолат калия (4). *Метод А*. Смесь 4.54 г (2.0 моль) 3-(1*H*-индол-3-ил)-2-цианопроп-2-ентиоамида 2 и твердого КОН (1.36 г, 2.43 ммоль) в 25 мл EtOH кипятят при перемешивании 3 ч, охлаждают до 20 °С. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают EtOH, ацетоном и эфиром. Выход 1.83 г (53%), бежевый порошок, т. разл. > 340 °С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3210, 3340 ш (N–H), 2220 с (C≡N). Спектр ЯМР $^1$H (200 МГц, ДМСО-$d_6$, δ, м. д.): 6.41 (уш.с, 2 H, $NH_2$), 7.04-7.15 (м, 2 H, H-Ar), 7.43-7.54 (м, 3 H, индолил H-2, H-Ar), 11.44 (уш.с, 1 H, NH). Найдено, %: C 54.80; H 2.40; N 21.45; $C_{15}H_8KN_5S$ (M = 329.43). Вычислено, %: C 54.69; H 2.45; N 21.26.

*Метод В*. К смеси 2.0 г цианотиоацетамида 1 (2.00 ммоль) и 2.9 г индол-3-карбальдегида (0.02 моль) в 30 мл EtOH добавляют 15 капель *N*-метилморфолина, нагревают смесь до растворения исходных реагентов, перемешивают 2 ч при комнатной температуре (при этом выпадает осадок непредельного тиоамида 2). К суспензии добавляют 1.40 г (2.50 ммоль) КОН, перемешивают до полного растворения и кипятят при перемешивании 3 ч (через 15–20 мин после начала кипячения начинается выпадение продукта и смесь загустевает). Смесь охлаждают, выпавшую соль 4 отфильтровывают, промывают EtOH и ацетоном. Выход 2.15 г (65%), бежевый порошок, т.разл. > 340 °С. Спектральные данные идентичны таковым для образца, полученного по методу А.

## Выводы

Таким образом, нами показано, что нуклеофильное раскрытие индольного цикла в ходе взаимодействия цианотиоацетамида с индол-3-карбальдегидом в присутствии КОН не происходит, продуктом реакции является 6-амино-4-(1*H*-индол-3-ил)-3,5-дицианопиридин-2-тиолат калия. Данная реакция демонстрирует новый подход к получению производных 6-амино-3,5-дицианопиридин-2(1*H*)-тиона, многие из которых обладают биологической активностью или используются в качестве полупродуктов для получения биоактивных соединений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. // Monatsh. Chem. 2008. Vol. 139. P. 271–275. DOI 10.1007/s00706-007-0784-1.

2. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Чернега А.Н., Литвинов В.П. // Изв. АН Сер. хим. 2002. № 8. С. 1432–1436.

3. Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // Химия гетероцикл. соед. 2013. № 9. С. 1397–1403.

4. Доценко В.В., Чигорина Е.А., Папаянина Е.С., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г. // Макрогетероциклы. 2015. Т. 8. С. 310–313.

5. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Половинко В.В., Литвинов В.П. // Химия гетероцикл. соед. 2012. № 2. С. 328–338.

6. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // Химия гетероцикл. соед. 2012. № 10. С. 1680–1682.

7. Доценко В.В., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г., Половинко В.В. // Химия гетероцикл. соед. 2013. № 3. С. 474–485.

8. Дяченко В.Д., Дяченко А.Д. // ЖОрХ. 2006. Т. 42, Вып. 7. С. 1107–1108.

**SUMMARY**

***THE SYNTHESIS OF NEW THE DERIVED 3-(4-PYRIDINYL)-1H-INDOLE***

**Krivokolysko B.S., 5th year student**
**St. Luke Lugansk state medical University;**
**1-G, 50th anniversary of the Defense of Lugansk sq., Lugansk,**
**91045, Luhansk people's Republic**

Sequential interaction of indole-3-carbaldehyde with cyanothioacetamide and KOH leads to the formation of 6-amino-4-(1H-indol-3-yl)-3,5-dicyanopyridine-2-thiolate potassium.

***Key words:*** cyanothioacetamide, indole-3-carbaldehyde, 6-amino-4-(1H-indol-3-yl)-3,5-dicyanopyridine-2-thiolate potassium.

**REFERENCES**

1. Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. // Monatsh. Chem. 2008. Vol. 139. P. 271–275. DOI 10.1007/s00706-007-0784-1.

2. Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Chernega A.N., Litvinov V.P. // Russ. Chem. Bull. Int. Ed. 2002. Vol. 51. P. 1556–1561. DOI https://doi.org/10.1023/A:1020939712830.

3. Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Chem. Heterocycl. Compds. 2013. Vol. 49. P. 1301–1307. DOI https://doi.org/10.1007/s10593-013-1379-x.

4. Dotsenko V.V., Chigorina E.A., Papaianina E.S., Frolov K.A., Krivokolysko S.G. // Macroheterocycles. 2015. Vol. 8. P. 310–313. DOI: 10.6060/mhc150870d.

5. Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Polovinko V.V., Litvinov V.P. // Chem. Heterocycl. Compds. 2012. Vol. 48. P. 309–319. DOI https://doi.org/10.1007/s10593-012-0991-5.

6. Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Chem. Heterocycl. Compds. 2012. Vol. 48. P. 1568–1570. DOI https://doi.org/10.1007/s10593-013-1176-6.

7. Dotsenko V.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Polovinko V.V. // Chem. Heterocycl. Compds. 2013. Vol. 49. P. 440–451. DOI https://doi.org/10.1007/s10593-013-1266-5.

8. Dyachenko V.D., Dyachenko A.D. // Russ. J. Org. Chem. 2006. Vol. 42. No. 7. P. 1091–1092. DOI https://doi.org/10.1134/S1070428006070311.

## СИНТЕЗ N-(5-НИТРОФУРФУРИЛИДЕН)ГИДРАЗИДОВ КАРБОКСИЭТИЛАЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ИЗУЧЕНИЕ ИХ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ

**Кутькина Д.Н., аспирант 3 года обучения, Галашева С.Н., магистрант 2 года обучения**
Руководитель: **Ананьева Е.П.,** к.б.н., доцент; **Иозеп А.А.,** д.фарм.н., профессор
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул., проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail:*** daria.kutkina@pharminnotech.com

Исследована реакция гидразида карбоксиэтилальгиновой кислоты с 5-нитрофурфуролом и изучена антимикробная активность полученных образцов.

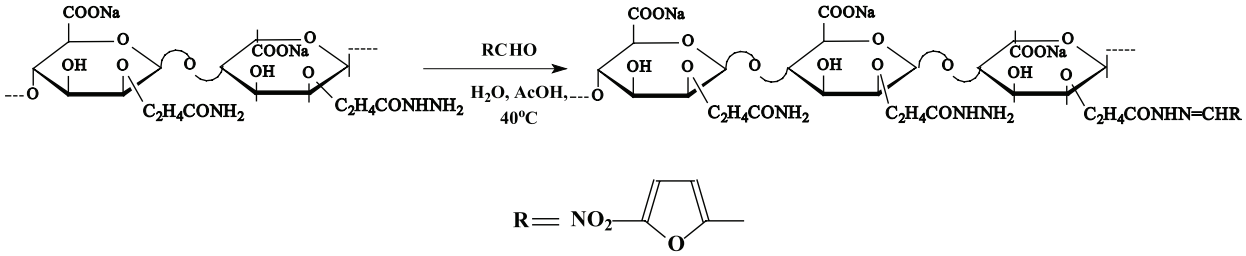
***Ключевые слова:*** *альгиновая кислота, гидразид карбоксиэтилальгиновой кислоты, антимикробная активность.*

## Введение

Некоторые лекарственные субстанции представляют собой альдегиды, кетоны или их производные (гидразоны, семикарбазоны, тиосемикарбазоны и др.). В ряде случаев это эффективные, но токсичные лекарственные препараты, что ограничивает их применение. Полимерные аналоги на основе гидразидов полисахаридкарбоновых кислот снижают токсичность и пролонгируют действие подобных соединений [1]. Среди них большой интерес представляет гидразид карбоксиэтилальгиновой кислоты (ГКЭАК), свойства которого и его гидразонов 5-нитрофурфурола в литературе не описаны. Поэтому нашей задачей было синтезировать и исследовать антимикробную активность полимерных гидразонов 5-нитрофурфурола на основе ГКЭАК.

## Экспериментальная часть

Объектами микробиологического исследования являлись синтезированные нами N-(5-нитрофурфурилиден)-гидразиды карбоксиэтилальгиновой кислоты, полученные по схеме:




Для получения гидразонов к натриевой соли гидразида в 0,2 н. уксусной кислоте прибавляли этанольный раствор 5-нитрофурфурола (1–5 моль на моль звена альгиновой кислоты) и массу перемешивали при 40°С 1 час [2]. Продукт осаждали этанолом и переосаждали из воды спиртом.

Синтезированные соединения характеризовали по степени замещения $C_з$ (число молей гидразонов, приходящихся на моносахаридный фрагмент полимера), а реакцию – по степени превращения гидразидных групп в гидразоны $C_п$ (процент прореагировавших гидразидных групп).

**Таблица 1**

**ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

| № образца | $C_з$, моль/моль | $C_п$, % | Содержание в полисахариде 5-нитрофурфурола, % |
|---|---|---|---|
| 1 | 0.18 | 50.0 | 13.8 |
| 2 | 0.21 | 58.3 | 15.8 |
| 3 | 0.27 | 75.0 | 19.4 |
| 4 | 0.31 | 86.1 | 21.6 |
| 5 | 0.34 | 94.4 | 23.0 |

Определение антимикробной активности проводили методом двукратных серийных разведений синтезированных образцов в жидких питательных средах: мясопептонный бульон – для изучения антибактериального действия, а для изучения противогрибкового действия – среда Сабуро. В качестве тест-культур были использованы *Staphylococcus aureus* АТСС 6538-Р, *Escherichia coli* АТСС 25922, а также *Candida albicans* АТСС 885-635. Микробная нагрузка составляла $10^5$ КОЕ на мл для бактерий и $10^4$ КОЕ на мл для дрожжевых грибов. Время инкубации для St. aureus, E. coli – 18-24 ч при 37°С, для C. albicans – 24–48 ч при 24°С. Наличие или отсутствие роста тест-микроорганизмов оценивали визуально по помутнению среды. Для определения микробоцидного и микробостатического действия проводили высев на плотные питательные среды. За минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) принимали наименьшую концентрацию препарата, вызывающего задержку размножения ($МИК_{ст}$) или гибель тест-культуры ($МИК_ц$). Активность производных альгиновой кислоты выражали в пересчете на содержание введенного фрагмента.

В качестве образца сравнения был использован химиотерапевтический препарат ряда производных нитрофурана – фурацилин.

**Таблица 2**

**ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ИССЛЕДУЕМЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

| Исследуемые образцы | Тест-микроорганизм | $МИК_{ст}$ мкг/мл | $МИК_{ц}$ мкг/мл |
|---|---|---|---|
| Фурацилин | *St. aureus* | 4.0 | 8.0 |
| | *E. coli* | 4.0 | 4.0 |
| | *C. albicans* | 640 | – |
| Гидразид карбоксиэтилальгиновой кислоты | | Не активен в отношении выбранных тест-культур | |
| 1 | *St. aureus* | 4.32 | 34.5 |
| | *E. coli* | – | – |
| | *C. albicans* | 138 | 276 |
| 2 | *St. aureus* | 4.94 | 39.5 |
| | *E. coli* | – | – |
| | *C. albicans* | 158 | 316 |
| 3 | *St. aureus* | 12.1 | 48.5 |
| | *E.coli* | – | – |
| | *C. albicans* | 194 | 388 |
| 4 | *St. aureus* | 27 | 54 |
| | *E. coli* | – | – |
| | *C. albicans* | 216 | 432 |
| 5 | *St. aureus* | 46 | 92 |
| | *E. coli* | – | – |
| | *C. albicans* | 230 | 460 |

Исходные гидразиды карбоксиэтилальгиновой кислоты оказались неактивными в отношении бактерий и дрожжеподобных грибов. Синтезированные гидразоны 5-нитрофурфурола в отношении бактерий менее активны, чем препарат сравнения. А наиболее выраженный бактериостатический эффект в отношении *St. aureus*, сопоставимый с эффектом фурацилина, проявляет образец № 1. Бактерицидный эффект соединений снижается на порядок.

Синтезированные полимерные ацилгидразоны проявляют слабо выраженное противогрибковое действие в отношение *C. albicans*. Их фунгистатическая концентрация в 3–6 раз выше, чем препарата сравнения. К тому же, в отличие от фурацилина, образцы имеют и слабую фунгицидную активность.

При сравнении биологической активности синтезированных веществ (табл. 2.), оказалось, что она понижается с повышением содержание 5-нитрофурана в образцах. Эта закономерность прослеживается и для бактерий и для грибов. В отношении грамотрицательных бактерий синтезированные препараты полностью теряют антимикробную активность.

При сравнении полученных результатов с литературными данными оказалось, что в случае 5-нитрофурфурилиденгидразидов карбоксиметилхитина [3] также наблюдается снижение активности в отношении бактерий *St. aureus и E.coli* и усиливается противогрибковый эффект по сравнению с фурацилином.

**Выводы**

Таким образом, N-(5-нитрофурфурилиден)-гидразиды карбоксиэтилальгиновой кислоты обладают меньшей антимикробной активностью, чем препарат сравнения, но проявляют слабовыраженный фунгистатиче-

ский и фунгицидный эффект в отношении *C.albicans*. На примере полученных соединений показано, что с уменьшением числа 5-нитрофурановых фрагментов в полимере биологическая активность повышается.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Sevim Rollas, S. Guniz Kucukzugel. Biological activities of hydrazone derivatives //Molecules. – 2007. – Vol. 12. – P. 1910–1939.

2. Иозеп, А.А. Синтез гидразидов, азидов и замещенных амидов карбоксиэтилдекстрана. / А.А. Иозеп, Н.К. Бессонова, Б.В. Пассет // Ж. прикл. Химии. – 1998 – Т. 71, Вып. 6. С. 998–1003.

3. Дударев, В.Г. Синтез и противомикробная активность производных карбоксиметилхитина // В.Г. Дударев, О.М. Тихомирова, А.А. Иозеп // Хим.фарм. журнал – 2013 – Т.47, № 1. С. 32–35.

**SUMMARY**

***SYNTHESIS OF N-(5-NITROFURFURYLIDENE)-HYDRAZIDS OF CARBOXYETHYLALGINIC ACID AND THE STUDY OF THERE ANTIMICROBIAL ACTIVITY***

**Kutkina D.N., post-graduate of the 4 year of studying**
**Galasheva S.N., master of science of the 2th year of studying**
**Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

It was studied the reaction of hydrazide carboxyethylalginic acid with 5-nitrofurfurol and the antimicrobial activity of the obtained samples.

***Key words*:** alginic acid, carboxyethylalginic acid hydrazide, antimicrobial activity.

**REFERENCES**

1. Sevim Rollas, S. Guniz Kucukzugel. Biological activities of hydrazone derivatives // Molecules. – 2007. – Vol. 12. – P. 1910–1939.

2. Iozep, A.A. Synthesis of hydrazides, azides and substituted amides of carboxyethyl dextran./ A.A. Iozep, N.K. Bessonova, B.V. Passet // J. applied Chemistry. – 1998 – V. 71, Issue 6. – P. 998–1003.

3. Dudarev, V.G. Synthesis and antimicrobial activity of carboxymethylchitin derivatives // V.G.Dudarev, O.M. Tichomirova, A.A. Iozep // Chem. pharm. J. – 2013 – V. 47, № 1. – P. 32 – 35.

## ВЛИЯНИЕ 6-ОКСО-1-ФЕНИЛ-2-(ФЕНИЛАМИНО)-1,6-ДИГИДРОПИРАМИДИН-4-НАТРИЯ-ОЛЯТА НА ПОВЕДЕНИЕ КРЫС ПОСЛЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

**Маквана Л.Т., студ. 5 курса, Модисе К., студ. 5 курса, Сысоев Ю.И., асп. 3 года обучения**
Руководитель: **Оковитый С.В.,** докт. мед. наук, профессор
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Россия, Санкт-Петербург ул. проф. Попова, 14, Российская Федерация

***E-mail:*** tlymakwana@gmail.com

Оценено влияние агониста альфа-2 адренорецепторов 4-гидрокси-1-фенил-2-этоксипиримидиндиона (мафедина) в дозах 2,5 мг/кг и 5 мг/кг на поведение крыс после черепно-мозговой травмы в тестах «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт».

***Ключевые слова*:** *черепно-мозговая травма, агонисты альфа-2 адренорецепторов, мафедин, клонидин, открытое поле, приподнятый крестообразный лабиринт.*

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) в настоящее время является важной медико-социальной проблемой вследствие сохраняющейся высокой распространенности, смертности и инвалидизациии населения наиболее активного трудоспособного возраста.

Последствиями травматического повреждения мозга являются двигательные нарушения, ухудшение запоминания/потеря памяти, аффективные расстройства, стойкая утрата умственной и физической работоспособности, эпилепсия и другие нарушения.

Несмотря на большое количество нейропротекторных (церебропротекторных) средств, направленных на коррекцию перечисленных ранее нарушений, эффективность большинства из них в клинической практике является недостаточной.

Начиная с 70-х годов прошлого столетия, агонисты альфа-2 адренорецепторов используются в основном как антигипертензивные средства. Кроме того, у данной фармакологической группы наблюдаются седативные, анальгетические и противотревожные свойства [Kamibayashi, 2000]. Позже, многие исследования показали, что в условиях эксперимента агонисты альфа-2 адренорецепторов способны снижать выраженность неврологического дефицита, улучшая гистоморфологическую картину головного мозга у животных после инсульта при введении до или во время ишемии [Zhang, 2004; Jellish, 2005; Yanli, 2016].

Целью исследования явилось изучение влияния мафедина, агониста альфа-2 адренорецепторов на поведение крыс после черепно-мозговой травмы.

## Материалы и методы

Исследования выполнены на 85 белых беспородных крысах самцах весом 250–300 г, полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская область). В группе контрольных животных было 20 крыс, по 10 – в опытных группах и 15 – в группе интактных.

Черепно-мозговую травму у крыс моделировали методом «контролируемого кортикального ушиба». У наркотизированных хлоралгидратом (400 мг/кг) животных проводили трепанацию черепа в левой лобной части над зоной сенсомоторной коры. Далее по открытой твердой мозговой оболочке наносился дозируемый удар, высверленную пластину возвращали на место, ушивали разрез кожи.

Поведенческие тесты у экспериментальных животных проводили на 3-и и 7-е сутки после травмы.

На третьи сутки оценивали общую двигательную (ОДА) и поисково-исследовательскую активность (ПИА) в тесте «Открытое поле». ОДА рассчитывалась как сумма пересечений квадратов, стоек, заглядываний в норки и грумингов, а ПИА – как сумма стоек и заглядываний. Длительность тестирования составляла 3 минуты. На седьмые сутки проводили тест «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ). В тесте ПКЛ у крыс оценивали время нахождения в открытых (ОР) и закрытых рукавах (ЗР), а также ОДА, складывающуюся из количества заходов в темные/светлые рукава, стоек, выглядываний из темных рукавов, свисаний и грумингов.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ «Statistica 6.0». Осуществляли проверку нормальности распределения количественных признаков при малом числе наблюдений с использованием W-критерия Шапиро-Уилка, оценивали значимость различий при нормальном распределении количественных признаков с помощью t-критерия Стьюдента (для независимых выборок), а при ненормальном распределении – с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни (для сравнения двух попарно не связанных между собой вариационных рядов). Числовые данные, приводимые в таблицах, представлены в виде среднего арифметического (M) ± ошибка среднего (m). Уровень доверительной вероятности был задан равным 95%.

## Результаты

В ходе эксперимента установлено, что травматическое повреждение зоны сенсомоторной коры у крыс вызывает стойкие нарушения поведенческих функций, наиболее выраженные в первые несколько суток после травмы с их постепенным восстановлением в течение последующих дней.

На 3-й день в тесте «Открытое поле» у крыс контрольной группы были достоверно снижены общая двигательная и поисково-исследовательская активность по сравнению с группой интактных животных, что согласуется с данными, полученными при исследовании с использованием модели закрытой ЧМТ [Воронков, 2016]. В тесте ПКЛ на 7-е сутки после травмы время нахождения в закрытых рукавах в контрольной и интактной группах достоверно не различалось. Однако у травмированных крыс наблюдалось некоторое уменьшение времени нахождения в открытых рукавах, что характерно для ЧМТ [Воронков, 2016]. Общая двигательная активность в тесте ПКЛ, также, не имела достоверных различий между здоровыми животными и животными с травмой (табл. 2).

В тесте «Открытое поле» мафедин, вводимый в дозе 2,5 мг/кг статистически значимо увеличивал показатели ОДА в 4,2 и ПИА в 2,7 раза по сравнению с контрольной группой. Важно отметить, что при введении данного средства в дозе 5 мг/кг, положительный эффект не наблюдался. Клонидин достоверно увеличивал ОДА в 3,5 раза по сравнению с контролем, однако статистически значимого улучшения показателя ПИА получено не было (табл. 1).

**Таблица 1**

**ОДА И ПИА ЖИВОТНЫХ В ТЕСТЕ «ОТКРЫТОЕ ПОЛЕ» НА 3-И СУТКИ ПОСЛЕ ТРАВМЫ**

| Группа | ОДА | ПИА |
|---|---|---|
| Интактные | 27,5±2,6* | 9,1±1,5* |
| Контроль | 4,8±1,1 | 0,6±0,3 |
| Клонидин | 16,9±3,7* | 2,2±0,8 |
| Мафедин 2,5 мг/кг | 36,4±7,4* | 4,3±1,3* |
| Мафедин 5 мг/кг | 3,2±1,5 | 0,7±0,3 |
| Мафедин+Йохимбин | 4,6±1,2** | 0,1±0,1** |

Примечание: * – достоверное отличие ($p < 0,05$) по сравнению с контролем, ** – достоверное отличие ($p < 0,05$) по сравнению с мафедином 2,5 мг/кг.

В тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» ни клонидин, ни мафедин в дозе 2,5 мг/кг не приводили к изменению времени нахождения крыс в открытых и закрытых рукавах. ОДА животных данных групп также не отличалась от контроля. Время нахождения животных в центре лабиринта, в целом, не отличалось между группами, однако некоторое увеличение наблюдалось у группы клонидина. Мафедин, вводимый травмированным крысам в дозе 5 мг/кг достоверно увеличивал их время нахождения в закрытых рукавах (в 1,1 раза) по сравнению с контрольными животными, при этом время нахождения в открытых рукавах и ОДА статистически значимо снижались (табл. 2).

**Таблица 2**

**ВРЕМЯ НАХОЖДЕНИЯ В ОТКРЫТЫХ И ЗАКРЫТЫХ РУКАВАХ И ОБЩАЯ ДВИГАТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЖИВОТНЫХ В ТЕСТЕ «ПРИПОДНЯТЫЙ КРЕСТООБРАЗНЫЙ ЛАБИРИНТ» НА 7 СУТКИ ПОСЛЕ ТРАВМЫ**

| Группа | Время в центре, сек | Время в ОР, сек | Время в ЗР, сек | ОДА |
|---|---|---|---|---|
| Интактные | 5,6±2,0 | 13,4±5,1 | 153,5±6,5 | 12,8±1,5 |
| Контроль | 7,4±3,3 | 20,7±5,1 | 158,8±6,3 | 13,2±1,9 |
| Клонидин | 11,1±5,6 | 12,7±6,5 | 155,4±8,2 | 10,8±2,8 |
| Мафедин 2,5 мг/кг | 5,4±2,2 | 35,6±10,0 | 141,4±9,8 | 35,6±10,0 |
| Мафедин 5 мг/кг | 5,4±4,5 | 0,0±0,0* | 174,6±4,1* | 3,3±0,6* |
| Мафедин+Йохимбин | 14,5±7,7 | 0,0±0,0* ** | 165,5±7,0 | 2,8±1,0* ** |

Примечание: * – достоверное отличие ($p < 0,05$) по сравнению с контролем, ** – достоверное отличие ($p < 0,05$) по сравнению с мафедином 2,5 мг/кг.

Одновременное введение антагониста альфа-2 адренорецепторов йохимбина вместе с мафедином статистически значимо снижало выраженность положительного эффекта последнего в большинстве проведенных тестов.

**Выводы**

1. Введение мафедина в дозе 2,5 мг/кг крысам, перенесшим черепно-мозговую травму, приводит к достоверному увеличению общей двигательной и поисково-исследовательской активности на 3 сутки после ЧМТ.

2. 7-дневное введение мафедина в дозе 2,5 мг/кг травмированным крысам не приводит к изменениям времени нахождения в открытых и закрытых рукавах, а также общей двигательной активности в тетсе «Приподнятый ккрестообразный лабиринт» на 7 сутки после травмы

3. Положительный эффект мафедина обусловлен действием на альфа-2 адренорецепторы, т.к., йохимбин отменял положительный эффект мафедина в проводимых тестах.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воронков А.В., Калашникова С.А., Хури Е.И., Поздняков Д.И. Моделирование черепно-мозговой травмы в условиях эксперимента у крыс // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. – С. 75–75.

2. Yanli L, Xizhou Z, Yan W et al. Clonidine preconditioning alleviated focal cerebral ischemic insult in rats via up-regulating p-NMDAR1 and down-regulating NMDAR2A/p-NMDAR2B. Eur J Pharmacol. 2016 Dec 15; 793: 89–94.

3. Kamibayashi, T., Maze, M., 2000. Clinical uses of α2-adrenergic agonists. Anesthesiology 93, 1345–1349.

4. Jellish WS, Murdoch J, Kindel G et al. The effect of clonidine on cell survival, glutamate and aspartate release in normo- and hyperglycemic rats after near complete forebrain ischemia. Exp Brain Res. 2005 Dec; 167(4): 526–34.

5. Zhang Y. Clonidine preconditioning decreases infarct size and improves neurological outcome from transient forebrain ischaemia in the rat. Neuroscience. 2004; 125(3): 625–31.

## SUMMARY

### *THE INFLUENCE OF 6-OXO-1-PHENYL-2-(PHENYLAMINO)-1,6-DIHYDROPYRAMIDE-4-SODIUM OLATE ON THE BEHAVIOR OF RATS AFTER TRAUMATIC BRAIN INJURY*

**Makwana T., 5th year student, Modise K., 5th year student, Sysoev Y.I, 3d year post-graduate student**
**Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The effect of the agonist alpha-2 adrenergic receptor 4-hydroxy-1-phenyl-2-ethoxypyrimidinedione (mafedine) at doses of 2.5 mg / kg and 5 mg / kg on the behavior of rats after traumatic brain injury in the Open Field and an elevated plus maze.

***Key words:*** Traumatic brain injury, alpha-2 adrenoreceptor agonists, mafedine, clonidine, open field,elevated plus maze.

## REFERENCES

1. Воронков А.В., Калашникова С.А., Хури Е.И., Поздняков Д.И. Моделирование черепно-мозговой травмы в условиях эксперимента у крыс // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. – С. 75–75.

2. Yanli L, Xizhou Z, Yan W et al. Clonidine preconditioning alleviated focal cerebral ischemic insult in rats via up-regulating p-NMDAR1 and down-regulating NMDAR2A/p-NMDAR2B. Eur J Pharmacol. 2016 Dec 15; 793: 89–94.

3. Kamibayashi, T., Maze, M., 2000. Clinical uses of α2-adrenergic agonists. Anesthesiology 93, 1345–1349.

4. Jellish WS, Murdoch J, Kindel G et al. The effect of clonidine on cell survival, glutamate and aspartate release in normo- and hyperglycemic rats after near complete forebrain ischemia. Exp Brain Res. 2005 Dec; 167(4): 526–34.

5. Zhang Y. Clonidine preconditioning decreases infarct size and improves neurological outcome from transient forebrain ischaemia in the rat. Neuroscience. 2004; 125(3): 625–31.

## ДРАГ-ДИЗАЙН «DRUG-DESIGN»

**Миронова В.И., Гордеева В.В., студ. 1 курса**
Руководитель: **Шаляпин П.В.,** ассистент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail:*** victoriabaltasar1@gmail.com

Поиск новых перспективных фармацевтических субстанций был актуален всегда и особенно необходим сейчас. Мир нуждается в лекарственных средствах более эффективных и менее токсичных, чем их предшественники. Создание новых антибиотиков, к которым патогены не имеют резистентности, создание новых противотуберкулезных препаратов и множества других эффективных лекарственных средств в большей степени возможно благодаря драг дизайну.

***Ключевые слова*:** *драг-дизайн, лиганд, мишень, скрининг.*

История драг-дизайна начинается гораздо раньше, чем принято считать. В 1870-е годы, когда Пауль Эрлих выдвинул гипотезу о существовании специальных структур, взаимодействующих определенным образом с веществами – хеморецепторов. Он предположил, что это может быть использовано для лечения различных заболеваний.

С развитием химиотерапии, достижениями биохимии стало возможным предсказывание мишеней для удачного терапевтического воздействия.

Прорыв в области геномики позволил выделять гены, кодирущие терапевтически важные белки-мишени.

Дальнейшее развитие драг-дизайна стало возможно в наше время, благодаря вычислительной технике и ее инструментам: моделирование, быстрый поиск и другое. Иными словами, инструменты вычислительной техники делают драг дизайн актуальным и перспективным.

Драг дизайн – создание лекарств с заранее заданными свойствами. Основные понятия драг-дизайна – мишень и лекарство. Мишень – биологическая макромолекула, ассоциируемая с выполнением определенной функции. Как правило, это белки: рецепторы и ферменты.

Начальный этап, за которым последует выбор химического соединения-лекарства “оружия” – выбор мишени. Поиск мишени, регулирующей одни биохимические процессы – актуальная задача первого этапа. Зачастую это не всегда представляется возможным, потому что патологические процессы вызваны целым каскадом биохимических взаимодействие внутри структур организма. Поскольку в генотипе человека может быть полиморфизм гена (например, полиморфизм гена МАО), или нескольких генов. Другими словами, гены, кодирующие белки, отличаются по свойствам, не выходя за пределы нормы. В связи с индивидуальными особенностями людей и тем более рас, химические агенты действуют на них по-разному: для кого-то данное химическое соединение окажет терапевтический эффект, у кого-то вызовет нежелательные последствия, а на третьего и вовсе не подействует.

Вернемся к химическим соединениям, ведь драг-дизайн – это поиск молекулы-лиганда к определенной мишени или мишеням.

Учитывая современный технологический скачок, по-прежнему остается невозможным подбор конкретного лиганда из множества химических соединений к мишени: требуется очень много времени и даже современные суперкомпьютеры не справятся с этой трудоемкой задачей. На практике для подбора лиганда используются сходства с уже известными лекарствами. Библиотеки соединений компаний-разработчиков и фармкомпаний могут содержать миллионы соединений. Для более успешного поиска используются такие параметры, как липофильность соединения, молекулярный вес, оптимальное число доноров и акцепторов водородных связей.

В результате поиска появляется несколько сотен молекул-кандидатов и вслед за этим проводится их модификация и испытание на бактериях, культурах клеток. Соединения, теоретически обладающие терапевтическим эффектом, проходят дальше до доклинических испытаний на животных. В среднем, 3 из 10 соединений доходят до клинических испытаний на людях.

Скрининг является одним из инструментов поиска перспективных лигандов. На особые предметные стекла, содержащие множество лунок с молекулами-мишенями робот раскапывает тестируемые лиганды. Предметное стекло со множеством лунок содержит тест систему. При взаимодействии лиганда и мишени происходит взаимодействие. Тест-система может определять его по радиоактивному сигналу, флюоресценции, поляризации света и многим другим параметрам.

В результаты этих манипуляций количество тестируемых лигандов сокращается на несколько порядков. Лиганды-прототипы, показавшие взаимодействие с мишенью, в дальнейшем изучаются молекулярными биологами, фармакологами, биофизиками, медицинскими химиками и модифицируются в дальнейшем. Модифицируемые лиганды приближаются к прототипу лекарств, которые будут использованы в доклинических и, возможно, клинических испытаниях.

Все это требует больших финансовых вложений и надлежащего технического оснащения, учитывая, что роль роботизации в драг-дизайне и фармацевтической промышленности растет.

## Выводы

Драг-дизайн – перспективное направление в области создания новых фармацевтических субстанций. Несмотря на свою длинную историю, это направление начинает активно развиваться в наше время. В будущем такой подход к созданию лекарств позволит сделать терапию гораздо более эффективной и здоровым каждого нуждающегося человека, учитывая особенности его организма.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Madsen U, Krogsgaard-Larsen P, Liljefors T (2002). *Textbook of Drug Design and Discovery*. Washington, DC: Taylor & Francis.

2. Imming P, Sinning C, Meyer A (Oct 2006). “Drugs, their targets and the nature and number of drug targets”.

3. http://www.popmech.ru/science/6530-drag-dizayn-kak-sozdayut-sovremennye-lekarstva/.

4. Х. Люлльман, К. Мор, Л. Хайн Фармакология атлас – М. “Практическая медицина”, 2016.

## SUMMARY

## *DRUG DESIGN*

**Mironova V.I., Gordeeva V.V., 1st year students**
**Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The search for new promising pharmaceutical substances was always relevant and is particularly necessary today. The world needs drugs more effective and less toxic than their predecessors. Creation of new antibiotics to which pathogens have resistance, the creation of new anti-TB drugs, and many other effective drugs largely possible due to drug design.

***Key words:*** drug design, ligand, target, screening.

## REFERENCES

1. Madsen U, Krogsgaard-Larsen P, Liljefors T (2002). *Textbook of Drug Design and Discovery*. Washington, DC: Taylor & Francis.

2. Imming P, Sinning C, Meyer A (Oct 2006). “Drugs, their targets and the nature and number of drug targets”.

3. http://www.popmech.ru/science/6530-drag-dizayn-kak-sozdayut-sovremennye-lekarstva/.

# ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АКТОВЕГИНА И ПЕНТОКСИФИЛЛИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ КОНЕЧНОСТИ

**Митрохина А.В., студ. 4 курса**
Руководители: **Артюшкова Е.Б**. докт. биол. наук, проф., **Орлова А.Ю.** канд. мед. наук
Курский государственный медицинский университет,
305041, г. Курск, ул. К.Маркса, д.3, Российская Федерация

***E-mail**:* Nasta306600@mail.ru

Изучено влияние актовегина и пентоксифиллина на микроциркуляцию и резорбцию некроза мышечной ткани при моделировании хронической ишемии конечности. Проведена оценка уровня микроциркуляции и динамика удельной площади некроза в мышцах голени крыс методом лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) на 10-е, 21-е и 28-е сутки эксперимента.

***Ключевые слова:*** *актовегин, пентоксифиллин, хроническая ишемия конечности.*

Среди патологии сердечно-сосудистой системы хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) составляют более 20%. Они возникают в среднем у 2–3% населения и у 35–50% лиц старше 60 лет. Заболевание имеет неуклонное прогрессирование, приводит к высокой степени инвалидизации, ампутации и летальности. По прогнозам экспертов ВОЗ, в ближайшие годы ожидается существенный рост этой категории больных – на 5–7% [2].

При фармакотерапии хронической ишемии нижних конечностей чаще других используют антиагреганты, ангиопротекторы, антигипоксанты и тканевые репаранты [1]. Среди таких препаратов интерес представляют актовегин и пентоксифиллин, которые стимулируют регенерацию тканей и улучшают оксигенацию крови [3]. Однако остается недостаточно изученными влияние данных лекарственных средств на микроциркуляцию и регенерационные свойства при хронической ишемии нижних конечностей.

## Экспериментальная часть

Опыты проводились на 100 белых крысах-самцах линии Wistar. Экспериментальные животные были разделены на шесть групп: интактную, контрольную, опытную и три сравнения. В интактную группу вошло 10 крыс. В остальные группы было включено по 30 крыс-самцов в каждую, у которых моделировали хроническую ишемию правой задней конечности путем иссечения бедренной и подколенной артерий. В контрольной группе лечение не проводилось. В первой группе крысам вводили препарат «Актовегин» в дозе 50 мкг/кг, а во второй – «Пентоксифиллин» интраперитонеально в дозах 60 мг/кг, 120 мг/кг и 240 мг/кг через 3 часа после операции, затем ежедневно в течение пяти суток. Оценка уровня микроциркуляции в мышцах голени крыс выполнялась методом ЛДФ на 10-е, 21-е и 28-е сутки эксперимента, на тех же сроках производили гистологическое исследование ишемизированных мышц и определяли площадь некроза.

Результаты оценки уровня микроциркуляции у интактных крыс, в контрольной, опытной группе и группах сравнения с моделированием ишемии конечности представлены в таблице 1.

**Таблица 1**

**ДИНАМИКА УРОВНЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ (M±M В АБСОЛЮТНЫХ ЗНАЧЕНИЯХ ПЕРФУЗИОННЫХ ЕДИНИЦ, N = 10)**

| Группы животных | 10 сутки | 21 сутки | 28 сутки |
|---|---|---|---|
| Контрольная | 209,20±6,45 | 312,08±14,03 | 369,56±14,64 |
| Опытная (Актовегин) | 249,46±9,49* | 398,42±26,37* | 535,34±18,26*# |
| Сравнения (Пентоксифиллин в дозе 60 мг/кг) | 232,20±13,57* | 347,96±17,36* | 388,98±13* |
| Сравнения (Пентоксифиллин в дозе 120 мг/кг) | 267,1±12,75 * | 359,93±16,26* | 398,7±12,34* |
| Сравнения (Пентоксифиллин в дозе 240 мг/кг) | 298,05±9,91* | 367,32±13,21* | 392,08±11,87* |

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями в контрольной группе; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателями групп сравнения.

Из таблицы 1 видно, что в опытной группе у животных, получавших актовегин, уровень микроциркуляции увеличился по сравнению с контрольной группой – на 10 сутки – на 19%, на 21 сутки – на 28%, на 28 сутки – на 45%. Уровень микроциркуляции в группе, получавшей пентоксифиллин в дозе 60 мг/кг по сравнению с контрольной был выше на 10 сутки – на 11%; на 21 сутки – на 11%, на 28 сутки – на 5%. При сравнении исследуемых групп между собой уровень микроциркуляции на 10, 21 и 28 сутки был выше в группе животных, получавших актовегин, на 7%, 14% и 37% соответственно срокам эксперимента. В группах, получавших пентоксифиллин в дозах 120 мг/кг и 240 мг/кг, уровень микроциркуляции на 10 сутки был выше по сравнению с контрольной группой на 28% и 42% соответственно. В обеих группах зарегистрированы достоверные различия по сравнению с контролем на данном сроке эксперимента. Настоящий факт, видимо, связан с мощными реолитическим и спазмолитическим действием высокой дозы препарата, что приводит к улучшению кровообращения в мышцах конечности. На 28 сутки в группах, получавших пентоксифиллин в дозах 120 мг/кг и 240 мг/кг, уровень микроциркуляции возрос на 7% и 7,7% соответственно. При проведении статистической обработки данных на сроке 28 суток достоверных отличий между опытными и контрольной группами не наблюдается; уровень микроциркуляции в опыте сопоставим с контролем. Однако при введении препарата «Актовегин» уровень микроциркуляции на 28 сутки был выше на 38%, 34%, 37% по сравнению с группой животных, получавших пентоксифиллин в дозах 60мг/кг, 120мг/к, 240мг/кг соответственно.

Удельная площадь некроза в мышечных волокнах на различных сроках эксперимента представлена в таблице 2.

**Таблица 2**

**ДИНАМИКА УДЕЛЬНОЙ ПЛОЩАДИ НЕКРОЗА, (M±M В %, N=10)**

| Группы животных | 10 сутки | 21 сутки | 28 сутки |
|---|---|---|---|
| Контрольная | 37,5±6 | 19±2,5 | 13,1±1,5 |
| Опытная (Актовегин) | 29,2±1,4* | 17,3±2,2* | 9±0,8* |
| Сравнения (Пентоксифиллин в дозе 60 мг/кг) | 30,2±1,8 | 19,3±1,6 | 12,9±0,7 |
| Сравнения (Пентоксифиллин в дозе 120 мг/кг) | 29,1±2,1 | 18,9±2,8 | 12,6±1,2 |
| Сравнения (Пентоксифиллин в дозе 240 мг/кг) | 29,3±1,1 | 19,6±1,8 | 12,0±2,1 |

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями в контрольной

Из таблицы 1 видно, что при морфометрическом исследовании ни в одной из групп, получавших пентоксифиллин, не получено достоверных различий по сравнению с контрольной. При морфометрическом исследовании на 28 сутки в группе, пролеченной актовегином, отмечается тенденция к ускорению процесса репарации скелетных мышечных волокон.

**Выводы**

1. Лечение хронической экспериментальной ишемии конечности актовегином в дозе 50 мкг/кг приводит к статистически достоверному повышению уровня микроцикуляции в мышцах голени по сравнению с пентоксифиллином в дозах 60 мг/кг, 120 мг/кг и 240 мг/кг на 21-е сутки в 1,15, в 1,11, в 1,08 раза, на 28-е сутки в 1,38, в 1,34, в 1,37 раза соответственно дозам. Однако на 10-е сутки уровень микроциркуляции при введении пентоксифиллина в дозах 120 мг/кг и 240 мг/кг был выше в 1,07 и в 1,19 раза по сравнению с актовегином, что свидетельствует лишь о мощном реолитическом и спазмолитическом действии высокой дозы данного препарата.

2. Удельная площадь некроза при лечении препаратом «Актовегин» достоверно уменьшилась по сравнению с контролем на 10 сутки в 1,3 раза, на 21 сутки – в 1,1 раза и на 28 сутки – в 1,4 раза.

3. При лечении хронической экспериментальной ишемии конечности по уровню микроциркуляции и площади некроза актовегин имеет достоверные преимущества перед пентоксифиллином. Предпочтительнее для лечения пациентов с хроническими заболеваниями артерий нижних конечностей применять актовегин, что предполагает дальнейшее проведение клинических испытаний исследуемого препарата.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Влияние фармакотерапии хронических облитерирующих заболеваний артерий и нижних конечностей на состояние микроциркуляторного русла / Зудин А.М., Багдасарян А.Г., Учкин И.Г., Федорович А.А. / Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 20, № 2. – С. 27–35.
2. Галстян, Г. Е. Алгоритм диагностики и лечения заболеваний артерий нижних конечностей / Г. Е. Галстян // Consilium-Medicum. – 2006. – Т. 8., № 12. – С. 34–38.
3. Савельев, В. С. Критическая ишемия нижних конечностей / В. С. Савельев, В. М. Кошкин // М.: Медицина, 2007. – 160 с.

**SUMMARY**

***ASSESSMENT OF EFFECTIVENESS OF ADMINISTRATION OF ACTOVEGIN AND PENTOXYPHILLINE IN THE TREATMENT OF CHRONIC ISCHEMIA OF LIMB***

**Mitrokhina A.V., 4th year student**
**Kursk State Medical University;**
**3, Karl Marx Street, Kursk, 305041, Russian Federation**

The study of the effect of actovegin and pentoxifylline about the processes of microcirculation in the model of chronic ischemia of the right hind limb. The level of microcirculation in the area of necrosis of the rat's calf muscles was assessed by the method of laser Doppler flowmetry (LDF) on the 10th, 21st and 28th day of the experiment.

***Key words:*** actovegin, pentoxifylline, chronic limb ischemia.

**REFERENCES**

1. Effect of pharmacotherapy of chronic obliterating diseases of the arteries and lower limbs on the state of the microcirculatory bed / Zudin A.M., Bagdasaryan A.G., Uchkin I.G., Fedorovich A.A./ Angiology and Vascular Surgery. – 2014. – volume 20, № 2. page 27–35.
2. Algorithm for diagnosis and treatment of arterial diseases of lower limbs / G.E. Galstyan // Consilium-Medicum. – 2006. – Volume 8, № 12. page 34–38.
3. Critical ischemia of lower extremities / Saveliev V.S., Koshkin V.M. // Moscow Medicine, 2007. Page 160.

## СРАВНЕНИЕ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ДЕКСТРАНА И АЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ

**Михайлова П.А., бакалавр 4 года обучения, Кутькина Д.Н., асп. 3 года обучения**
Руководитель: **Иозеп А.А**., д.фарм.н., профессор
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул., проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail:*** daria.kutkina@pharminnotech.com

Были проведены реакции карбоксиметилирования полисахаридов, синтез и этерификации поликислот и ацилирования N-нуклеофилов для сравнения реакционной способности декстрана и альгиновой кислоты.

***Ключевые слова:*** *альгиновая кислота, декстран, карбоксиметилирование.*

### Введение

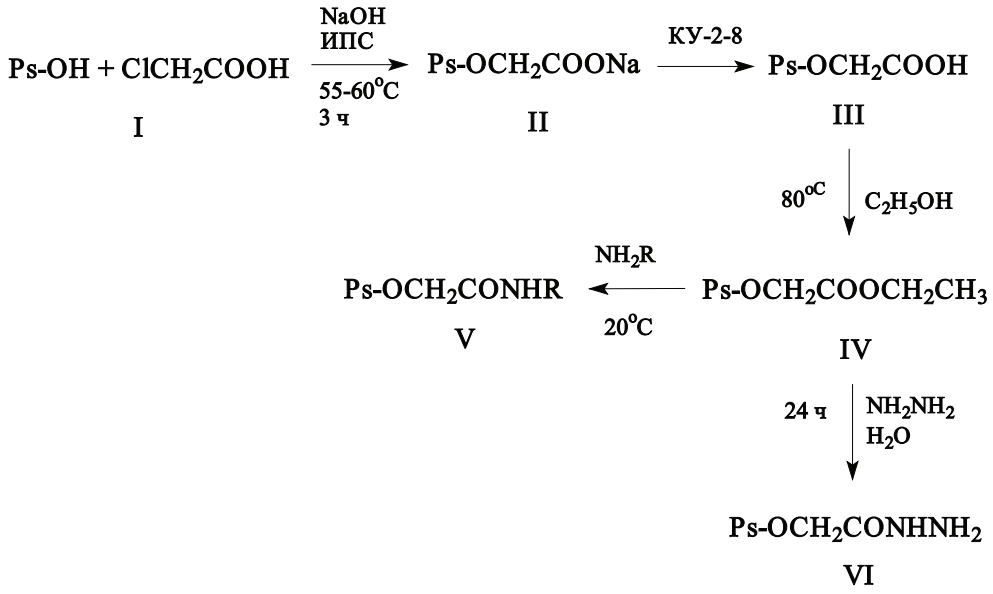
Большинство лекарственных препаратов наряду с положительным фармакологическим действием имеет ряд побочных эффектов. Для их совершенствования используются природные полисахариды, которые снижают их токсичность, пролонгируют действие, изменяют растворимость и спектр действия. В этой связи большой интерес представляют декстран и альгиновая кислота. Декстран не токсичен, не вызывает аллергические реакции, не взаимодействует с кровью, не накапливается в организме. Он и его

производные способны к биодеструкции, хотя модификация может затруднить ее. Альгиновая кислота и ее соли помимо практически полной безвредности по отношению к живым организмам обладают иммуномодулирующим, противоопухолевым, противовоспалительным, регенерирующим, противовирусным, антимикробным действием. Оба полисахарида уже используются в медицине, фармации, биотехнологии, косметической и пищевой промышленности.

Задачей нашей работы являлось сравнение реакционной способности этих полисахаридов при их химической модификации.

**Экспериментальная часть**

Химическую модификацию полисахаридов осуществляли по следующей схеме:




где R = $C_7H_7$ , $C_{18}H_{34}N_3O_{11}$ , $C_{22}H_{20}N_4O_{13}$

Карбоксиметилирование вели хлоруксусной кислотой в изопропиловом спирте в присутствии 30% раствора щелочи. По окончании выдержки реакционную массу отстаивали и верхний слой декантировали. Полученные образцы карбоксиметилальгиновой кислоты (КМАК – II) и карбоксиметилдекстрана (КМД – II) характеризовали степенью карбоксиметилирования $C_{км}$ (число карбоксиметильных групп, приходящееся на мономерное звено полисахарида), которую рассчитывали по результатам кондуктометрического титрования.

Алкилирование декстрана по методике [1] позволяет получить образцы со $C_з$ 0.8–0.92, однако при использовании ее для альгиновой кислоты наблюдалось слипание суспензии полисахарида, затруднялось перемешивание реакционной массы, и выход продукта был незначительным. Вследствие этого для получения КМАК был использован двухэтапный синтез с дробной загрузкой реагентов [2].

Поликислоты получали из их солей (II), пропуская раствор полисахарида через колонку с катионитом КУ-2-8 ($H^+$). Выход КМД не зависит от $C_{км}$ и всегда является количественным, поэтому в ряде случаев этот метод использовали для определения числа карбоксильных групп в полисахариде. В случае карбоксиметилальгиновой кислоты, наоборот, выход продукта зависит от $C_з$ и колеблется в широких пределах. Это связано с низкой растворимостью в воде альгиновой кислоты и ее образцов КМАК с низкой степени замещения, поэтому возможны большие потери продукта (до 50%). Кроме того, $C_{км}$ в поликислоте возрастает в 2–4 раза.

Этерификацию поликислот вели в кипящем этаноле при 80 °С в течение 3 часов в условиях автокатализа. Выход эфиров КМД и КМАК примерно одинаковый (40–50%). Однако, следует отметить, что степень превращения карбоксильных групп в этиловый эфир КМАК (IV) зависит от партии исходной альгиновой кислоты [3].

Ацилирование бензиламина этиловыми эфирами поликислот вели при комнатной температуре в воде в течение 90 минут при постоянном перемешивании. После окончания выдержки к реакционной массе добавляли щелочь до pH 12 и спирт, осадок центрифугировали, переосаждали из 0.1 н. NaOH, промывали спиртом и сушили в вакууме.

Количество амидных групп в полимере (V) рассчитывали по содержанию азота, который определяли методом сжигания с использованием реактива Несслера.

Оказалось, что при ацилировании бензиламина все сложноэфирные группы КМД превращаются в амидные. Что же касается эфира КМАК, то ни увеличение времени синтеза, ни повышение избытка бензиламина не позволило нам достичь 100%-ного выхода продукта. Степень превращения сложноэфирных групп в амидные не превышала 60% [4].

Ацилирование аминогликозидных антибиотиков (канамицин и амикацин) эфирами поликислот вели в тех же условиях, что и для бензиламина. При использовании этилового эфира КМД степень превращения сложноэфирных групп в амидные составила 23–26%, что объясняется большой молекулярной массой антибиотика. Степень превращения сложноэфирных групп в случае этилового эфира КМАК составила менее 10% и не менялась при изменении времени реакции и избытка реагента. Только нейтрализация карбоксильных групп КМАК содой позволила повысит выход амидов до 25%.

Гидразиды карбоксиметилполисахаридов (VI) получали, выдерживая этиловые эфиры поликислот 24 часа в среде гидразин гидрата. Для очистки продукта от ионно-связанного гидразина его несколько раз осаждали из водных растворов щелочи спиртом. Полученный осадок промывали этанолом и сушили в вакууме при 61°С. И в этом случае эфиры КМД более активно реагируют, чем эфиры КМАК: выход гидразида КМД составил 100%, а гидразида КМАК 83%.

## Выводы

Структура полисахарида сильно влияет на его реакционную способность. Химическая модификация декстрана проходит легко и почти всегда со 100% выходами. Альгиновая кислота и ее производные в тех же условиях реагируют труднее и выход продукта ниже, поэтому часто необходимо подбирать условия для достижения необходимых степеней замещения. Возможно, это происходит из-за уроновых кислот, находящихся в полисахариде, различным соотношением маннуроновой и гулуроновой кислот, а также распределением мономерных звеньев вдоль цепи полимера.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Серебренникова, Е.С. Карбоксиметилальгиновая кислота и ее реакции со спиртами. / Е.С.Серебренникова, Е.О.Коломина, А.А.Иозеп // Бутлеровские сообщения – 2012 – Т. 30, № 6. С. 57–62.

2. Хорлин А.Я. Методы исследования углеводов. М.: Мир. 1975. С.293.

3. Кутькина Д.Н. Этерификация карбоксиметилальгиновой кислоты в присутствии минеральной кислоты. / Д.Н. Кутькина, А.В. Щукина, А.А. Иозеп // Сборник материалов VII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 24–25 апреля 2017 г. – СПб.: Изд-во СПХФУ, 2017. – 124–126 с.

4. Кутькина, Д.Н. Особенности N-ацилирования бензиламина карбоксиметилальгиновой кислотой. / Д.Н. Кутькина, А.И. Черемушкин, А.А. Иозеп // Журнал общей химии, 2016, Т. 86, вып. 8.

## SUMMARY

### *COMPARISON OF THE REACTIVITY OF DEXTRAN AND ALGINIC ACID*

**Mikhailova P. A., 4th year student, Kutkina D.N., post-graduate of the 3 year of studying**
**Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Carboxymethylation of polysaccharides, the synthesis and esterification of polyacids and the acylation of N-nucleophiles have been carried out to compare the reactivity of dextran and alginic acid.

***Key words:*** alginic acid, dextran, carboxymethylation.

**REFERENCES**

1. Serebrennikova, E.S. Carboxymethylalginic acid and its reaction with alcohols./ E.S. Serebrennikova, E.O. Kolomina, A.A. Iozep // Butlerov Communications – 2012 . – T. 30. – № 6. – P. 57–62.

2. Khorlin A.Ya. Methods of carbohydrate research. Moscow: Mir. 1975. P.293.

3. Kutkina D.N. Esterification of carboxymethylalgic acid in the presence of mineral acid./ D.N. Kutkina, A.V. Shukina, A.A. Iozep// Collection of materials of the VII All-Russian scientific conference of students and graduate students with international participation "Young pharmacy is the potential of the future", SPb, 24–25 april 2017. – SPb.: SPCPA, 2017. – P. 124–126.

4. Kutkina D.N. Features of the N-acylation of benzylamine with carboxymethylalginic acid. / D.N.Kutkina, A.I. Cheremushkin, A.A.Iozep // J.of General Chem. – 2016 – Vol. 86 – Issue 8 – P. 1402–1403.

## ВЛИЯНИЕ 6-ОКСО-1-ФЕНИЛ-2-(ФЕНИЛАМИНО)-1,6-ДИГИДРОПИРИМИДИН-4-ОЛЯТА НАТРИЯ НА ДВИГАТЕЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ ПЕРЕДНИХ И ЗАДНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У КРЫС ПОСЛЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

**Модисе К., студ. 5 курса, Маквана Л.Т., студ. 5 курса, Сысоев Ю.И., асп. 3 года обучения**
Руководитель: **Оковитый С.В.,** докт. мед. наук, профессор
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Россия, Санкт-Петербург ул. проф. Попова, 14, Российская Федерация

***E-mail*:** kayg93@gmail.com

Оценена влияния 6-оксо-1-фенил-2-(фениламино)-1,6-дигидропиримидин-4-олята натрия (мафедина) в дозах 2,5 мг/кг и 5 мг/кг на двигательные функции передних и задних конечностей у крыс после черепно-мозговой травмы, на модели «контролируемого коркового повреждения». Оценка эффектов мафедина проводилась в сравнении с клонидином. Также, показана роль альфа-2 адренорецепторов в его нейропротекторном действии.

***Ключевые слова:*** *черепно-мозговая травма, нейропротекторые средства, агонисты альфа-2 адренорецепторов, мафедин, клонидин.*

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) остается одной из актуальных проблем медицины как в нашей стране, так и за рубежом. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о чрезвычайно высокой частоте ЧМТ в России — около 600 тыс. человек в год – до четырех и выше на 1000 населения в год. Около 50 тыс. из них погибают и еще столько же становятся официальными инвалидами [1].

Несмотря на большое количество нейропротекторных средств, большинства из них в клинической практике не показали достаточную эффективность. Таким образом, в настоящее время не существует одобренных рекомендаций лекарственной терапии последствий ЧМТ.

Начиная с 70-х годов прошлого столетия, агонисты альфа-2 адренорецепторов используются в основном как антигипертензивные средства. Кроме того, у данной фармакологической группы наблюдаются седативные, анальгетические и противотревожные свойства. Позже, многие исследования показали, что в условиях эксперимента агонисты альфа-2 адренорецепторов способны снижать выраженность неврологического дефицита, улучшая гистоморфологическую картину головного мозга у животных после инсульта при введении до или во время ишемии [2].

Целью исследования явилось изучение нейропротекторной активности влияния 6-оксо-1-фенил-2-(-фениламино)-1,6-дигидропиримидин-4-олята натрия (Мафедин) на двигательные функции передних и задних конечностей у крыс после черепно-мозговой травмы.

### Экспериментальная часть

Материалы и методы. Все эксперименты проводили в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Приказом Минздрава РФ от 01.04.16 г. №199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

Крыс содержали в стандартных условиях вивария на обычном пищевом рационе, со свободным доступом к воде. Все опытные и контрольные животные были взяты из одного привоза и прошли карантин в течение 14 суток.

Исследования выполнены на 85 белых беспородных крысах самцах весом 250–300 г, полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская область). В группе контрольных животных было 20 крыс, по 10 – в опытных группах и 15 – в группе интактных. Все манипуляции, проводимые на крысах, были рассмотрены и одобрены на заседании биоэтической комиссии СПХФУ.

Черепно-мозговую травму у крыс моделировали в соответствии с описанной ранее методикой [3]. У наркотизированных хлоралгидратом (400 мг/кг) животных проводили трепанацию черепа в левой лобной части над зоной сенсомоторной коры. Далее по открытой твердой мозговой оболочке наносился дозируемый удар, высверленную пластину возвращали на место, зашивали разрез кожи.

В качестве объекта исследования было выбрано соединение 6-оксо-1-фенил-2-(фениламино)-1,6-дигидропиримидин-4-олята натрия (Мафедин) в дозах 2,5 и 5 мг/кг. В качестве референсного средства использовался клонидин в дозе 40 мкг/кг. Выбор доз мафедина был сделан на основании проведенных ранее скрининговых исследований, выбор дозы референсного средства – на основании данных литературы [2]. Так же, для оценки вклада альфа-2 адренорецептором в действие мафедина была добавлена группа животных, которым после травмы одновременно с мафедином в эквимолярных количествах вводили йохимбин – антагонист альфа-2 адренорецепторов. Все лекарственные средства вводили спустя 1 час после нанесения травмы и далее каждый день в одно и то же время в течение 6 дней.

Сенсомоторные тесты у экспериментальных животных проводили на 1-е, 3-и и 7-е сутки, также, после тестирования на 7-е сутки у крыс осуществлялся забор спинномозговой жидкости и мозгов для дальнейшего исследования. На 1-е, 3-е и 7-е сутки после травмы у животных оценивали выраженность неврологического дефицита в тесте «Стимулирование конечностей». Результаты выражали в сумме баллов. На седьмые сутки проводили тесты «Стимулирование конечностей», «Цилиндр», «Сужающаяся дорожка» и «Staircase test».

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ «Statistica 6.0». Осуществляли проверку нормальности распределения количественных признаков при малом числе наблюдений с использованием W-критерия Шапиро-Уилка, оценивали значимость различий при нормальном распределении количественных признаков с помощью t-критерия Стьюдента (для независимых выборок), а при ненормальном распределении – с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни (для сравнения двух попарно не связанных между собой вариационных рядов). Числовые данные, приводимые в таблицах, представлены в виде среднего арифметического (M) ± ошибка среднего (m). Уровень доверительной вероятности был задан равным 95%.

**Результаты и их обсуждение**

В ходе эксперимента установлено, что травматическое повреждение зоны сенсомоторной коры у крыс вызывает стойкие нарушения двигательных функций, наиболее выраженные в первые сутки после травмы с их постепенным восстановлением в течение последующих дней.

В тесте «Стимулирование конечностей» показатели контрольной группы на 1, 3 и 7 сутки были достоверно ниже показателей здоровых животных в 12,7, 2,7 и 1,8 раза, соответственно (табл. 1). В тесте «Цилиндр» на 7-е сутки у травмированных животных можно было наблюдать статистически значимое снижение частоты использования передней лапы, расположенной контралатерально к месту повреждения (табл. 2). Черепно-мозговая травма также вызывала у крыс развитие выраженного сенсомоторного дефицита передней и задней контралатеральных конечностей, фиксируемого в тесте «Сужающаяся дорожка» (табл. 3).

Все испытуемые лекарственные средства на 7-е сутки давали достоверное улучшение функции передних и задних лап в тесте «Стимулирование конечностей». В то же время достоверных различий между активностью испытуемых лекарственных средств получено не было. Наиболее высокий результат наблюдался у животных, которым вводили клонидин. Данная группа набрала в 1,8 и 1,4 раза больше баллов, чем группа контрольных животных, на 3-е и 7-е сутки соответственно (табл. 1).

**Таблица 1**

**ВЛИЯНИЕ ИССЛЕДУЕМЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ФУНКЦИИ КОНЕЧНОСТЕЙ ЖИВОТНЫХ ПОСЛЕ ЧМТ В ТЕСТЕ «СТИМУЛИРОВАНИЕ КОНЕЧНОСТЕЙ»**

| Группа | 1-й день | 3-й день | 7-й день |
|---|---|---|---|
| Интактные | 14±0,0* | 14±0,0* | 14±0,0* |
| Контроль | 1,1±0,4 | 5,2±0,3 | 7,8±0,4 |
| Клонидин | 2,0±0,7 | 9,5±0,9* | 10,6±0,6* |
| Мафедин 2,5 мг/кг | 1,4±0,2 | 7,3±0,7* | 9,6±0,6* |
| Мафедин 5 мг/кг | 2,0±0,6 | 8,9±0,5* | 10,6±0,7* |
| Мафедин+Йохимбин | 1,6±0,4 | 4,4±0,6** | 7,1±0,9** |

Примечание: * – достоверное отличие ($p < 0,05$) по сравнению с контролем, ** – достоверное отличие ($p < 0,05$) по сравнению с мафедином 2,5 мг/кг.

Ни одно из испытуемых лекарственных средств не увеличивало частоту использования контралатеральной лапы в тесте «Цилиндр». В то же время некоторые улучшения наблюдались у группы, получавшей мафедин в дозе 2,5 мг/кг, однако достоверных отличий от контрольной группы получено не было (табл. 2).

**Таблица 2**

**ЧАСТОТА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЕРЕДНЕЙ КОНТРАЛАТЕРАЛЬНОЙ КОНЕЧНОСТИ ЖИВОТНЫМИ В ТЕСТЕ «ЦИЛИНДР» НА 7 СУТКИ ПОСЛЕ ТРАВМЫ**

| Группа | КЛ, % |
|---|---|
| Интактные | 47,2±2,9* |
| Контроль | 20,1±2,4 |
| Клонидин | 22,6±4,4 |
| Мафедин 2,5 мг/кг | 34,5±5,2 |
| Мафедин 5 мг/кг | 27,3±4,0 |
| Мафедин+Йохимбин | 23,1±4,5 |

Примечание: * – достоверное отличие ($p <0,05$) по сравнению с контролем.

В тесте «Стимулирование конечностей» и клонидин, и мафедин улучшали состояние двигательной функции передних и задних конечностей. Достоверных различий между результатами двух доз мафедина получено не было (табл. 3).

**Таблица 3**

**СТЕПЕНЬ ВЫРАЖЕННОСТИ СЕНСОМОТОРНОГО ДЕФИЦИТА ПЕРЕДНЕЙ (СД-П) И ЗАДНЕЙ (СД-З) КОНТРОЛАТЕРАЛЬНЫХ КОНЕЧНОСТЕЙ ЖИВОТНЫХ В ТЕСТЕ «СУЖАЮЩАЯСЯ ДОРОЖКА» НА 7 СУТКИ ПОСЛЕ ТРАВМЫ**

| Группа | СД-П, % | СД-З, % |
|---|---|---|
| Интактные | 1,6±0,5* | 2,3±0,5* |
| Контроль | 22,0±2,3 | 26,8±3,0 |
| Клонидин | 8,1±0,8* | 17,2+1,4* |
| Мафедин 2,5 мг/кг | 9,7±1,5* | 14,5+2,3* |
| Мафедин 5 мг/кг | 8,7±2,1* | 13,3+2,5* |
| Мафедин+Йохимбин | 12,9±1,8* | 16,8+1,9* |

Примечание: * – достоверное отличие ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

Введение клонидина травмированным животным несколько улучшало функцию передних конечностей в «Staircase» тесте. Однако, из-за большого разброса результатов внутри группы, данное улучшение не было статистически достоверным. Крысы, которым вводили мафедин в дозе 2,5 мг/кг, показали очень схожие результаты, при этом внутригрупповые различия были значительно меньше, чем у тех животных, которые получали клонидин.

**Таблица 4**

**ПРОЦЕНТ СЪЕДЕННЫХ СЕМЕЧЕК С КОНТРАЛАТЕРАЛЬНОЙ СТОРОНЫ ОТ ОБЩЕГО ЧИСЛА В ТЕСТЕ «STAIRCASE» НА 7 СУТКИ ПОСЛЕ ТРАВМЫ**

| Группа | КЛ/ОБЩ, % |
|---|---|
| Интактные | 49,1±1,2* |
| Контроль | 24,6±5,4 |
| Клонидин | 39,6±11,0 |
| Мафедин 2,5 мг/кг | 39,2±4,4 |
| Мафедин+Йохимбин | 24,8±6,9 |

Примечание: * – достоверное отличие ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

Одновременное введение антагониста альфа-2 адренорецепторов йохимбина вместе с мафедином снижало выраженность положительного эффекта последнего в большинстве проведенных тестов. Статистически значимые различия между группами мафедин 2,5 мг/кг и мафедин+йохимбин были получены в тесте «Стимулирование конечностей».

**Выводы**

1. Все испытуемые лекарственные средства на 7-е сутки давали достоверное улучшение функции передних и задних лап в тесте «Стимулирование конечностей». В то же время достоверных различий между активностью испытуемых лекарственных средств получено не было.
2. Положительный эффект мафедина обусловлен действием на альфа-2 адренорецепторы, т.к., йохимбин отменял положительный эффект мафедина в проводимых тестах.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Овсянников Д. М., Чехонацкий А. А., Колесов В. Н., Бубашвили А. И. Социальные и эпидемиологические аспекты черепно-мозговой травмы (обзор) // Саратовский научно медицинский журнал. 2012. Т. 8, 3. С. 777–785.
2. Yanli L, Xizhou Z, Yan W et al. Clonidine preconditioning alleviated focal cerebral ischemic insult in rats via up-regulating p-NMDAR1 and down-regulating NMDAR2A/p-NMDAR2B. Eur J Pharmacol. 2016 Dec 15; 793: 89–94.
3. Сысоев Ю. И., Оковитый С.В., Узуегбунам Б.Ч. Влияние нового производного диэтиламиноэтанола на выраженность неврологического дефицита у крыс после черепно-мозговой травмы. Биомедицина, 4. 2017.

**SUMMARY**

***THE INFLUENCE OF 6-OXO-1-PHENYL-2-(PHENYLAMINO)-1,6-DIHYDROPYRIMIDINE-4-SODIUM OLATE ON THE MOTOR FUNCTIONS OF THE FORELIMB AND HIND LIMBS IN RATS AFTER TRAUMATIC BRAIN INJURY***

**Modise K., 5th year student, Makwana L.T., 5th year student, Sysoev Y.I, 3rd year post-graduate student**
**Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popova St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The effects of 6-oxo-1-phenyl-2- (phenylamino)-1,6-dihydropyrimidine-4-olate sodium at doses of 2.5 mg / kg and 5 mg / kg on the motor functions of the forelimbs and hind limbs rats after traumatic brain injury, on the

model of "Controlled cortical impact injury." Evaluation of the effects of mafedine was carried out in comparison with clonidine. Additionally, the role of alpha-2 adrenergic receptors in its neuroprotective action is shown.

***Key words:*** traumatic brain injury, neuroprotective drugs, aminoethanol derivatives, staircase, cylinder, limb placing test.

**REFERENCES**

1. Овсянников Д. М., Чехонацкий А. А., Колесов В. Н., Бубашвили А. И. Социальные и эпидемиологические аспекты черепно-мозговой травмы (обзор) // Саратовский научно медицинский журнал. 2012. Т. 8, 3. С. 777–785.

2. Yanli L, Xizhou Z, Yan W et al. Clonidine preconditioning alleviated focal cerebral ischemic insult in rats via up-regulating p-NMDAR1 and down-regulating NMDAR2A/p-NMDAR2B. Eur J Pharmacol. 2016 Dec 15; 793: 89–94.

3. Сысоев Ю. И., Оковитый С.В., Узуегбунам Б.Ч. Влияние нового производного диэтиламиноэтанола на выраженность неврологического дефицита у крыс после черепно-мозговой травмы. Биомедицина, 4. 2017.

## СИНТЕЗ НОВЫХ 4,4-ДИМЕТИЛ-9-ОКСО-4,4а-ДИГИДРО-9*H*-КСАНТЕН-2-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

**Мороз Т.В., студ. 4 курса, Фролова В.В., асп. 2 года обучения**
Руководитель: **Чернов Н.М.,** научный сотрудник лаборатории синтеза СПХФУ, кандидат химических наук
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

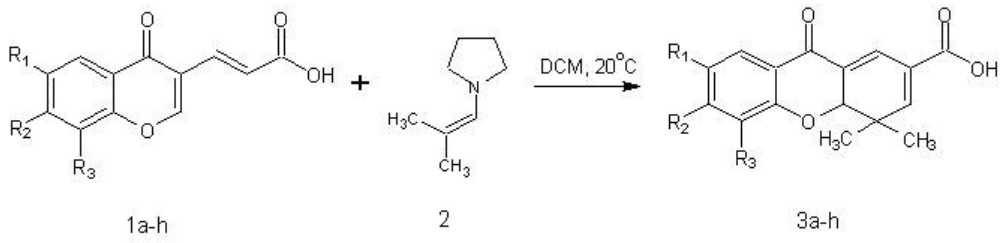
***E-mail:*** fibiola@mail.ru

Путем взаимодействия электронодефицитных винилхромонов с енаминами осуществлен синтез новых производных 4,4-дигидроксантона, исследовано влияние заместителей в хромоне на ход реакции Дильса-Альдера.

***Ключевые слова:*** *дигидроксантон, винилхромон, реакция Дильса-Альдера, противомикробная активность.*

В настоящее время известно, что природные соединения, представленные частично гидрированными производными ксантона – дигидроксантоны (нидулалины), обладают противомикробной и противоопухолевой активностью [1]. В лаборатории синтеза СПХФУ уже были получены синтетические производные дигидроксантона по реакции Дильса-Альдера, проявившие цитотоксическую активность [2]. Однако существующих данных недостаточно, чтобы однозначно определить границы применимости и синтетический потенциал реакции для получения 4,4а-дигидроксантонов. Наряду с этим нашей задачей явилось расширение ряда дигидроксантонов с целью дальнейшего изучения их биологической активности и установления связи «структура-активность». Для этого в данной работе мы варьировали заместители в хромоновом кольце в положениях 6,7,8.

Синтез производных осуществляли по схеме:




1a-h 2 3a-h

$R_1$ = F (a), $CH_3$ (b,e,h), Br (c,d,f), Cl (g)
$R_2$ = F (a), $CH_3$ (b,e), $CH_3O$ (c,d), H (f,g,h)
$R_3$ = H (a,b,c), Br (d,e,f,g), $NO_2$ (h)

**Рис.** Синтез производных 4,4а-дигидроксантонов 3a–h

Окончание реакции устанавливали с помощью ТСХ. Выделение продуктов проводили обработкой 4М HCl. Строение полученных соединений доказывали методом спектроскопии $^{1}H$ и $^{13}C$ ЯМР.

**Таблица**

**ВЛИЯНИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ В МОЛЕКУЛЕ НА ВЫХОД И ВРЕМЯ РЕАКЦИИ**

| Соединение | $R_1$ | $R_2$ | $R_3$ | Время, ч. | Выход, % |
|---|---|---|---|---|---|
| 3a | F | F | H | 29 | 52,5 |
| 3b | $CH_3$ | $CH_3$ | H | 96 | 63 |
| 3c | Br | $CH_3O$ | H | 217 | 30 |
| 3d | Br | $CH_3O$ | Br | 49 | 50 |
| 3e | $CH_3$ | $CH_3$ | Br | 45 | 70 |
| 3f | Br | H | Br | 45 | 66,5 |
| 3g | Cl | H | Br | 30 | 77,8 |
| 3h | $CH_3$ | H | $NO_2$ | 72 | 58 |

Согласно полученным ранее данным, донорные заместители в 6 положении затрудняют протекание реакции, а акцепторные ускоряют ее. Можно предположить, что подобная закономерность характерна и для заместителей в иных положениях. Так, дополнительное введение в 7 положение метильной (1b) и метоксигруппы (1c) значительно замедляет реакцию, а введение в дополнение к ним акцепторного брома в положение 8 (1d и 1e) сокращает время процесса и способствует увеличению выхода продукта реакции. Высказанное предположение подтверждается также ускорением реакции и увеличением выхода соединения 3f по сравнению с 3d при отсутствии акцепторного заместителя в 7 положении.

Для синтезированных 4,4a-дигидроксантонов на кафедре микробиологии СПХФУ был выполнен первичный скрининг антимикробной актиности. Результаты показали, что полученные соединения обладают значительным бактерицидным действием в отношении микроорганизма Staphylococcus aureus.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Fujimoto, H.; Asai, T.; Kim, Y.-P.; Ishibashi, M. Chem. Pharm. Bull. 2006, 54(4), 550.

2. Nikita M. Chernov, Roman V. Shutov, Vladimir V. Sharoyko, Nikolay N. Kuz'mich, Alexander V. Belyakov, Igor P. Yakovlev. Synthetic Route to 4,4a- and 3,4-Dihydroxanthones through [4+2] Cycloaddition and Base-Assisted Sigmatropic Rearrangement / N. M. Chernov [and etc.] // European Journal of Organic Chemistry. – 2017. – P. 2836–2841.

## SUMMARY

### *SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF NEW 4,4-DIMETHYL-9-OXO-4,4a-DIHYDRO-9H-XANTEN-2-CARBONIC ACIDS*

**Moroz T.V., 4th year student**
**Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

By the interaction of electron-deficient vinylchromones with enamines, the synthesis of new derivatives of 4,4-dihydroxyanthone was carried out, the effect of substituents in the chromone on the Diels-Alder reaction was studied.

***Key words:*** dihydroxanthone, vinylchromone, Diels-Alder reaction, antimicrobial activity.

## REFERENCES

1. Fujimoto, H.; Asai, T.; Kim, Y.-P.; Ishibashi, M. Chem. Pharm. Bull. 2006, 54(4), 550.

2. Nikita M. Chernov, Roman V. Shutov, Vladimir V. Sharoyko, Nikolay N. Kuz'mich, Alexander V. Belyakov, Igor P. Yakovlev. Synthetic Route to 4,4a- and 3,4-Dihydroxanthones through [4+2] Cycloaddition and Base-Assisted Sigmatropic Rearrangement / N. M. Chernov [and etc.] // European Journal of Organic Chemistry. – 2017. – P. 2836–2841.

## О ПОСТАНОВКЕ ЗАДАЧ ОПТИМИЗАЦИИ ПРОЦЕССОВ СИНТЕЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ

**Москвина Е.С., магистрант 2года обучения**
Руководитель: **Фридман И.А.,** профессор, доктор техн. наук
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** elena.moskvina@pharminnotech.com

Проведен анализ проблемы описания химико-технологических процессов производств лекарственных субстанций на основе не формально-регрессионных, а содержательных моделей. Предложены изменения математической модели в целях оптимизации планирования химического эксперимента.

***Ключевые слова:*** *оптимизация, математическое моделирование.*

### Постановка задачи

Целью моделирования химико-технологического процесса (ХТП) является его лучшая реализация. Это понятие включает два аспекта: определение условий безопасного ведения процесса и его оптимизация [1–3]. Оптимизация заключается в нахождении экстремума рассматриваемой функции или области близких к оптимальным условий проведения технологического процесса. Критерием оптимизации (оптимальности) называется количественная оценка оптимизируемого качества объекта. Это главный признак эффективности решения оптимизационной задачи [3–6].

Математические модели могут быть представлены: линейными, полилинейными, нелинейными алгебраическими и трансцендентными уравнениями; обыкновенными дифференциальными уравнениями и уравнениями в частных производных (и системами уравнений) [2–6].

Для эффективной реализации задач оптимизации нужно: правильно определить критерии оптимальности; представить функцию цели; задать ограничения оптимизирующих параметров; выбрать метод оптимизации. К сожалению, часто упускают самый важный момент: необходимость обеспечить полноценную базу экспериментальных данных – что требует планирования лабораторного и испытательного эксперимента [1].

### Характеристика моделей

До настоящего времени в практике производств лекарственных субстанций преобладает метод планирования эксперимента на основе регрессионных моделей. Эти модели основываются на линейном, полилинейном или квадратическом разложении неизвестных детально уравнений функциональных связей процесса. Функция связи обычно имеет вид полинома [5–6].

$$\hat{y} = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_{12}x_2x_1 + b_{13}x_3x_1 + b_{23}x_2x_3 + b_{123}x_2x_1x_3, \quad (1)$$

где $\hat{y}$ – искомая величина;

$x_1 \ldots x_n$ – изучаемые влияющие факторы;

Подход позволяет четко спланировать эксперимент (достоверные результаты можно получить при минимально достаточном числе наблюдений). Метод также позволяет выявить как критические границы допустимой области, так и область оптимума. Однако ему присущ атрибутивный недостаток: по полученной регрессионной функции-изображению восстановить исходную функцию-оригинал, – **невозможно**. Поэтому результаты модельного эксперимента нельзя полностью перенести на реальный процесс. Как следствие, регрессионный анализ применим лишь для оптимизации уже существующих процессов.

Универсальные данные, позволяющие выявлять т.н. **базовые** характеристики процессов – и применимые для широкого круга сходных объектов, – можно получить только на базе содержательных моделей динамики химико-технологических процессов – ХТП.

В отсутствие внешних полей динамика процесса в элементе объема реактора dV выражается характеристической системой уравнений Умова- Пойнтинга для переноса массы (точнее – плотности), количества вещества, тепла и импульса. (Это уравнение, в отличие от уравнений Навье-Стокса, Рейнольдса, Фурье-Кирхгофа и Фика, учитывает то, что химические превращения, а также межфазный перенос, загрузка реагентов и отвод продуктов из аппарата – приводят к образованию и исчезновению веществ внутри реактора – такие эффекты в теоретической физике называют источниками и стоками субстанций).

**Перенос плотности (материальный баланс)** – уравнение сплошности:

$$\frac{\partial \rho}{\partial \tau} + div(\rho \vec{w}) = \frac{\partial \rho}{\partial \tau} + (\vec{w} grad \rho) + \rho div \vec{w} = \sum_i \left( \frac{\partial \rho}{\partial C_i} \frac{\partial C_i}{\partial \tau} \right) - \beta \rho \frac{\partial T}{\partial \tau} + \alpha \rho \frac{\partial P}{\partial \tau} \quad (2)$$

**Перенос тепла**

$$\rho C_P \frac{\partial T}{\partial \tau} = \Sigma\, I_{OS} H_{0S} - \Sigma\, I_{CS} H_{CS} - \Sigma\, W_R\, \Delta H_R + W_r\, \rho C_P\, T \frac{\partial C_p}{\partial C} - w_l\, \rho C_P\, \frac{\partial C}{\partial l} + \lambda \frac{\partial^2 T}{\partial l^2} \quad (3)$$

**Перенос импульса (течение среды)**

$$\rho \frac{\partial w}{\partial \tau} = \rho w_l (W_R \Delta V_R - \frac{\partial w}{\partial l}) - \frac{\partial P}{\partial l} + \acute{\eta}\, \frac{\partial^2 w}{\partial l^2} \quad (4)$$

**Перенос количества вещества – макрокинетика**

$$\frac{\partial C}{\partial \tau} = \Sigma I_{OS} - \Sigma I_{CS} \pm W_R (1 - C \beta \frac{\partial \rho}{\partial C}) - w_l \frac{\partial C}{\partial l} + \mathbf{D} \frac{\partial^2 C}{\partial l^2} \quad (5)$$

где $C$ – концентрация, кмоль/м$^3$;
$\alpha$ – изотермический коэффициент сжимаемости, Па$^{-1}$;
$\beta$ – изобарный коэффициент расширения, К$^{-1}$;
$\tau$ – время, с;
$\rho$ – плотность, кг/м$^3$;
$\lambda$ – коэффициент турбулентно-молекулярной теплопроводности, Вт/(м.К);
Р – давление, Па;
Т – температура, К;
$\Sigma\, I_{OS}$ – интенсивность физических источников вещества, кмоль/(м$^3$с);
$\Sigma\, I_{CS}$ – интенсивность физических стоков вещества, кмоль/(м$^3$с);
$H_{0S}$, $H_{CS}$ – энтальпии вносимых и уносимых веществ, Дж/кмоль;
$\Delta H_R$ – тепловой эффект реакции, Дж/кмоль;
$\Delta V_R$ – изменение молярного объема в результате реакции, м$^3$/кмоль;
**D** – коэффициент перемешивания (турбулентно-молекулярной диффузии), м$^2$/с;.
$\acute{\eta}$ – динамический коэффициент турбулентно-молекулярной вязкости, Па.с;
w – линейная скорость потока, м/с;
$W_R$ – суммарная скорость химических реакций, кмоль/(м$^3$.с).
Знак «±» зависит от того, рассматривается ли концентрация реагента.

Сложность уравнений Умова приводит к тому, что в подавляющем большинстве случаев для практических целей прибегают к их упрощению на основе теории подобия. Т.е., упрощают задачу путем осреднения ряда параметров. Это позволяет перейти от уравнений математической физики к обыкновенным дифференциальным уравнениям, и в ряде случаев получить аналитические выражения, хорошо приближающиеся к эксперименту.

**Это модели:**

- реактора периодического действия идеального смешения – РИС-П;
- реактора полупериодического действия идеального смешения – РИС-ПП;

- реактора полунепрерывного действия идеального смешения – РИС-ПН;
- реактора полупериодическинепрерывного действия идеального смешения – РИС-ППН;
- реактора непрерывного действия идеального смешения – РИС-Н;
- каскада реакторов непрерывного действия идеального смешения – К-РИС-Н;
- диффузионного реактора вытеснения непрерывного действия – ДРВ-Н;
- реактора идеального вытеснения непрерывного действия – РИВ-Н.

Рассмотрение уравнений Умова показывает, что для полного описания процесса необходимо выполнить следующие блоки исследований.

1. Изучение физико-химических свойств всех веществ в заданном диапазоне значений температуры и давления.

2. Изучение термохимических параметров, равновесий и кинетики химических и массообменных процессов; включая эффекты гидродинамической и иррадиационной накачки энергии.

3. Изучение гидродинамики и явления макропереноса.

4. Подбор (предварительный выбор) типов аппаратуры.

5. Структурный синтез адекватной типу аппаратуры и механизму процессов математической модели.

6. Оценка эффективности разных типов аппаратов на основе результатов исследования модели. Выбор оптимального типа аппарата. Определение допустимых и оптимальных/рациональных условий ведения процесса.

## Заключение

В работе обоснована необходимость применения содержательных математических моделей для планирования экспериментальных исследований и расчетов процессов химической технологии лекарственных субстанций.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Иозеп А.А., Самаренко В.Я., Пассет Б.В, Щенникова О.Б. Химическая технология фармацевтических субстанций. Основные процессы химического синтеза биологически активных веществ. Учебное пособие для ВУЗов. – СПб.: ЛАНЬ, 2016. – 568 с.

2. Кутепов А.М., Бондарева Т.И., Беренгартен М.Г. Общая химическая технология. Учебник для ВУЗов. – М.: ИКЦ «Академкнига», 2007. – 528 с.

3. Фролов В.Ф. Лекции по курсу «Процессы и аппараты химической технологии». Учебное пособие для ВУЗов. – СПб.: Химиздат, 2003. – 608 с.

4. Протодьяконов И.О., Марцулевич Н.А., Марков А.В. Явления переноса в процессах химической технологии. – Л.: Химия, 1981. – 264 с.

5. ГОСТ 24026-80 Исследовательские испытания. Планирование эксперимента. Термины и определения.

6. Ахназарова С.Л., Кафаров В.В. Методы оптимизации эксперимента в химической технологии. Учебное пособие для ВУЗов. – 2-е изд. М.: 1985. – 327 с.

## SUMMARY

### *THE SETTING OF OPTIMIZATION PROBLEMS OF PROCESSES OF SYNTHESIS OF DRUG SUBSTANCES*

**Moskvina E.S., 2d year Master's degree student**
**Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The analysis of materials related to the importance of planning chemical-technological experiment on the basis of not formally regression, but content models. Changes in the mathematical model are proposed in order to optimize the planning of the chemical experiment.

***Key words:*** optimization, mathematical modeling.

**REFERENCES**

1. Iosep A.A., Samarenko V.Ya., Passet B.V., Schennikova O.B. Chemical technology of pharmaceutical substances. The main processes of chemical synthesis of biologically active substances. Textbook for high schools. – SPb.:DOE, 2016. – 568 p.
2. M. Kutepov, T. I. Bondareva, Berengarten M. G. General chemical technology. Textbook for high schools. – M.: IKC «Akademkniga», 2007. – 528 p.
3. Frolov V. F. Lectures on the course «processes and devices of chemical technology». Textbook for high schools. – SPb.: Khimizdat, 2003. – 608 p.
4. Protodyakonov, I. O., Marchlewicz N. A. Markov A. V. Phenomenon Perrin-sa in the processes of chemical technology. – L.: Chemistry, 1981. – 264 p.
5. GOST 24026-80 Research tests. Design of experiment. Terms and definitions.
6. Akhnazarova S.L., Kafarov V.V. methods of experiment optimization in chemical technology. Textbook for high schools. – 2nd ed. M.: 1985. – 327 p.

## СЕМАКС КАК КОРРЕКТОР ИЗМЕНЕНИЙ В СИСТЕМЕ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ДЕПРЕССИИ

**Мурталиева В.Х., ассистент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии**
Руководители: **Ясенявская А. Л.,** к.м.н.; **Самотруева М.А.,** д. м. н.
Астраханский государственный медицинский университет
414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121, Российская Федерация

***E-mail:*** andresheva@mail.ru

Экспериментальная работа посвящена изучению влияния Семакса (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) на показатели лейкоцитарной формулы в условиях экспериментальной депрессии, сформированной в результате сенсорного контакта и межсамцовых конфронтаций. В результате проведённого эксперимента было установлено, что применяемый препарат обладает лейкопоэзмодулирующей способностью.

***Ключевые слова:*** *Семакс, экспериментальная депрессия, сенсорный контакт, лейкоцитарная формула, лейкоцитарный индекс.*

В настоящее время, как в нашей стране, так и за рубежом, все большее внимание привлекает проблема, связанная с депрессивными состояниями. Депрессия ведет к развитию изменений различных функциональных систем организма [2]. Система крови, являясь одной из ключевых гомеостатических систем организма, играет важную роль в формировании компенсаторно-приспособительных реакций [4]. Установлено, что любое стрессогенное воздействие закономерно вызывает изменения лейкоцитарного распределения в системе крови, что нередко приводит к нарушению функциональных свойств лейкоцитов, проявляющемуся иммунным дисбалансом [4]. В последние годы особое внимание наряду с изучением изменений со стороны функциональных систем организма под воздействием стрессогенных факторов, уделяется поиску средств фармакологической коррекции данных состояний [3, 4]. В качестве такого средства особый интерес представляет Семакс (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro), близкий по природе к эндогенным регуляторам организма и наиболее востребованный нейропептидный препарат, характеризующийся ноотропным и нейрометаболическим влиянием [1].

Целью данного исследования является изучение влияния Семакса на показатели лейкоцитарной формулы и лейкоцитарных индексов крови крыс при экспериментальной депрессии.

### Экспериментальная часть

Эксперимент проведен на крысах-самцах 6–8 мес. возраста в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ № 199н от 01.04.2016г. с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях.

Экспериментальную депрессию у животных моделировали путем формирования агрессивного и субмиссивного типов поведения самцов в условиях парного дистантного сенсорного контакта [5]. В результате были получены агрессоры и жертвы с ежедневным опытом побед и поражений в 20-ти межсамцовых конфронтациях.

Экспериментальные животные были разделены по 10 особей на 3 группы: 1-я – интактные самцы, рассаженные по одному в клетках; 2-я – животные, находившиеся в условиях экспериментальной депрессии (20 дней); 3-я – крысы, получавшие интраназально Семакс (0,1% раствор) в дозе 150 мкг/кг/сут на фоне экспериментальной депрессии (20 дней).

В окрашенных мазках крови подсчитывали процентное соотношение отдельных форм лейкоцитов и вычисляли лейкоцитарные индексы: индекс Гаркави (ИГ = лимфоциты/сегментоядерные нейтрофилы) и индекс иммунореактивности (ИИР = (лимфоциты + эозинофилы)/моноциты). Считали количество нейтрофилов (палочкоядерных и сегментоядерных), эозинофилов, моноцитов, лимфоцитов.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью определения t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони. Статистически значимыми считали изменения при $p < 0,05$.

По данным лейкоцитарной формулы в группе стрессированных животных наблюдалось снижение количества эозинофилов на 40% ($p < 0,05$) у агрессоров и на 30% ($p < 0,05$) – у жертв. Также следует отметить статистически значимое увеличение сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов в среднем в 2 раза ($p < 0,05$), как у агрессоров, так и у жертв. Кроме того, наблюдается изменение лейкоцитарных индексов: индекс Гаркави снизился в среднем на 65% ($p < 0,05$) в группах животных с агрессивным и субмиссивным типами поведения; относительно индекса иммунореактивности отмечалась тенденция к увеличению как у агрессоров, так и у жертв, но статистически значимым данные значения не являлись.

Под влиянием Семакса в условиях экспериментальной депрессии анализ лейкоцитарной формулы животных показал снижение палочкоядерных форм нейтрофилов более чем на 30% ($p < 0,05$) у животных с агрессивным типом поведения и на 60% ($p < 0,05$) – у животных с субмиссивным типом поведения. Количество сегментоядерных нейтрофилов снизилось практически на 50% ($p < 0,05$) у агрессоров и на 40% ($p < 0,05$) у жертв. Также происходили изменения лейкоцитарных индексов у животных, как с агрессивным, так и субмиссивным типами поведения: индекс Гаркави повысился в среднем в 2 раза ($p < 0,05$); статистически значимое уменьшение индекса иммунореактивности отмечалось в группе с агрессивным типом поведения.

## Выводы

На основании результатов проведенного эксперимента можно сделать вывод о том, что Семакс, применяемый на фоне депрессии, восстанавливает показатели лейкоцитарной формулы, что актуализирует дальнейшие исследования по изучению лейкопоэзмодулирующей активности препарата.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Долотов, О. В. Механизмы действия пептида Семакс на центральную нервную систему: роль нейротрофинов: автореф. дис. … к-та биол. наук / О. В. Долотов. -Самотруева М. А. Выраженность иммунокорригирующих свойств фенотропила при применении в различные сроки относительно индукции иммуносупрессии / М. А. Самотруева, И. Н. Тюренков, Д. Л. Теплый, С. А. Лужнова, М. М. Магомедов // Медицинская иммунология. – 2009. – Т. 11, № 6. – С. 567–570.

2. Самотруева М. А. Иммунокорригирующие свойства фенибута / М. А. Самотруева, А. Н. Овчарова, И. Н. Тюренков // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. 15, № 3. – С. 168–169.

3. Сотникова Е. Д. Изменения в системе крови при стрессе. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Агрономия и животноводство. – 2009. – № 1. – С. 50–55.

4. Ясенявская А.Л. Влияние антиоксидантов на уровень перекисного гемолиза эритроцитов старых крыс в норме и при иммобилизационном стрессе / А.Л. Ясенявская, Н.В. Кобзева // Современные наукоемкие технологии. – 2006. – № 2. – С. 69–70.

5. Kudryavtseva N. N. The sensory contact model for the study of aggressive and submissive behaviors in male mice / N. N. Kudryavtseva // Aggress Behav. – 1991 – № 17 (5). – P. 285–291.

**SUMMARY**

***SEMAX AS A CORRECTOR OF CHANGES IN THE BLOOD SYSTEM IN EXPERIMENTAL DEPRESSION***

**Murtalieva V. Kh., Assistant of the department of pharmacognosy, pharmaceutical technology and biotechnology**
**Astrakhan State Medical University**
**121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russian Federation**

The experimental work is devoted to the study of the influence of Semax (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) on the parameters of the leukocyte formula under the conditions of experimental depression formed as a result of sensory contact and interseminal confrontations. Functional activity of the immune system of animals was assessed on the basis of an evaluation of the specific features of the leukocyte formula and leukocyte indices. As a result of the experiment, it was found that the drug used has leukopoesis modulating ability.

***Key words:*** experimental depression, sensory contact, Semax, leukocyte formula, leukocyte index.

**REFERENCES**

1. Dolotov O.V. Mekhanizmy deystviya peptida Semaks na tsentral'nuyu nervnuyu sistemu: rol' neyrotrofinov. Avtoreferat dissertatsii kandidata biologicheskikh nauk [Mechanisms of Semax peptide action on the central nervous system: the role of neurotrophins. Abstract of thesis of Candidate of Biological Sciences]. Moscow, 2004, 21 p.

2. Samotrueva M.A., Tyurenkov I.N., Teplyy D.L., Luzhnova S.A., Magomedov M.M. Vyrazhennost' immunokorrigiruyushchikh svoystv fenotropila pri primenenii v razlichnye sroki otnositel'no induktsii immunosupressii [The severity of the immunocorrecting properties of phenotropil when applied at different times relative to the induction of immunosuppression ]. Meditsinskaya immunologiya [Medical immunology]. 2009, vol. 11, no. 6, pp. 567–570.

3. Samotrueva M.A., Ovcharova A.N., Tyurenkov I.N. Immunokorrigiruyushchie svoystva fenibuta [Immunocorrective properties of Phenibutum]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy [Bulletin of new medical technologies]. 2008, vol. 15, no. 3, pp. 168–169.

4. Sotnikova E. D. Izmeneniya v sisteme krovi pri stresse [Changes in the blood system under stress.]. Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Agronomiya i zhivotnovodstvo [Bulletin of the Russian University of Peoples' Friendship. Series: Agronomy and Animal Husbandry]. 2009, no. 1. pp. 50–55.

5. Yasenyavskaya A.L., Kobzeva N.V. Vliyanie antioksidantov na uroven' perekisnogo gemoliza eritrotsitov starykh krys v norme i pri immobilizatsionnom stresse [Influence of antioxidants on the level of peroxide hemolysis of erythrocytes of old rats in normal and immobilized stress]. Sovremennye naukoemkie tekhnologii [Modern high technologies]. 2006, no. 2. pp. 69–70.

6. Kudryavtseva, N. N. The sensory contact model for the study of aggressive and submissive behaviors in male mice. Aggress Behav. – 1991. – №17 (5). – P. 285–291.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АЛГОРИТМОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ ГЕНЕРАЦИИ ХИМИЧЕСКИХ СТРУКТУР, АФФИННЫХ К ЗАДАННОЙ БЕЛКОВОЙ МИШЕНИ

**Пац К.М., магистрант 1 года обучения**
Руководитель: **Порозов Ю.Б.,** к.м.н., доц., зав. лаб. структурной биоинформатики НИУ ИТМО
Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики, 197101, Санкт-Петербург, Кронверкский пр., д. 49

***E-mail:*** karina.m.pats@gmail.com

На основе данных об активном центре белка разработан алгоритм, позволяющий произвести обучение нейронной сети с целью предсказания значения энергии связывания лигандов с заданной белковой мишенью. Этот алгоритм впоследствии будет использован для усовершенствования архитектуры нейронной

сети и дополнения ее функционала возможностью непосредственной генерации аффинных соединений под заданную биологическую мишень.

***Ключевые слова:*** *computer-aided drug design (CADD), нейронные сети, искусственный интеллект.*

В настоящее время процесс создания лекарственных средств выходит на новый уровень, когда особенно актуальными становятся разработки в таких областях как онкология и иммуннология, отличающихся повышенной сложностью и необходимостью получения высокоаффинных ингибиторов различных белков [1]. На данный момент не существует единого подхода, который бы позволял за короткое время получать структуры органических соединений с высокой прогнозируемой эффективностью в отношении связывания с заданным активным центром белковой мишени. Однако процесс поиска новых химических соединений все еще сопряжен с длительными и дорогостоящими исследованиями *in vitro*, а также по-прежнему подвержен субъективной оценке исследователя. В качестве решения этой проблемы все чаще предлагаются подходы, основанные на использовании машинного обучения. Так, в работах [2–4] рассматриваются нейронные сети, используемые для дизайна молекул, основанного на структуре мишени, и делается ряд выводов об эффективности их применения в этом направлении.

## Экспериментальная часть

Исходя из актуальности вышеизложенной проблемы, мы поставили цель разработать алгоритм на основе искусственных нейронных сетей для оценки потенциальной энергии связывания лигандов с активным центром белковой мишени, а впоследствии и для их конструирования с учетом аффинности к заданной мишени.

Описание активного центра (АЦ) белка проводили на основе .map-файлов программы AutoGrid [5], в которых записаны значения потенциальной энергии для каждого вида атомов, помещаемых вблизи АЦ. При этом необходимо вычислить координаты точек внутри этого пространства, которым соответствует то или иное значение потенциальной энергии. Таким образом формируется так называемый *receptor grid* (рис. 1).

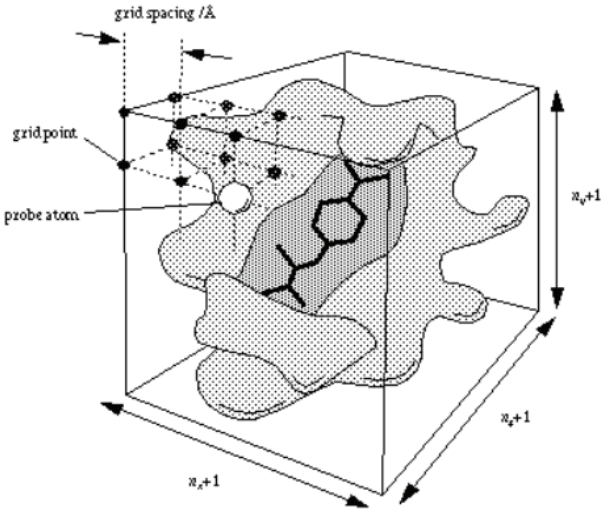



**Рис. 1.** Receptor grid – трехмерное пространство вокруг активного центра белка, характеризующееся значениями потенциальной энергии различных типов атомов в каждой точке и соответствующими координатами

Затем мы произвели обработку выборки данных, состоящей из комплексов «белок-лиганд», которые доступны в базе данных ProteinDataBank (http://www.rcsb.org/pdb). Белковая мишень обрабатывалась с помощью AutoGrid и алгоритма, позволяющего составить единое описание активного центра мишени в виде receptor grid. Структурная формула лиганда переводилась в SMILES-формат. Также в программе Maestro (Schrodinger Inc.) рассчитывалось значение потенциальной энергии связывания данного лиганда с мишенью. В результате была получена новая выборка, данные в которой описывались следующим образом: «receptor grid» – «SMILES лиганда» – «энергия связывания лиганда». На данной выборке была обучена

сверточная нейронная сеть, после чего было проведено ее тестирование. Полученные значения энергии связывания сравнивались с результатами докинга в Maestro.

**Выводы**

Разработанный нами алгоритм описания АЦ белка для обучения нейронных сетей показал достаточную эффективность, что дает возможность развивать это направление и далее.

Для достижения наибольшей эффективности необходимо рассмотреть различные вариации параметров нейронной сети, а также внедрить возможность непосредственного конструирования лигандов с помощью нейронной сети на основе данных о молекулах, обладающих свойствами лекарственного подобия, и о предсказываемых значениях энергии связывания лигандов, что и станет следующим этапом работы.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Широкова И., Сидорова А. Фарминновации – опыт Big Pharma и российские инициативы // Ремедиум. 2015. № 7–8. С. 27.

2. The cornucopia of meaningful leads: Applying deep adversarial autoencoders for new molecule development in oncology // Kadurin A. et al. Oncotarget, 2017. № 8. P. 10883–10890.

3. Wallach I., Dzamba M., Heifets A. AtomNet: A Deep Convolutional Neural Network for Bioactivity Prediction in Structure-based Drug Discovery // arXiv: 1510.02855. 2015. P. 1–11 [Электронный ресурс]: URL: https://arxiv.org/pdf/1510.02855.pdf (дата обращения: 19.02.2018).

4. Atomic Convolutional Networks for Predicting Protein-Ligand Binding Affinity // Gomes J. et al. arXiv: 1703.10603. 2017. P. 1–17 [Электронный ресурс]: URL: https://arxiv.org/pdf/1703.10603.pdf (дата обращения: 19.02.2018).

5. Autodock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility. Morris, G. M. et al. J. Computational Chemistry, 2009. № 6. P. 2785–91.

**SUMMARY**

***THE USAGE OF MACHINE LEARNING APPROACHES FOR GENERATION OF COMPOUNDS, AFFINE TO THE DEFINED BIOLOGICAL TARGET***

**Pats K. M., 1th year master student**

**Saint Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics; 49, Kronverkskiy pr., St. Petersburg, 197101, Russian Federation**

On the basis of the data about an active site of the proteins, we developed an algorithm, which makes it possible to train convolutional neural network in order to predict the values of the energy of binding between the target and the ligand. This algorithm will further be applied for the improvement of the architecture of the neural network that will be followed by extension of its functionality with the ability of generation of affine ligands for the particular protein.

***Key words:*** computer-aided drug design (CADD), artificial neural networks (ANN), artificial intelligence.

**REFERENCES**

1. Shirokova I., Sidorova A. PharmInnivations – experience of BigPharma and Russian Initiatives // Remedium. 2015. №7–8. P. 27.

2. The cornucopia of meaningful leads: Applying deep adversarial autoencoders for new molecule development in oncology // Kadurin A. et al. Oncotarget, 2017; № 8. P. 10883–10890.

3. Wallach I., Dzamba M., Heifets A. AtomNet: A Deep Convolutional Neural Network for Bioactivity Prediction in Structure-based Drug Discovery // arXiv: 1510.02855. 2015. P. 1–11.

4. Atomic Convolutional Networks for Predicting Protein-Ligand Binding Affinity // Gomes J. et al. arXiv: 1703.10603. 2017. P. 1–17.

5. Autodock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility. Morris, G. M. et al. J. Computational Chemistry, 2009. № 6. P. 2785-91.

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПРЕПАРАТА БИС(2-[(2E)-4-ГИДРОКСИ-4-ОКСОБУТ-2-ЕНОИЛОКСИ]-N,N-ДИЭТИЛЭТАНАМИНИЯ) БУТАНДИОАТА С НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

**Плиско Г.А., студ. 5 курса, Семивеличенко Е.Д., студ. 5 курса**
Руководитель: **Ивкин Д.Ю.,** канд.биол.наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул.проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail:*** evgeniy.semivelichenko@pharminnotech.com

На двух видах животных, соответствующих требованию «грызуны» и «негрызуны» (крысы и кролики), на нескольких уровнях доз при пероральном и внутривенном путях введения, рассмотрена гипотеза линейности и определены основные фармакокинетические параметры (кажущаяся начальная концентрация препарата $C_0$; период полувыведения препарата $T_{l/2}$; величина максимальной концентрации $C_{max}$; время установления максимальной концентрации $T_{max}$; площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–время» AUC; среднее время пребывания препарата в организме MRT; кумулятивная эскреция вещества с мочой) готовой лекарственной формы препарата с нейропротекторным действием.

***Ключевые слова:*** *фармакокинетика, нейропротектор, гипотеза линейности.*

Изучение параметров фармакокинетики (ФК) – кинетики всасывания, распределения и элиминации фармакологических средств в организме является важной составной частью доклинических исследований лекарственных средств[1].

Испытуемый препарат – бис{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандиоат является новым, оригинальным фармакологическим средством; особенности всасывания, распределения и элиминации ранее не изучались. В данных тезисах представлены полученные результаты изучения параметров фармакокинетики готовой лекарственной формы (ГЛФ) производного диэтиламиноэтанола – бис{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандиоата.

Исследование входит в комплекс доклинических исследований, необходимых для регистрации продукта и проводилось в соотвествии с существующими требованиями[2] (Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств, 2012).

Расчет фармакокинетических параметров проводился с помощью пользовательского приложения-макроса к программе Microsoft Excel – PKSolver (Zhang Y1, Huo M, Zhou J, Xie S, 2010 г.).

*Результаты изучения фармакокинетических параметров в крови кроликов и крыс при внутривенном введении.*

**Таблица 1**

**ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПО ФС ДЛЯ КРОЛИКОВ И КРЫС ПРИ ВНУТРИВЕННОМ ВВЕДЕНИИ**

| Параметр | Кролики, мг/кг | | | Крысы, мг/кг |
|---|---|---|---|---|
| | 2,7 | 13,5 | 27 | 5 |
| $AUC_{last}$ (нг*ч/мл) | 1306,03 | 8318,7 | 6498.74 | 2479,43 |
| $AUC_{inf}$ (нг*ч/мл) | 1571,33 | 8372,9 | 6534.92 | 3063,21 |
| $AUMC_{last}$ (нг*ч$^2$/мл) | 0,83 | | | 3564,97 |
| $AUMC_{inf}$ (нг*ч$^2$/мл) | 8406,37 | 7254,26 | 4230,10 | 32112,67 |
| MRT, ч | 6,34 | 0.866 | 0.65 | 10,48 |
| $T_{1/2}$, ч | 12,61 | 3,11 | 0.99 | 7,62 |
| $T_{max}$, ч | 0,25 | 0.25 | 0.25 | 0,25 |
| $C_{max}$, нг/мл | 1103,44 | 9452.41 | 7388,01 | 2254,38 |
| $C_0$, нг/мл | 2178,84 | 27151,864 | 16483,11 | 5153,73 |

Для проверки гипотезы линейности фармакокинетики ФС при внутривенном введении кроликам в диапазоне доз 2,7–27 мг/кг был построен график зависимости величины AUCinf от дозы ФС. (рис. 1).

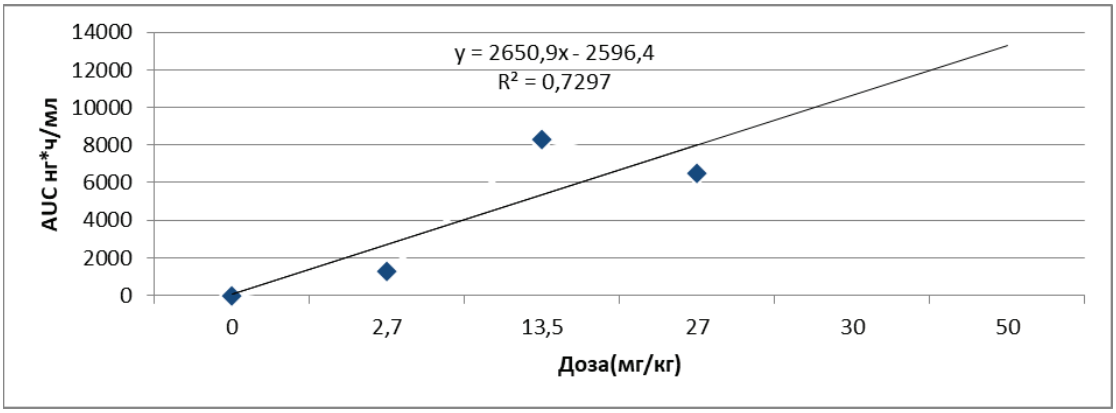



**Рис. 1.** График зависимости AUCinf от дозы ФС при внутривенном введении кроликам

Коэффициент корреляции $r^2$ равен 0,7279, свободный член линейного уравнения, описывающего зависимость, составляет 2596,4 он достоверно отличен от нуля, что свидетельствует о нелинейной фармакокинетике ФС при внутривенном введении кроликам в изученном диапазоне доз.

Для проверки гипотезы линейности фармакокинетики при пероральном введении крысам в диапазоне доз 5-50 мг/кг был построен график зависимости величины AUCinf от дозы. (рис. 2).

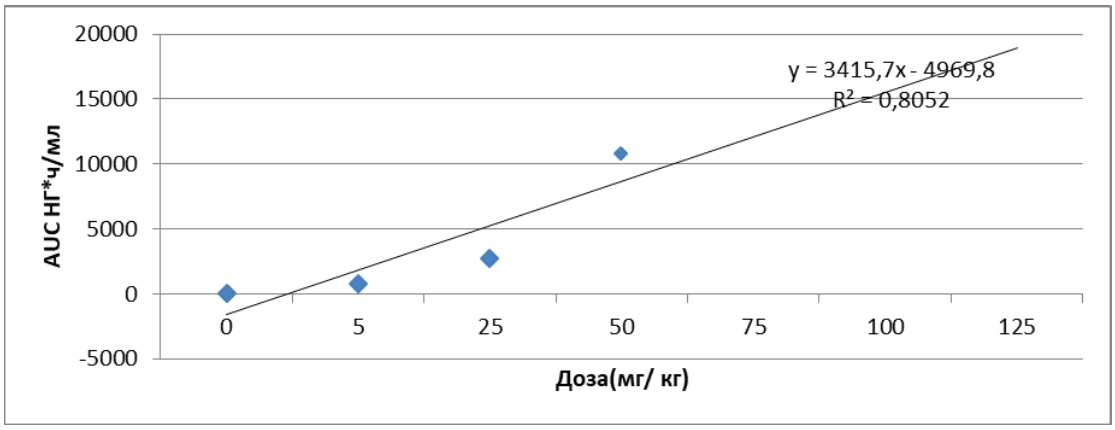



**Рис. 2.** График зависимости AUCinf от дозы при пероральном введении крысам

Коэффициент корреляции $r^2$ равен 0,8052, свободный член линейного уравнения, описывающего зависимость, составляет 4969,8, он достоверно отличен от нуля, что свидетельствует о нелинейной фармакокинетике ГЛФ при пероральном введении крысам в изученном диапазоне доз.

*Результаты изучения фармакокинетических параметров ГЛФ в крови кроликов и крыс при пероральном введении.*

**Таблица 2**

**ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПО ГЛФ ДЛЯ КРОЛИКОВ И КРЫС ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ**

| Параметр | Кролики, доза мг/кг | | | Крысы, доза мг/кг | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2,7 | 13,5 | 27 | 5 | 25 | 50 |
| $AUC_{last}$ (нг*ч/мл) | 829,9 | 3131,4 | 605,81 | 616,11 | 2568,61 | 6464,30 |
| $AUC_{inf}$ (нг*ч/мл) | 1055,9 | 3164,0 | 665,62 | 794,22 | 2749,46 | 10733,84 |

| Параметр | Кролики, доза мг/кг | | | Крысы, доза мг/кг | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2,7 | 13,5 | 27 | 5 | 25 | 50 |
| $AUMC_{inf}$ (нг*ч$^2$/мл) | 16409,5 | 11829,7 | 5805,14 | 11747,16 | 21040 | 258125,68 |
| MRT, ч | 15,5 | 3,7 | 8,72 | 14,79 | 7,65 | 24,05 |
| $T_{1/2}$, ч | 11,0 | 4,5 | 8,80 | 0,37 | 5,88 | 14,69 |
| $T_{max}$, ч | 4,0 | 0,3 | 0,5 | 0,5 | 1 | 0,5 |
| $C_{max}$, нг/мл | 87,3 | 2264,7 | 247,66 | 178,03 | 401,34 | 645,23 |

Для проверки гипотезы линейности фармакокинетики ГЛФ при пероральном введении кроликам в диапазоне доз 2,7–27 мг/кг был построен график зависимости величины AUCinf от дозы. Коэффициент корреляции $r^2$ равен 0,1504, свободный член линейного уравнения, описывающего зависимость, составляет 195,14, он достоверно отличен от нуля, что свидетельствует о нелинейной фармакокинетике ГЛФ при пероральном введении кроликам в изученном диапазоне доз.

Период полувыведения ($T_{1/2}$, ч) при внутривенном введении составил от 0,99 до 12,6 часа, при пероральном – 4,5–11 ч в зависимости от дозы.

Среднее время пребывания (MRT) ФС в организме кроликов, определенное из экспериментальных данных, составило от 0,65 до 6,34 ч при внутривенном и от 3,7 до 15,5 ч при пероральном введении. Значения $AUC_{last}$ при внутривенном введении составили 1306,03, 8318,7 и 6498,74 нг*ч/мл для доз 2,7, 13,5 и 27 мг/кг соответственно, при пероральном введении – 829,9, 3131,4 и 605,81.

На основании полученных данных, был произведен расчет базовых параметров фармакокинетики и построены фармакокинетические кривые.

## Выводы

1. В результате исследования впервые были определены основные фармакокинетические параметры вещества с нейропротекторным действием.
2. В результате исследования в изученном диапозоне доз было доказано, что вещество обладает нелинейной фармакокинетикой.
3. В связи с тем, что вещество обладает нелейной фармакокинетикой, имеет смысл изучить фармакокинетичесие параметры при многократном введении.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая фармакология: учебник для вузов / Под ред. В.Г. Кукеса. – 4-е издание, перераб. и доп., – 2009.
2. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012.

## SUMMARY

### *DETERMINATION OF PHARAMACOKINETIC PARAMETERS BIS(2-[(2E)-4-HYDROXY-4-OXOBUT-2-ENOILOXY]-N, N-DIETHYLETANAMINIUM) BUTANDIOATE WITH NEUROPROTECTIVE PROPERTIES*

**Semivelichenko E.D., 5th year student, Plisko G.A., 5th year student**
**Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Study of pharmacokinetic parameters (PK) – is a branch of pharmacology dedicated to determining the fate of substances administered to a living organism. In this thesis was shows pharmacokinetic parameters.

***Key words:*** pharmacokinetic, neuroprotection, linear hypothesis.

**REFERENCE**

1. Clinical pharmacology, Vol.4 V.G. Kukes, 2009.
2. Manual for conducting preclinical studies of drugs. Under the editorship of Mironov A.N., Bunatyan N.D. et al., M., publishing house «Grif and K», 2012.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ НА СИЛУ ХВАТА ПРИ КУРСОВОМ ВВЕДЕНИИ

**Поверяева М.А., студ. 2 курса, Дулепов А.Д., студ. 4 курса,**
**Радько С.В., ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии СПХФУ**
Руководитель: **Болотова В.Ц.,** к.ф.н., доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** stepan.radko@pharminnotech.com

В данной работе была проведена экспериментальная оценка влияния курсового введения этилметилгидроксипиридина сукцината и сукцинатсодержащего производного аминоэтанола (ФДЭС) на силу хвата лабораторных мышей. Было установлено, что этилметилгидроксипиридина сукцинат и ФДЭС достоверно повышают силу хвата в 1,49 и 1,41 раза соответственно относительно исходных показателей после четырех недель тренировок, превышая таковой в контрольной группе в 1,17 и 1,12 раза соответственно. Кроме того, препараты оказывают сопоставимый с нестероидными анаболиками (инозином в комбинации с калия оротатом) эффект.

***Ключевые слова:*** *этилметилгидроскипиридина сукцинат, производные амиоэтанола, физическая работоспособность, курсовое введение, сила хвата.*

Перед спортсменами, специализирующихся на силовых видах спорта (пауэрлифтинг, армлифтинг, тяжелая атлетика и армрестлинг) профессионально, стоит задача улучшить свои показатели. Для данных видов необходима способность реализовывать большие импульсы силы, а значит, организм должен противостоять утомлению при работе в максимальном режиме.

В основе деятельности организма лежат биохимические реакции, такие как катаболизм, который направлен на выделение энергии в процессе распада, и анаболизм, направленный на рост и обновление структур организма. Любой вид нагрузки сопровождается затратами энергии, который необходимо восполнить, организм спортсмена при интенсивных нагрузках не всегда успевает справиться с восстановлением, а значит, и в дальнейшем улучшение показателей будет происходить за более долгий промежуток времени. Поэтому, необходимо увеличить синтез белка, так как это позволит не только быстрее организму восстановить его дефицит, но и позволит в ходе тренировок задействовать большую силу.

Для этого становится необходимым поиск препаратов, которые при попадании в организм будут не только усиливать синтез белка, но и способствовать экономии энергии необходимой для их синтеза, а значит влиять на восстановление и развитие силовых показателей спортсмена в процессе тренировки.

### Экспериментальная часть

Исследования проводились на аутбредных мышах-самцах массой 22–24 г. Исследование выполняли в соответствии с Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», приказом Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», согласно утвержденному письменному протоколу. Животные были получены из питомника «Рапполово» (Ленинградская область), прошли необходимый карантин и содержались в стандартных условиях сертифицированного вивария на обычном пищевом рационе, со свободным доступом к воде.

Перед испытанием на физическую работоспособность мыши были разделены на 4 групп по 8 мышей в каждой для курсового введения. 1-я группа (контрольная) – получала 0,9% раствор NaCl в объеме 10 мл/кг за 30 минут до тренировки, 2-я группа (ФДЭС) в дозе 75 мг/кг за 30 минут до тренировки,

3-я группа калия оротат (оротовая кислота) и рибоксин (инозин) в дозе 50 мг/кг сразу после тренировки, 4-я группа этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол) в дозе 125 мг/кг за 30 минут до тренировки.

За 3–4 часа до введения препаратов, животным ограничивали доступ к пище, но оставляли открытый доступ к воде. Введения осуществлялись перорально через зонд.

Рандомизация животных производилась путем измерения силы хвата передних конечностей с помощью динанометра (Bioseb grip strength meter, model: BIO-GS3, Франция).

Выполнение тренировок проводилось путем «негативных повторений» для передних лап с помощью проволоки динамометра. Тренировка состояла из трех подходов, перерыв между которыми составлял 1 минуту. Животному давали ухватиться лапами за проволоку, с возможностью подтянуть себя к ней по инерции, после этого осторожно оттягивали обратно до полного выпрямления лап (при этом животное не должно было их отрывать от проволоки). Каждый подход осуществлялся до момента, пока экспериментатор не чувствовал отсутствие силы у животного притянуть себя к проволоке [1]. Тренировки осуществлялись в течение 4 недель, 3 раза в неделю, 1 раз в день. В конце эксперимента был проведен итоговый тест (аналогичный исходному).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При обработке результатов, полученных в ходе эксперимента, удалось установить, что влияние исследуемого препарата приводит к увеличению силы хвата при курсовом введении (табл. 1).

**Таблица 1**

**СИЛА ХВАТА У МЫШЕЙ ПРИ КУРСОВОМ ВВЕДЕНИИ ПРЕПАРАТА С ТРЕНИРОВОЧНЫМ РЕЖИМОМ**

| Группа | Сила хвата, ньютоны (Н) | |
|---|---|---|
| | исходно | после тренировок |
| Контроль | 28,50±1,72 | 35,87±1,08[2] |
| ФДЭС | 28,58±1,15 | 40,25±1,12[1,2] |
| Оротовая кислота+Инозин | 29,45±1,28 | 40,00±1,27[2] |
| Этилметилгидроксипиридина сукцинат | 28,41±1,42 | 42,21±0,99[1,2,3] |

Примечание: 1 – достоверные различия ($p < 0,05$) относительно контрольной группы; 2 – достоверные различия ($p < 0,05$) относительно исходного показателя; 3 – достоверные различия ($p < 0,05$) относительно группы препарата сравнения.

В итоге после 4 недель тренировок сила хвата в контрольной группе увеличилась в 1,26 раза по сравнению с исходным показателем ($p < 0,05$). В группе, которой вводился этилметилгидроксипиридина сукцинат, сила хвата возросла в 1,49 раза по сравнению с исходным показателем и в 1,18 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), а также в 1,05 раза показал результат лучше, чем препарат сравнения (калия оротат + инозин).

В группе (ФДЭС) также наблюдалось увеличение силы хвата в 1,41 раза по сравнению с исходными данными и в 1,12 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

В группе, которая получала оротовую кислоту + инозин, наблюдалось увеличение силы хвата в 1,35 и 1,11 раза относительно исходного показателя и показателя контрольной группы соотвественно ($p < 0,05$).

## Выводы

1. Этилметилгидроксипиридина сукцинат увеличивает силу хвата в 1,49 раза при курсовом введении на фоне тренировочных нагрузок.

2. Новое производное аминоэтанола – ФДЭС повышает силу хвата в 1,41 раза при курсовом введении на фоне тренировочных нагрузок.

3. Эффект исследуемых сукцинатсодержащих препаратов сопоставим с таковым в группе препаратов сравнения.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Радько С.В., Краснова М.В., Оковитый С.В. Модель силовых нагрузок у мышей, Биомедицина № 1, 2017, С. 24–27.

**SUMMARY**

***EVALUATION OF TNE EFFECT OF SUCCINATE-CONTAINING PREPARATE ON THE STRENGHT OF THE GRASP AT COURSE INTRODACTION***

**Poveryaeva M.A., 2nd year student, Dulepov A.D., 4th year student**
**Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

In this work, an experimental evaluation of the effect of the course administration of ethylmethylhydroxypyridine succinate and succinate-containing aminoethanol derivative (FDES) on the strength of the grasp of laboratory mice was made. It was found that ethylmethylhydroxypyridine succinate and FDES significantly increase the grip strength in 1.49 and 1.41 times, respectively, relative to baseline after four weeks of training, exceeding that in the control group by 1.17 and 1.12 times, respectively. In addition, the drugs have comparable to non-steroidal anabolics (inosine in combination with potassium orotate) effect.

***Key words:*** ethylmethylhydroxypyridine sukcinate, physical efficiency, grip strength.

**REFERENCES**

1. Radko S.V., Krasnova M.V., Okovityy S.V. Model of power loads in mice, Biomedicine № 1, 2017, P. 24–27.

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СОРБЕНТОВ ПРИ ОЧИСТКЕ ПАРАЦЕТАМОЛА

**Савкина А.И., студ. 4 курса, Юсупов Р.Д., маг. 1 курса**
Руководитель: **Фридман И.А.,** доктор технических наук, профессор
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** savkina.anna.igorevna@gmail.com

Рассмотрена эффективность различных сорбентов, используемых на стадии перекристаллизации для получения фармакопейного парацетамола.

***Ключевые слова:*** *сорбция, эффективность сорбентов, очистка парацетамола.*

Парацетамол – широко распространенный анальгетик и антипиретик, обладающий жаропонижающими свойствами и относящийся к группе анилидов. Проявляет слабо выраженный противовоспалительный эффект.

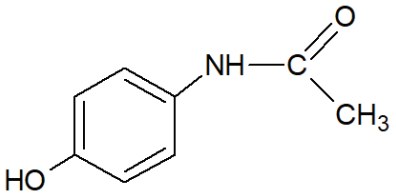



**Рис. 1.** Структурная формула парацетамола

Очистка парацетамола методом перекристаллизации является ключевой стадией получения фармакопейного парацетамола. В большинстве случаев на стадии перекристаллизации используются различные сорбенты. Их основная роль заключается в адсорбции примесей.

Основными примесями парацетамола являются продукты окисления *п*-аминофенола, которые образуются на стадии ацетилирования *п*-аминофенола.

## Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования были выбраны три сорбента: активированный уголь марки Б, силикагель L 40/100 и окись алюминий окись L 40/250.

Для сравнения эффективности сорбентов в качестве модели использовались продукты окисления *п*-аминофенола в воде.

Эксперимент проводился следующим образом. В круглодонную колбу, снабженную мешалкой и обратным холодильником, помещают 1 г *п*-аминофенола и 100 мл дистиллированной воды. Полученную смесь при перемешивании нагревают до кипения и выдерживают 15 минут. По окончании выдержки раствор охлаждают до 20°С и фильтруют от осадка. В три стеклянных стакана помещают по 0,1 г сорбента и 25 мл полученного фильтрата и выдерживают при перемешивании магнитной мешалкой 30 минут. Оставшийся фильтрат используют для снятия спектра исходного раствора. После выдержки все растворы фильтруются от сорбента, а также производится фильтрация исходного раствора от образовавшихся продуктов окисления, которые выпали в осадок.

На спектрофотометре снимают спектры поглощения четырех растворов относительно воды в диапазоне длин волн (400…1000) нм.

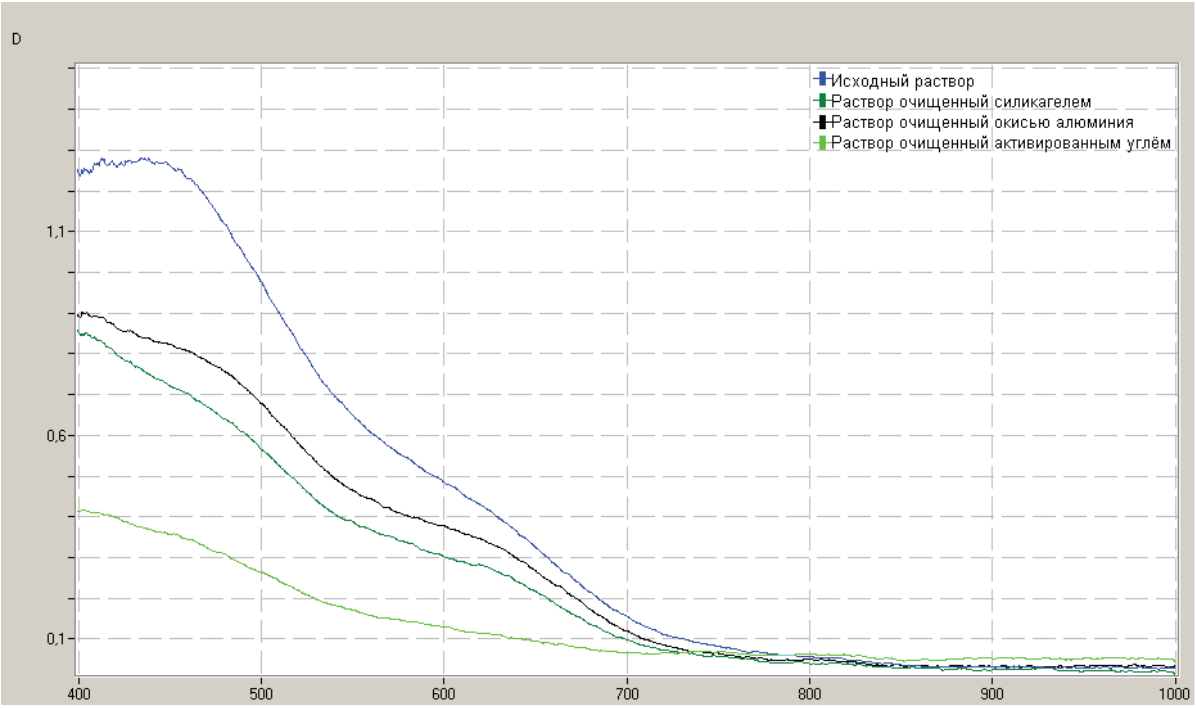



**Рис. 2.** Спектры поглощения продуктов окисления *п*-аминофенола

Из полученных спектров видно, что наиболее эффективно сорбирует продукты окисления *п*-аминофенола активированный уголь. Поэтому при очистке парацетамола целесообразно использовать активированный уголь.

## Выводы

Проведен эксперимент моделирования процесса окисления *п*-аминофенола, с последующей его очисткой сорбентами. По результатам снятых спектров определено, что активированный уголь более эффективно удаляет продукты окисления *п*-аминофенола, чем силикагель и окись алюминия.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Государственная Фармакопея Российской Федерации. – XII Издание. – в 2-х частях. – М.: Медицина, 2010.

2. Беляев А.П. Физическая и коллоидная химия: учебник/А.П. Беляев. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2008. – 704 с.

3. Иозеп А.А.Химическая технология фармацевтических субстанций: Учебное пособие. / Иозеп А.А., Пассет Б.В., Самаренко В.Я., Щенникова О.Б. – СПб.: Издательство «Лань», 2016. – 384 с. – (Учебники для вузов. Специальная литература).

**SUMMARY**

***EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF SORBENTS IN THE PURIFICATION OF PARACETAMOL***

**Savkina A.I., 4th year student, Yusupov R.D., 1th year mag.**
**Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The efficiency of various sorbents used in the stage of recrystallization for obtaining pharmacopeia paracetamol is considered.

***Key words*:** sorption, sorbent efficiency, purification of paracetamol.

**REFERENCES**

1. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. – XII Izdanie. – in 2 parts. – M.: Medicine, 2010.

2. Belyaev A.P. Physical and colloid chemistry: textbook / AP. Belyaev. – Moscow: GEOTAR – Media, 2008. – 704 p.

3. Iozep A.A. Chemical Technology of Pharmaceutical Substances: Textbook. / Iosep A.A., Passet B.V., Samarenko V.Ya., Schennikova O.B., – SPb .: Publishing House «Lan», 2016. – 384 p. – (Textbooks for universities, special literature).

## СИНТЕЗ НОВЫХ 2-(1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ИЛ)-ДИГЕКСАНОВЫХ КИСЛОТ ОБЛАДАЮЩИХ АНАЛЬГЕЗИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ

**Сафаров Э.Ф., студ. 4 курса ФПТЛ**
Руководитель: **Алексеева Л.Н.,** ассистент, **Лалаев Б.Ю.,** к.х.н., доцент, **Яковлев И.П.,** д.х.н., проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** bloddysoul@gmail.com

Разработан новый способ получения и изучена анальгезирующая активность продуктов взаимодействия 2,5-замещенных-4-гидрокси-6*H*-1,3-оксазин-6-онов с 2,3-дигидразинилхиноксалином.

***Ключевые слова:*** *1,2,4-триазол, 1,3-оксазин-6-он, анальгезирующая активность, хиноксалин, острая токсичность.*

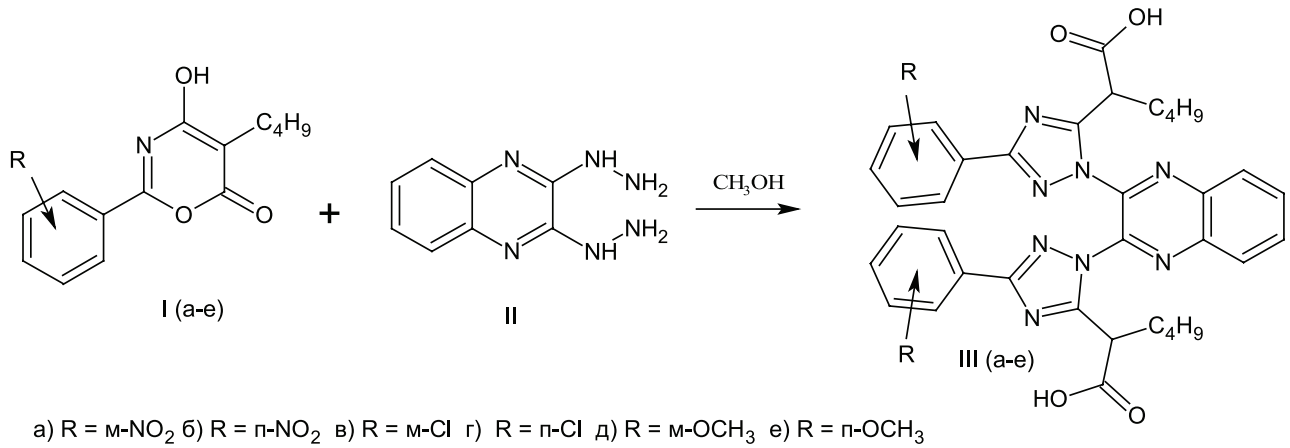
Неотъемлемой частью фармацевтической отрасли является разработка новых лекарственных средств с более выраженным терапевтическим действием и меньшей степенью проявления побочных эффектов, чем у препаратов, использующихся в настоящее время.

Значительный интерес представляют производные 1,2,4-триазола, которые обладают широким спектром фармакологического действия. Известны следующие лекарственные препараты, в состав которых входит структура 1,2,4-триазола: флуконазол, рибавирин, вирамидин, тразадон, триазол и другие. Ранее нами были получены продукты взаимодействия 2,5-замещенных-4-гидрокси-6*H*-1,3-оксазин-6-онов с бензимидазол-2-илгидразином [3], бензтиазол-2-илгидразином [1, 4].

## Экспериментальная часть

Нами впервые были получены 2-(1,3-дизамещенных-1,2,4-триазол-5-ил)дигексановые кислоты III (а–е) взаимодействием 2,5-замещенных 4-гидрокси-6*H*-1,3-оксазин-6-онов I (а–е) с 2,3-дигидразинилхиноксалином II в соотношении 2:1. В плоскодонную колбу загружали 2,5-замещенный-4-гидрокси-6*H*-1,3-оксазин-6-он I (а–е) в среде абсолютного метанола, добавляли 2,3-дигидразинилхиноксалин II. Реакцию проводили без нагревания при постоянном перемешивании в течение 45–48 ч. Выход составил 65–70%.

**Схема 1**




а) R = м-$NO_2$ б) R = п-$NO_2$ в) R = м-Cl г) R = п-Cl д) R = м-$OCH_3$ е) R = п-$OCH_3$

Контроль за реакцией осуществляли методом ТСХ. Строение синтезированных веществ было доказано физико-химическими методами анализа: ЯМР $^{1}H$ и $^{13}C$.

Для 2-(1,3-дизамещенных-1,2,4-триазол-5-ил)дигексановых кислот III (а–е) была изучена острая токсичность (таблица 1) и анальгезирующая активность на модели генерации уксуснокислых «корчей» у мышей. Данные приведены в таблице 2.

**Таблица 1**

| Соединение: | п-NO2 (Iб) | м-NO2 (Iа) | п-Cl (Iг) | м-Cl (Iв) | п-OMe (Iе) | м-OMe (Iд) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $LD_{50}$ (мг/кг) | > 2000 | 1975 | 2000 | 2000 | 1950 | 1950 |

**Таблица 2**

| | 1/10 $LD_{50}$ | Число судорог, наблюдаемых в течение 20 мин | | % уменьшения судорог относительно контроля |
|---|---|---|---|---|
| | | Число | % | |
| *п*-$NO_2$ | 200 | 27.6 | 26.8 | 73.2 |
| *п*-Cl | 200 | 47.3 | 45.92 | 54.08 |
| *п*-OMe | 195 | 53.71 | 52.15 | 47.75 |
| *м*-$NO_2$ | 197,5 | 38.74 | 37.61 | 62.39 |
| *м*-Cl | 200 | 51.25 | 49.76 | 50.24 |
| *м*-OMe | 195 | 66.28 | 64.35 | 35.75 |
| Контроль | | 103 | 100 | – |
| Метамизол Na | 25 | 39.33 | 38.18 | 61.82 |

## Выводы

1. Был разработан метод получения новых 2-(1,3-дизамещенных-1,2,4-триазол-5-ил)дигексановых кислот, доказано их строение.

2. Установлено, что полученные соединения обладают низкой токсичностью и высокой анальгезирующей активностью.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Овсянникова Л.Н. Реакции 1,3-оксазин-6-онов с бензтиазол-2-илгидразином/ Л.Н. Овсянникова, А.Т. Фам, Б.Ю. Лалаев, Г.В. Ксенофонтова. // V юбилейная всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием «молодая фармация – потенциал будущего»: сборник материалов конференции. – СПб, изд-во СПХФА 20–21 апреля 2016 г. – С. 463–465.
2. Государственная Фармакопея РФ. XII издание. – М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2007 – С. 105–109.
3. Овсянникова Л.Н., Особенности реакций 2,5-замещенных-4-гидрокси-6*H*-1,3-оксазин-6-онов с бензимидазол-2-илгидразином / Л.Н. Овсянникова, Б.Ю. Лалаев, И.П. Яковлев, Т.Л. Семакова // Журнал органической химии. – 2016. – Т.52. – № 4. – С. 617–618.
4. Овсянникова Л.Н., Особенности реакций 1,3-оксазин-6-онов с 2-гидразинил-1,3-бензотиазолом / Л.Н. Овсянникова, Б.Ю. Лалаев, И.П. Яковлев, В.В Зайцев // Журнал органической химии. – 2017. – Т. 53. – № 5. – С. 787–788.

**SUMMARY**

***SYNTHESIS OF NEW 2- (1,3-SUBSTITUTED-1,2,4-TRIAZOL-5-IL) DIGEXANIC ACIDS WITH ANALGESISTIVE ACTIVITY***

**Safarov E.F., 4th year student**
**Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

A new method of preparation has been developed and has been studied the analgesic activity of the products of the reaction of 2,5-substituted-4-hydroxy-6H-1,3-oxazin-6-ones with 2,3-dihydrazinylquinoxaline.

***Key words:*** 1,2,4-triazole, 1,3-oxazin-6-one, analgesic activity, quinoxaline, acute toxicity.

**REFERENCES**

1. Ovsyannikova L.N. Properties of the reaction 2,5-substituted-4-hydroxy-6H-1,3-oxazin-6-ones with benzothiazol-2-hydrazine. / L.N. Ovsyannikova, A.T. Fam, B.J. Lalaev, G.V. Xenophontova // V Jubilee Scientific Conference of students and graduate students with international participation «Young Pharmacy – the potential of the future»: conference proceedings. – St. Petersburg, SPCPA April 20–21 2016. pp. 463–465.
2. State Pharmacopoeiaof the Russian Federation XII-M. Science Center of Expertise of medical applications, 2007. – PP. 105–109.
3. Ovsyannikova L.N, Peculiarities of the reactions of 2,5-substituted-4-hydroxy-6*H*-1,3-oxazin-6-ones with benzimidazole-2-ylhydrazine. Ovsyannikova, B.J. Lalaev, I.P. Yakovlev, T.L. Semakova // Journal of Organic Chemistry. – 2016. – Vol.52. – No. 4. – pp. 617–618.
4. Ovsyannikova L.N., Peculiarities of the reactions of 1,3-oxazin-6-ones with 2-hydrazinyl-1,3-benzothiazole. Ovsyannikova, B.Yu. Lalaev, I.P. Yakovlev, V.V. Zaitsev // Journal of Organic Chemistry. – 2017. – Vol. 53. – No. 5. – pp. 787–788.

## СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГИДРОГАЛОГЕНИДОВ АМИДРАЗОНОВ

**Сенина А.С., асп. 4 года обучения**
Руководитель: **Москвин А.В.,** докт. хим. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** anna.senina@pharminnotech.com

С помощью компьютерных программ: PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), PASS Targets и AutoDock Vina был произведен прогноз биологической активности производных амидразонов.

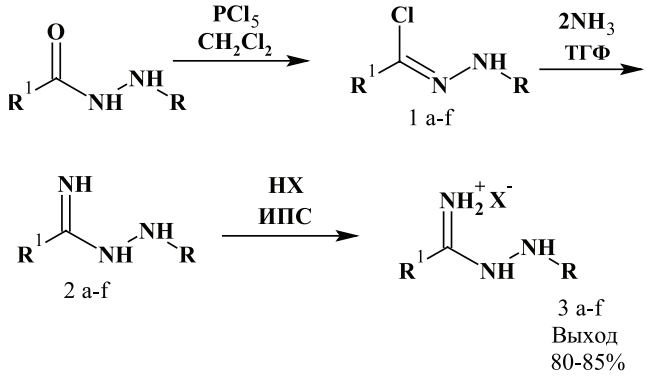
Осуществлен синтез ряда N-замещенных амидразонов и изучена противомикробная активность полученных соединений *in vitro* в отношении *Staphylococcus aureus, Bacillus cereus, Escherichia coli* и грибов *Candida albicans* и *Aspergillus brasiliensis*.

Установлено, что гидрохлорид N'-(4-нитрофенил)бензолкарбоксимидогидразид 3c проявляет выраженную противостафилококковую активность, гидрохлорид 4-нитро-N'-фенилбензолкарбоксимидогидразида 3b эффективен в отношении грибов *C. albicans* и *A. brasiliensis*. Антимикробная активность производных амидразонов зависела от характера вводимого заместителя.

Определена острая токсичность ($LD_{50}$) полученных соединений и показано, что синтезированные производные N-замещенных амидразонов по классификации Hodge и Sterner относятся к малотоксичным соединениям. Среди полученных производных амидразонов, обладающие противомикробной активностью и низкой токсичностью, было отобрано наиболее перспективное соединение гидрохлорид 4-нитро-N'-фенилбензолкарбоксимидогидразид (3b), для дальнейшего изучения противовоспалительного и анальгезирующего действия.

***Ключевые слова:*** *противомикробная активность, острая токсичность, PASS, PASS Targets, AutoDock Vina, N-замещенные амидразоны.*

Нами был синтезирован ряд производных амидразонов согласно схеме превращений, представленной на рисунке. В качестве исходных соединений были использованы гидразоноилхлориды 1a-f, как наиболее доступные соединения из соответствующих гидразидов. Амидразоны были получены в виде гидрогалогенидов 3a-f путем аминирования гидразоноилхлоридов 1a-f.




| | R | $R^1$ | X |
|---|---|---|---|
| **a** | Ph | Ph | Cl |
| **b** | Ph | 4-$NO_2C_6H_4$ | Cl |
| **b'** | Ph | 4-$NO_2C_6H_4$ | Br |
| **c** | 4-$NO_2C_6H_4$ | Ph | Cl |
| **c'** | 4-$NO_2C_6H_4$ | Ph | Br |
| **d** | Ph | 4-$MeOC_6H_4$ | Cl |
| **e** | Ph | 2,4-$Cl_2C_6H_3$ | Cl |
| **f** | Ph | 4- $MeC_6H_4$ | Cl |

**Рис.** Схема синтеза производных амидразонов

Полученные соли амидразонов 3a–f представляют собой твердые кристаллические вещества желтого или оранжевого цвета, хорошо растворимые в воде. Выходы продуктов составили 80–85% [1].

Состав, строение и индивидуальность полученных соединений установлена с помощью физико-химических методов анализа (спектрометрия $^{1}H$,$^{13}C$-ЯМР, ИК, УФ спектроскопия, ТСХ и масс-спектрометрия).

Предварительно был составлен компьютерный прогноз возможных видов биологической активности производных амидразонов с помощью специализированных компьютерных программ: PASS, PASS – PASS-Targets и AutoDock Vina [2, 3].

При экспериментальном исследовании антимикробного действия гидрогалогенидов амидразонов 3a–f на бактерии *E. coli* и *Bac. cereus* было установлено, что все исследуемые соединения оказались фактически неактивными в отношении данных тест-культур [2].

Соединения 3c и 3c' обладали выраженным противостафилококковым действием, а соединения 3a и 3b – противокандидозным действием (таблица).

Наибольшей антистафилококковой активностью обладали гидрохлорид 3c и гидробромид 3c', содержащие нитрогруппу в *пара*-положении фенилгидразинового фрагмента. Соединения оказывали бактерицидное действие при МИКц 4 и 8 мкг/мл.

В качестве препарата сравнения был выбран бактерицидный препарат нифуроксазид, который обладает структурным сходством с амидразонами.

Минимальные ингибирующие концентрации соединений 3c и 3c' были в 2–4 раза ниже, чем у препарата сравнения.

При изучении фунгицидной активности полученных соединений, выраженным противогрибковым действием в отношении *C. albicans* обладали: соединение 3a (МИКст 8 мкг/мл, МИКц 16 мкг/мл) и соединения с сильным электроноакцепторным заместителем (нитро-группа) в *napa*-положении одного из арильных фрагментов – соединения 3b (МИКст 4 мкг/мл, МИКц 8 мкг/мл) и 3b' (МИКст 16 мкг/мл, МИКц 32.5 мкг/мл).

Фунгицидные концентрации соединений 3a и 3b при действии на *C. albicans* были ниже, чем у препарата сравнения флуконазола (МИКц 32 мкг/мл).

Значительное влияние на противомикробную активность оказывал характер заместителя бензольном кольце ацильного фрагмента. При замене электроноакцепторного заместителя (нитро-группа или хлор) электронодонорным (метил, метокси-группа) бактерицидная активность значительно понижалась (МИКц 125 мкг/мл).

**Таблица**

**ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ГИДРОГАЛОГЕНИДОВ АМИДРАЗОНОВ 3A–F**

| Соединение | Тест-культуры | Концентрация (мкг/мл) | |
|---|---|---|---|
| | | МИКст | МИКц |
| 3a | *St. aureus* | – | 16 |
| | *C. albicans* | 8 | 16 |
| | *A. brasiliensis* | – | 125 |
| 3b | *St. aureus* | – | 16 |
| | *C.albicans* | 4 | 8 |
| | *A. brasiliensis* | – | 16 |
| 3b' | *St. aureus* | – | 16 |
| | *C. albicans* | 16 | 32.5 |
| | *A. brasiliensis* | – | 62.5 |
| 3c | *St. aureus* | – | 4 |
| | *C.albicans* | – | 250 |
| 3c' | *St. aureus* | – | 8 |
| | *C.albicans* | – | 250 |
| 3d | *St. aureus* | – | 62.5 |
| | *C.albicans* | – | 62.5 |
| 3e | *St. aureus* | – | 125 |
| | *C.albicans* | – | 125 |
| 3f | *St. aureus* | – | 32.5 |
| | *C.albicans* | – | 32.5 |
| Флуконазол | *C.albicans* | – | 32.5 |
| Нифуроксазид | *St. aureus* | – | 16 |
| Вориконазол | *A. brasiliensis* | 32.5 | – |

Определение острой токсичности полученных соединений 3a–f проводили на белых нелинейных мышах-самцах, массой 20–25 г. Гидрохлориды *N*-арилбензкарбоксиимидогидразидов 3a–f вводили однократно, внутрибрюшинно и перорально в интервале доз от 100 до 2000 мг/кг в виде водного раствора. Выживаемость животных определяли, наблюдая за ними в течение 48 часов от момента введения исследуемого соединения. Острая токсичность $LD_{50}$ полученных соединений составила при внутрибрюшинном введении от 100 до 500 мг/кг, при пероральном введении – от 1000 до 2000 мг/кг. Соединения при внутри-

брюшинном и пероральном введении по классификации Ходжа и Стернера относятся к малотоксичным соединениям [4].

Противовоспалительную активность изучали двумя методами на скрининговой модели формалинового отека лапок у мышей и модели асептического воспаления («ватная гранулема»). Эксперимент проводили на мышах-самцах, массой 20–25 г. Противовоспалительный эффект, оценивали по уменьшению отека, выражали в процентах к контролю. При изучении противовоспалительной активности соединение 3b обладало выраженным действием, чем препарат сравнения ацеклофенак.

Анальгезирующую активность изучали с помощью метода отдергивания хвоста от теплового излучения (tail-flick). Метод основан на спинальном флексорном рефлексе в ответ на прогрессивно увеличивающееся воздействие теплового излучения на кожную поверхность. Исследования проводили на мышах массой от 20 до 25 г. Критерием анальгетического эффекта является достоверное увеличение латентного периода реакции после введения соединения 3b в концентрации 20 мг/кг [5]. В результате эксперимента было выявлено, что соединение 3b обладало более выраженным анальгетическим действием, чем препарат сравнения метамизол натрия.

**Выводы**

1. Установлено, что гидрогалогениды замещенных *N*'-арилбензолкарбоксимидогидразидов обладают противомикробным действием в отношении *St. aureus, C. Albicans* и *A. brasiliensis*.

2. Показано, что противомикробная активность гидрогалогенидов замещенных *N*'-арилбензолкарбоксимидогидразидов зависит от электронной природы заместителей в арильных фрагментах заместителя. Наличие электроноакцепторных заместителей в одном из бензольных колец повышает, а наличие электронодонорных заместителей – снижает антимикробную активность соединений.

3. Определена полулетальная доза ($LD_{50}$). В опытах на мышах определили токсичность производных амидразонов. Соединения относятся к 4 классу токсичности (малотоксичные) по классификации Ходжа и Стернера.

4. Гидрохлорид 4-нитро-*N*'-фенилбензолкарбоксимидогидразид обладает выраженной противовоспалительной активностью, сравнимой с препаратом сравнения ацеклофенак, также обладает выраженной анальгезирующей активностью, сравнимой с препаратом сравнения метамизол натрия (анальгин).

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Neilson, D. G. / Chemistry Departament, The University, Dundee, Angus, R. Roger. – Scotland, – 1969. – P. 151–170.

2. Senina A.S., A.A. Evdokimov, A.V. Moskvin, E.V. Fedorova. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of Amidrazone Derivatives // Journal of Advanced Chemical Sciences. Vol. 2, Issue 1. – 2016. – pp. 183–187.

3. Погодин, П.В. Компьютерный прогноз взаимодействия низкомолекулярных органических соединений с белками-мишенями / А.А. Лагунин, С.М. Иванов, В.И. Конова, Д.А. Филимонов, В.В. Поройков // Вестник РГМУ. – 2013. – № 4. – С. 69–74.

4. Сенина А. С. Противомикробная активность гидрогалогенидов амидразонов / С.В. Гурина, А.В. Москвин // Научно-практический журнал Фармация. – № 8. – 2017. – С. 40–44.

5. Сенина А.С. Биологическая активность гидрогалогенидов амидразонов / А.В. Москвин, С.В. Гурина, Е.Л. Авинирова // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2018. – № 1 (22). – С. 114–119.

**SUMMARY**

***SYNTHESIS, STRUCTURE AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF HYDROHALOGENATION OF AMIDRAZONES***

**Senina A.S., 4th year PhD student**
**Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

With the help of computer programs: PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), PASS Targets and AutoDock Vina the forecast of biological activity of derivatives of amidrazones was made.

Synthesis of a number of N-substituted amidrazones was carried out and antimicrobial activity of the obtained compounds in vitro against *Staphylococcus aureus, Bacillus cereus, Escherichia coli* and *Candida albicans* and *Aspergillus brasiliensis* was studied.

It is established that the hydrochloride of N'-(4-nitrophenyl)benzonorbornadiene 3c shows a pronounced anti-staphylococcal activity, hydrochloride 4-nitro-N'-phenylbenzimidazole 3b is effective against the fungi *C. albicans* and *A. brasiliensis*. Antimicrobial activity of amidrazone derivatives depended on the character of the administered substitute.

The acute toxicity ($LD_{50}$) of the compounds obtained was determined and it was shown that the synthesized derivatives of N-substituted amidrazones according to Hodge and Sterner classification belong to low-toxic compounds. Among the obtained derivative amidrazones having antimicrobial activity and low toxicity, were selected as the most promising compound is the hydrochloride of 4-nitro-N'-phenylbenzimidazol (3b), to further explore anti-inflammatory and analgesic actions.

***Key words:*** antimicrobial activity, acute toxicity, PASS, PASS Targets, AutoDock Vina, N-substituted amidrazones.

**REFERENCES**

1. Neilson, D. G. / Chemistry Departament, The University, Dundee, Angus, R. Roger. – Scotland, – 1969. – P. 151–170.

2. Senina A.S., A.A. Evdokimov, A.V. Moskvin, E.V. Fedorova Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of Amidrazone Derivatives // Journal of Advanced Chemical Sciences. Vol. 2, Issue 1. – 2016. – pp. 183–187.

3. Pogodin, P. V. Computer prediction of low molecular organic compounds interaction with protein targets / A. A. Lagunin, S. M. Ivanov, V. I. Konov, D. A. Filimonov, V. V. Poroikov // Bulletin of RGMU. – 2013. – No. 4. – C. 69–74.

4. Senina, A. S. Antimicrobial activity of hydrogen halides of amidrazones / S. V. Gurina, A.V. Moskvin // Scientific journal of pharmacy. – No. 8. – 2017. – P. 40–44.

5. Senina, A. S. Biological activity of hydrogen halides of amidrazones / A. V. Moskvin, S. V. Gurina, E. L. Avenirova // Development and registration of medicines . – 2018. № 1 (22) – P. 114–119.

## ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЭКСТРАКТА АСТРАГАЛА ЛИСЬЕГО НА ПОКАЗАТЕЛИ СТРЕСС-РЕАКЦИИ

**Сергалиева М.У., старший преподаватель**

Руководитель: **Самотруева М.А.,** докт. мед. наук

ФГБОУ ВО «Астраханский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, Российская Федерация

***E-mail:*** charlina_astr@mail.ru

Проведено исследование на белых нелинейных крысах-самцах по изучению влияния экстракта Астрагала лисьего (Astragalus vulpinus Willd.) на показатели «стрессорной триады» в условиях иммунного стресса. Установлено, что экстракт травы Астрагала лисьего в условиях иммунного стресса проявляет антистрессорное действие.

***Ключевые слова:*** *иммунный стресс, экстракт Астрагала лисьего, эозинофилы, надпочечники, слизистая желудка*.

На сегодняшний день проблема стресса продолжает оставаться актуальным и фундаментальным направлением. Большое количество научных трудов по изучению данной проблемы подтверждает это. Неуклонный рост социальных, экономических, экологических, технологических и других изменений нашей жизни – все эти факторы вызывают интерес к проблеме стресса [1, 3].

Многочисленными исследованиями показано, что стресс-реакция вызывает различные изменения функций систем организма (нервной, иммунной, эндокринной и др.). Разнообразные стресс-факторы мо-

гут как угнетать, так и приводить к выраженной активации иммунитета. Так или иначе, в иммунной системе происходит дисбаланс, который может стать причиной развития различных заболеваний [2].

Рассматривая вышеупомянутое, одним из актуальных направлений современной медицины является поиск эффективных стресспротекторов. Средства растительного происхождения могут сыграть важную роль в решении данной проблемы. Исследовательский интерес представляют растения рода Астрагал [4, 5].

Целью настоящей работы явилось изучение влияния экстракта Астрагала лисьего (*Astragalus vulpinus Willd.*) на показатели «стрессорной триады» в условиях липополисахарид-индуцированного иммунного стресса.

## Экспериментальная часть

Исследование выполнено на белых нелинейных крысах-самцах (6–8 мес) возраста, содержащихся в стандартных условиях вивария. Животные были разделены на следующие группы (n=10): контрольную группу № 1 представляли интактные животные; контрольную группу № 2 – крысы с иммунным стрессом; опытную – животные, которым вводили внутрижелудочно экстракт Астрагала лисьего (14 дней) в дозе 50 мг/кг на фоне применения липополисахарида (ЛПС). Иммунный стресс моделировали путем введения ЛПС *Salmonella typhi* в дозе 100 мкг/кг, однократно, внутрибрюшинно.

Статистическую обработку результатов эксперимента проводили с помощью программ Microsoft Office Excel 2007, BIOSTAT 2008 Professional 5.8.4.3. с применением t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони.

В условиях воздействия липополисахарида, вызывающего иммунный стресс у животных, наблюдалось развитие «стрессорной триады»: увеличение массы надпочечников на 53 %, снижение количества эозинофилов в крови – на 53 %, повышение степени выраженности изъязвлений слизистой оболочки желудка – на 70 % по сравнению контрольными крысами (таблица).

**Таблица**

**ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА АСТРАГАЛА ЛИСЬЕГО НА ВЫРАЖЕННОСТЬ «СТРЕССОРНОЙ ТРИАДЫ» У ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ ИММУННОГО СТРЕССА**

| Экспериментальные группы (n=10) | Относительный коэффициент массы надпочечников, мг/100 г веса животного (M ± m) | Относительное число эозинофилов в периферической крови по показателям лейкоцитарной формулы, (M ± m, %) | Степень язвенного поражения слизистой оболочки желудка (M ± m) |
|---|---|---|---|
| Контроль | 10,1 ± 0,9 | 10,7 ± 0,6 | 0,7 ± 0,1 |
| Иммунный стресс | 15,5 ± 2,0* | 5,0 ± 0,4*** | 1,2 ± 0,2* |
| Иммунный стресс + экстракт Астрагала (50 мг/кг) | 10,4 ± 1,1# | 8,5 ± 1,1# | 0,6 ± 0,1# |

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – относительно стрессированных животных.

Введение экстракта травы Астрагала лисьего на фоне иммунного стресса привело к снижению проявлений стресс-реакции: уменьшение массы надпочечников на 33 %, степени эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки желудка – на 50 % и увеличение уровня эозинофилов в крови – на 70 % относительно стрессированных особей (таблица).

## Выводы

Таким образом, установлено, что экстракт травы Астрагала лисьего в условиях иммунного стресса проявляет антистрессорный эффект, способствуя нивелированию показателей «стрессорной» триады.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Медведева, Н.И. Современная социальная среда как фактор и источник информационного стресса / Н.И. Медведева // Вестник Северо-Кавказского федерального университета. – 2015. – № 2(47). – С. 235–239.

2. Самотруева, М.А. Нейроиммуноэндокринология: современные представления о молекулярных механизмах / М.А. Самотруева, А.Л. Ясенявская, А.А. Цибизова, О.А. Башкина, Х.М. Галимзянов, И.Н. Тюренков // Иммунология. – 2017. – Т. 38, № 1. – С. 49–59.

3. Самотруева, М.А. Информационный стресс: причины, экспериментальные модели, влияние на организм / М.А. Самотруева, М.У. Сергалиева, А.Л. Ясенявская, М.В. Мажитова, Д.Л. Теплый, Б.И. Кантемирова // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, № 4. – С. 25–30.

4. Сергалиева, М.У. Биологическая активность экстрактов растений рода Astragalus / М.У. Сергалиева, М.В. Мажитова, М.А. Самотруева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5, http://www.science-education.ru/128-21809.

5. Сергалиева, М.У. Растения рода Астрагал: перспективы применения в фармации / М.У. Сергалиева, М.В. Мажитова, М.А. Самотруева // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – № 2. – С. 17–31.

**SUMMARY**

***STUDYING OF THE INFLUENCE OF THE EXTRACT OF ASTRAGALUS VULPINUS WILLD ON STRESS-REACTION INDICATORS***

**Sergaliyeva M.U., senior teacher**
**Astrakhan State Medical University;**
**121, Bakinskaya St, Astrakhan, 414000, Russian Federation**

The research on white nonlinear rats males on studying of influence of Astragalus vulpinus Willd is conducted (Astragalus vulpinus Willd.) on indicators of «stress triad» in the conditions of an immune stress. It is established that extract of a grass of Astragalus vulpinus Willd in the conditions of an immune stress shows antistressorny action.

***Key words:*** immune stress, extract Astragalus vulpinus Willd, eosinophils, adrenal glands, gastric mucosa.

**REFERENCES**

1. Medvedeva N.I. Sovremennaya sotsial'naya sreda kak faktor i istochnik informatsionnogo stressa [Contemporary social environment as a factor and a source of information stress]. Bulletin of the North Caucasus Federal University, 2015, no. 2(47), pp. 235–239.

Samotrueva M.A., Yasenyavskaya A.L., Tsibizova A.A., Bashkina O.A., Galimzyanov Kh.M., Tyurenkov I.N. Neyroimmunoendokrinologiya: sovremennye predstavleniya o molekulyarnykh mekhanizmakh [Neuroimmunoendocrinology: modern ideas of molecular mechanisms]. Immunology, 2017, vol. 38, no. 1, pp. 49–59.

Samotrueva M.A., Sergalieva M.U., Yasenyavskaya A.L., Mazhitova M.V., Teplyy D.L., Kantemirova B.I. Informatsionnyy stress: prichiny, eksperimental'nye modeli, vliyanie na organizm [Information stress: causes, experimental models, influence on organism]. Astrakhan medical journal, 2015, vol. 10, no. 4, pp. 25–31.

Sergalieva M.U., Mazhitova M.V., Samotrueva M.A. Biological activity of extracts of plants of the genus Astragalus [Biological activity of extracts of plants of the sort Astragalus]. Modern problems of science and education, 2015, no. 5. http://www.science-education.ru/128-21809.

Sergalieva M.U., Mazhitova M.V., Samotrueva M.A. Rastenija roda Astragal: perspektivy primenenija v farmacii [Plants of the genus Astragalus: prospects for application in pharmacy] Astrakhan medical journal, 2015, no 2, pp. 17–31.

# ПОЛУЧЕНИЕ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА КАРБОКСИЭТИЛАЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ

**Сидорова М.В., магистрант 2 года обучения, Тарадейко Т.И., асп. 4 года обучения**
Руководитель: **Иозеп А.А.,** д.фарм.н., профессор
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail:*** Sidorova_masha23@mail.ru

Синтезированы этиловые эфиры карбоксиэтилальгиновой кислоты, исследовано влияние концентрации соляной кислоты на степень этерификации и выход целевого продукта.

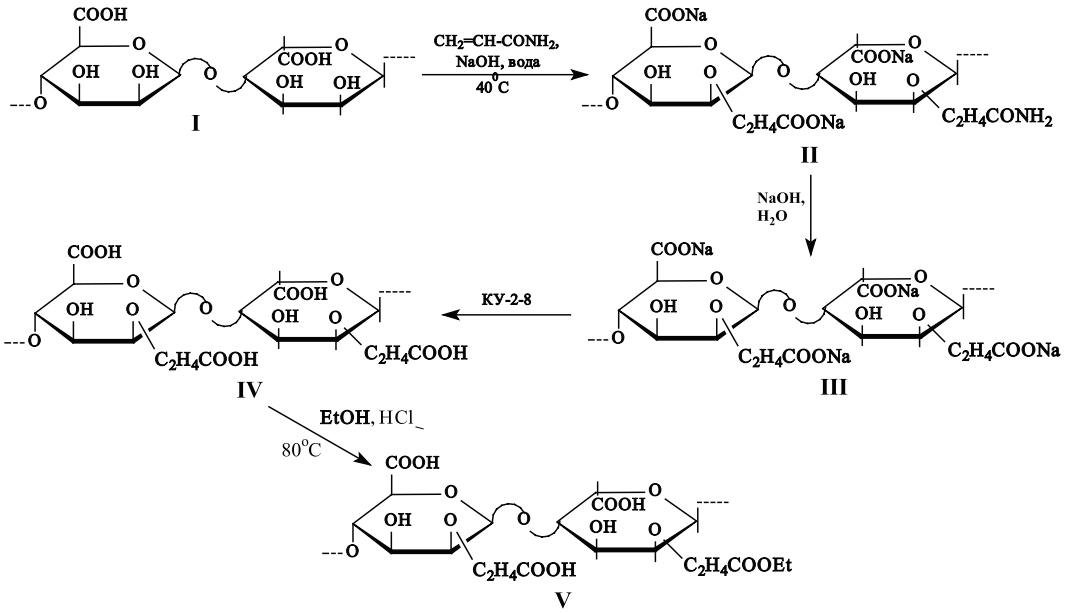
***Ключевые слова:*** *альгиновая кислота, карбоксиэтилальгиновая кислота, этиловый эфир карбоксиэтилальгиновой кислоты.*

Благодаря своим ценным свойствам и широкой доступности альгиновая кислота представляет большой интерес при конструировании полимерных лекарств. Однако малая растворимость Н-формы полисахарида в воде затрудняет синтез и изучение его производных. Не смотря на меньшую реакционную способность сложных эфиров карбоновых кислот, чем самих кислот, они не образуют соли с основаниями и являются удобными ацилирующими агентами в реакциях с N-нуклеофилами. Показано, что сложные эфиры полисахаридкарбоновых кислот так же являются удобными ацилирующими агентами в реакциях с аминами гидразидами, ферментами и некоторыми антибиотиками [1]. Особенно удобны в таких случаях эфиры карбоксиметилполисахаридов (в том числе и карбоксиметилальгиновой кислоты), которые получаются в условиях автокатализа [2, 3].

Карбокиэтилальгиновая кислота мало изучена, а ее сложные эфиры в литературе не описаны, поэтому их исследование актуально, имеет теоретическое и практическое значение. В связи с этим, целью нашей работы был синтез и анализ этилового эфира карбоксиэтилальгиновой кислоты.

## Экспериментальная часть

Получение этилового эфира карбоксиэтилальгиновой кислоты осуществляли по следующей схеме:




Альгиновую кислоту (I) алкилировали избытком акриламида в водном растворе NaOH по ранее разработанной методике [4].

Синтезированный амид (II) характеризовали по степени аминокарбонилэтилирования $C_{акэ}$ (число амидных групп, приходящихся на монозвено полисахарида), степени карбоксиэтилирования $C_{кэ}$ (число

карбоксиэтильных групп, приходящихся на монозвено полисахарида), а также определяли общую степень замещения $C_{общ} = C_{акэ} + C_{кэ}$.

Амид КЭАК (II) гидролизовали 1,0 н. раствором щелочи в течение суток при комнатной температуре (17–20°С). Реакционную массу подкисляли уксусной кислотой до pH = 8 и целевой продукт (III, в дальнейшем КЭАК-Na) осаждали этанолом, фильтровали и сушили в вакууме.

Карбоксиэтилальгиновую кислоту (IV, в дальнейшем КЭАК) получали из ее натриевой соли с помощью ионообменной хроматографии. Через колонку с катионитом КУ-2-8 в Н-форме пропускали раствор КЭАК-Na и промывали смолу избытком дистиллированной воды. Полученные водные растворы концентрировали в вакууме досуха, остаток растирали и сушили в вакууме при 17–20°С.

Этиловый эфир кислоты (V, в дальнейшем эфир КЭАК) нагревали в избытке спирта при температуре кипения в присутствии соляной кислоты в течение 2 часов. По окончании выдержки спирт отгоняли под вакуумом, полученный продукт (V) отмывали от кислоты этанолом до pH = 5–6, растирали и сушили в вакууме.

В ИК спектрах полученных образцов эфира (V) увеличивается интенсивность полосы поглощения при 1745 см–1, соответствующей валентным колебаниям ν (C=O) карбоксильной группы и сложного эфира.

Количественный анализ полученных образцов осуществляли гидроксамовым методом. По результатам анализа рассчитывали степень замещения полученных образцов $C_з$ (число сложноэфирных групп, в расчете на мономерное звено полисахарида) и степень превращения карбоксильных групп $C_п$ (процент этерифицированных карбоксильных групп в образце)

**Таблица**

**ВЛИЯНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ СОЛЯНОЙ КИСЛОТЫ НА РЕЗУЛЬТАТЫ РЕАКЦИИ КАРБОКСИЭТИЛАЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ ($C_{кэ}$ = 0,71) С ЭТИЛОВЫМ СПИРТОМ (2 часа, 80°С)**

| Концентрация HCl, моль/л | Характеристика эфира КЭАК | | |
|---|---|---|---|
| | $C_з$, моль/моль | $C_п$, % | Выход, % |
| автокатализ | 0,043 | 6,1 | 91,5 |
| 0,01 | 0,19 | 26,8 | 61,5 |
| 0,025 | 0,35 | 49,3 | 39,5 |
| 0,05 | 0,62 | 87,3 | 25 |
| 0,075 | 0,7 | 98,6 | 18 |
| 0,1 | 0,86 | 121,1 | 14 |

Оказалось, что КЭАК, также, как и альгиновая кислота, в условиях автокатализа, практически не реагирует с этиловым спиртом ($C_п$ = 6%). Одним из способов увеличения выхода сложных эфиров в реакции карбоновых кислот со спиртами является использование кислотного катализатора. Действительно, при этерификации КЭАК 0,01 М раствором хлороводорода в этаноле степень этерификации достигает уже 26,8 %.

При дальнейшем повышении концентрации HCl в спирте с 0,01 до 0,075 М степень превращения карбоксильных групп увеличивается с 26,8 до 98,6%. При концентрации кислоты 0,1 М количество сложноэфирных групп достигает 0,86 моль/моль-звено полимера, что превышает количество карбоксиэтилных групп в исходном полисахариде. Это связано с тем, что в этих условиях в реакцию этерификации вступают не только введенные в альгиновую кислоту карбоксиэтильные фрагменты, но и уроновые кислоты.

Однако при повышении концентрации HCl в спирте уменьшается выход не растворимого в спирте продукта с 91,5% до 14%, что связано, во-первых, с повышением липофильности высокозамещенного полимера и увеличением его растворимости в этаноле, во-вторых, с частичной деполимеризацией альгиновой кислоты.

**Вывод**

Таким образом, карбоксиэтилальгиновая кислота образует этиловые эфиры только в условиях кислотного катализа. При этом, с увеличением концентрации HCl в спирте степень превращения карбоксильных

групп в сложноэфирные повышается, выход не растворимого в спирте продукта уменьшается, полисахарид частично растворяется в этаноле и деполимеризуется.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Пономаренко, М. Н. Синтез и исследование рибонуклеаза-полисахаридных препаратов/М. Н. Пономаренко, А. А. Иозеп, Б. В. Пассет//Ж. прикл. химии. – 1999. – Т 72. – № 5. – С. 823–827.

2. Черемушкин А.И., Этиловый эфир карбоксиметилальгиновой кислоты и его ацилирующая активность в реакциях с N-нуклеофилами/ А.И. Черемушкин, Т.И. Тарадейко, А.А. Иозеп// ЖОХ. – 2015. – Т 85. – № 6. – С.1012–1027.

3. Серебренникова, Е.С. Карбоксиметилальгиновая кислота и ее реакции со спиртами. / Е.С.Серебренникова, Е.О.Коломина, А.А.Иозеп // Бутлеровские сообщения. – 2012. – Т 30. – № 6. – С. 57–62.

4. Тарадейко Т.И. Алкилирование альгиновой кислоты акриламидом / Т.И. Тарадейко, Т.М. Седелкина, Т.А. Тарасова, А.А. Иозеп // ЖОХ. – 2016. – Т. 86. – № 6. – С. 1345–1349.

**SUMMARY**

***PREPARATION OF THE ETHYL ETHER OF CARBOXYETHYLALGINIC ACID***

**Sidorova M. V., master of science of the 2th year of studying,**
**Taradeyko T.I., post-graduate of the 4 year of studying**
**Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Ethyl esters of carboxyethyl alginic acid have been synthesized. The effect of the concentration of hydrochloric acid was investigated for the degree of esterification and the yield of the desired product.

***Keywords:*** alginic acid, carboxyethylalginic acid, ethyl ether of carboxyethylalginic acid.

**REFERENCES**

1. Ponomarenko, M.N. Synthesis and study of ribonuclease-polysaccharide preparations / M. N. Ponomarenko, A.A. Iozep, B.V. Passet // Zh. prikl. chemistry. – 1999. – T. 72. – № 5. – P. 823–827.

2. Cheremushkin, A.I. Ethyl ester of carboxymethyl alginic acid and its acylating activity in reactions with N-nucleophiles./ A.I. Cheremushkin, T.I. Taradeiko, A.A. Iozep //Russ. J. Gen. Chem. – 2015. – T. 85. – P. 1012–1027.

3. Serebrennikova, E.S. Carboxymethylalginic acid and its reaction with alcohols. / E.S. Serebrennikova, E.O. Kolomina, A.A. Iozep // Butlerov Communications – 2012. – T. 30. – № 6. – P. 57–62.

4. Taradeiko, T.I. Alkylation of alginic acid with acrylamide / T.I. Taradeiko, T.M. Sedelkina, T.A. Tarasova, A.A. Iozep // Russ. J. Gen. Chem. – 2016. – T. 86. – P. 1345–1349.

## РАЗРАБОТКА НОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПОЛУЧЕНИЯ ВИТАМИНА Е

**Сульман А.М., асп. 1 года обучения**
Руководитель: **Матвеева В.Г.,** докт. хим.наук, проф.
Тверской государственный технический университет,
170026, Тверь, набережная А. Никитина, д. 22, Российская Федерация

***E-mail:*** alexsulman@mail.ru

Селективность процессов окисления таких соединений 2,3,6-триметилфенола до 2,3,5-триметилгидрохинона (производство витамина Е), как правило, невысока, и возникают дополнительные стадии отделения и удаления побочных продуктов. Существующие производства биологически активных соединений требуют новых технологий. В процессе разработки новых эффективных каталитических систем все больший интерес вызывает создание биокатализаторов в том числе магнитоотделяемых.

***Ключевые слова:*** *окисление, пероксидаза, магнитоотделяемые биокатализаторы, полупродукт витамина Е.*

**Введение**

Одним из наиболее значимых каталитических процессов тонкого органического синтеза, служащим для получения синтетических биологически активных соединений, является реакция селективного окисления. Однако, разработка новых катализаторов невозможна без планомерного исследования кинетических закономерностей их поведения и механизмов протекания реакций с участием разрабатываемых катализаторов. Усилия исследователей, в настоящее время, направлены, главным образом, на повышение селективности и стабильности каталитических систем. В этой связи особенно актуальным является создание гетерогенных биокатализаторов, в том числе магнитноотделяемых [1]. Каталитически активные центры, сформированные на поверхности таких катализаторов, сочетают достоинства ферментативных (селективность, активность) и гетерогенных/магнитоотделяемых (легкость отделения и возможность модификации) катализаторов. В зависимости от характеристик фермента, носителя, модификатора можно варьировать каталитические свойства таких систем. Новые данные фундаментального и прикладного характера о кинетике и механизмах процесса окисления 2,3,6-триметилфенола позволят в дальнейшем создать эффективные и экологически чистые способы получения 2,3,5-триметлгидрохинона (полупродукта витамина Е), востребованного современной фармацевтической промышленностью. Необходимо повышать выход и селективность по основному продукту. А это в свою очередь требует создания новых катализаторов и усовершенствования технологических процессов. Стехиометрическое окисление является основным способом промышленного получения кислородсодержащих биологически активных соединений. Проблема состоит в использовании дорогих и токсичных окислителей, таких как оксиды марганца, хрома и свинца, перманганаты и бихроматы, азотная кислота, надкислоты и др., что неизбежно порождает вопрос об утилизации большого количества экологически вредных отходов. Кроме того, селективность стехиометрического окисления, как правило, невысока, и возникает проблема отделения и утилизации побочных продуктов [2-3]. Примером является некаталитическое (стехиометрическое) окисление 2,3,6-триметилфенола (ТМФ) такими реагентами, как диоксид марганца, перманганат и бихромат калия, или азотная кислота (рис.).

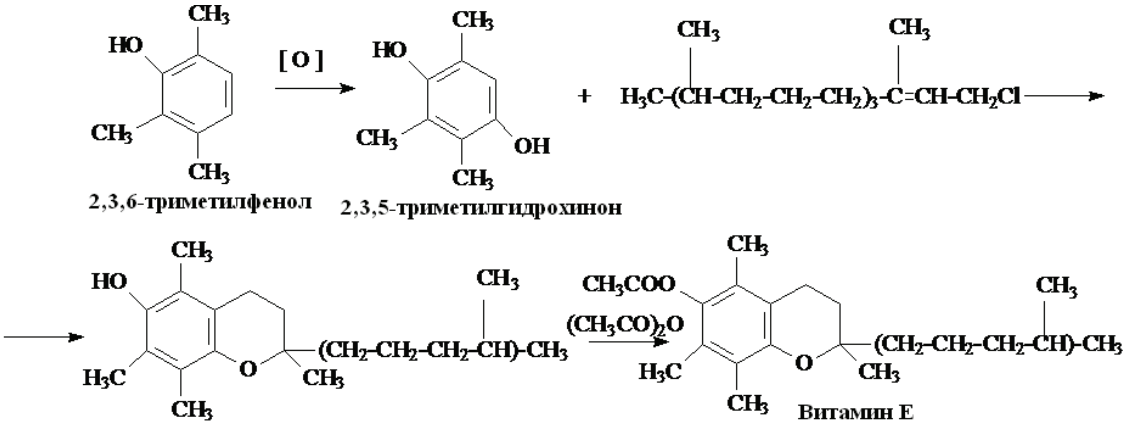



**Рис.** Схема окисления 2,3,6-триметилфенола до витамина Е

Продукт прямого окисления ТМФ – 2,3,5-триметилгидрохинон (ТМГХ) является ключевым интермедиатом в синтезе витамина Е. Поиску каталитических систем для селективного окисления в последние годы уделяется все большее внимание, как в России, так и за рубежом. Предложены различные каталитические системы (на основе меди, титана, кремния и их оксидов), но проведение прямого (одностадийного) каталитического окисления с получением ТГМХ остается нерешенной проблемой. В рамках научного исследования разработаны биокатализаторы на основе иммобилизованной пероксидазы, в том числе магнитоотделяемые, позволяющие изменить механизм процесса и проводить прямое окисление 2,3,6-три-

метилфенола до 2,3,5-триметилгидрохинона, исключая стадию образования промежуточного продукта 2,3,5-триметил-1,4-бензохинона [4].

**Вывод**

Для разработки новых технологий синтеза биологически активных соединений необходимо создание фундаментальных научных основ кинетических закономерностей, механизмов процессов окисления ароматических соединений с использованием новых биокаталитических, в том числе магнитоотделяемых систем.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Parimal P., Ramesh K., Subhamay B. Manufacture of gluconic acid: A review towards process intensification for green production. Chemical Engineering and Processing . 2016; 104: 160–171.

2. Mijs W.J. Organic Syntheses by Oxidation with Metal Compounds. Springer Science & Business Media. 2013; 908.

3. Urus S., Keles M., Serinda O. Catalytic Synthesis of 2-Methyl-1,4-Naphthoquinone (Vitamin K3) Over Silica-Supported Aminomethyl Phosphine-Ru(II), Pd(II), and Co(II) Complexes. Phosphorus, Sulfur, and Silicon. 2010; 185: 1416–1424.

4. Morawa Eblagon K., Pereira M. F. R., Figueiredo J. L. One-pot oxidation of cellobiose to gluconic acid. Unprecedented high selectivity on bifunctional gold catalysts over mesoporous carbon by integrated texture and surface chemistry optimization. Applied Catalysis, B: Environmental. 2016; 184: 381–396.

**Благодарность.** Работа была выполнена в рамках проекта РФФИ 18-08-00468.

**SUMMARY**

***DEVELOPMENT OF NEW TECHNOLOGIES FOR OBTAINING VITAMIN E***

**Sulman A.M., PhD student 1st year**
**Tver State Technical University;**
**22, Naberezhnaya A. Nikitina, Tver, 170026, Russian Federation**

The selectivity of oxidation processes of such 2,3,6-trimethylphenol compounds to 2,3,5-trimethylhydroquinone (production of vitamin E) is generally not high, and additional stages of separation and removal of by-products occur. Existing production of biologically active compounds require new technologies. In the process of developing new efficient catalytic systems, the creation of biocatalysts, including magnetic separators, is of increasing interest.

***Key words:*** oxidation, peroxidase, magnetically separated biocatalysts, vitamin E half-product.

**REFERENCES**

1. Parimal P., Ramesh K., Subhamay B. Manufacture of gluconic acid: A review towards process intensification for green production. Chemical Engineering and Processing . 2016; 104: 160–171.

2. Mijs W.J. Organic Syntheses by Oxidation with Metal Compounds. Springer Science & Business Media. 2013; 908.

3. Urus S., Keles M., Serinda O. Catalytic Synthesis of 2-Methyl-1,4-Naphthoquinone (Vitamin K3) Over Silica-Supported Aminomethyl Phosphine-Ru(II), Pd(II), and Co(II) Complexes. Phosphorus, Sulfur, and Silicon. 2010; 185: 1416–1424.

4. Morawa Eblagon K., Pereira M. F. R., Figueiredo J. L. One-pot oxidation of cellobiose to gluconic acid. Unprecedented high selectivity on bifunctional gold catalysts over mesoporous carbon by integrated texture and surface chemistry optimization. Applied Catalysis, B: Environmental. 2016; 184: 381–396.

# КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НАРКОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ И ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ГРУППЫ ПИРРОЛИДИНОФЕНОНА

**Сынбулатов И.В., асп. 1 года обучения**
Руководитель: **Воронин А.В.,** к.фарм.н., доцент
Самарский государственный медицинский университет
443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89, Российская Федерация

***E-mail:*** only.rodis@gmail.com

Проведены компьютерные исследования физико-химических свойств и способности к взаимодействию с белками для некоторых маркеров употребления «дизайнерских» наркотических средств – психостимуляторов группы пирролидинофенона.

***Ключевые слова:*** *производные пирролидинофенона, компьютерное моделирование, физико-химические свойства, взаимодействие с белками.*

В настоящее время химико-токсикологические исследования наркотических средств и психоактивных веществ группы пирролидинофенона (метилендиоксипировалерон – MDPV, альфа-пирролидиновалерофенон – α-PVP, альфа-пирролидинопропиофенон – α-PPP и т.д.) имеют большое значение. Вышеуказанные вещества обладают психостимулирующим действием и широко представлены в нелегальном обороте наркотических средств и психоактивных веществ.

В достаточном объеме изучен метаболизм данных соединений, что позволяет обнаруживать их не только в вещественных доказательствах, но и в биологических объектах [1]. Разработаны методики их пробоподготовки и определения методами ВЭЖХ-МС/МС и ГХ-МС [2]. Скрининговые исследования вышеуказанными методами имеют высокую себестоимость и увеличивают нагрузку на дорогостоящее аналитическое оборудование. Низкие концентрации веществ в объектах исследования ограничивают аналитика в выборе методов пробоподготовки и предварительного исследования. Проведение исследований по разработке и оптимизации методов пробоподготовки, предварительных исследований осложняется юридическим статусом веществ группы пирролидинофенона.

Таких образом, перспективным инструментом являются методы компьютерного моделирования (*in silico*), позволяющие прогнозировать физико-химические свойства, проводить поиск потенциальных белков-мишеней путем докинга [3].

## Экспериментальная часть

Объекты исследования – маркерные метаболиты наркотических средств и психоактивных веществ группы пирролидинофенона – 1-(1-оксо-1-фенилпентан-2-ил)пирролидин-2-он (маркер α-PVP), 1-(1-оксо-1фенилпропан-2-ил)пирролидин-2-он (маркер PPP), 1-[1-(2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-1-оксипентан-2-ил]пирролидин-2-он (маркер MDPV).

Структурные формулы маркеров были выполнены в программе BIOVIA Draw 2017 R2 [6]. (Рис. 1.) Значения некоторых физико-химических констант, приведенные в таблице 1, были получены с помощью сервиса ChemAxon [7].

**Таблица 1**

**ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ОСНОВНЫХ МЕТАБОЛИТОВ НАРКОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ И ПСИХОАКТИНЫХ ВЕЩЕСТВ ГРУППЫ ПИРРОЛИДИНОФЕНОНА**

| Название метаболита | М.м. (г/моль) | LogP | Растворимость (мкг/мл) |
|---|---|---|---|
| 1. 1-(1-оксо-1-фенилпентан-2-ил)пирролидин-2-он (α-PVP) | 245,3 | 2,41 | 57,1 |
| 2. 1-[1-(2*H*-1,3-бензодиоксол-5-ил)-1-оксипентан-2-ил] пирролидин-2-он (MDPV) | 289,3 | 2,04 | 24,1 |
| 3. 1-(1-оксо-1фенилпропан-2-ил)пирролидин-2-он (PPP) | 217,3 | 1,45 | 407 |

Данные о растворимости можно использовать для выбора потенциального метода предварительного исследования в химико-токсикологическом анализе. Уровень растворимости свидетельствует о возможности применения метода тонкослойной хроматографии для определения наркотика в биологических жидкостях и вещественных доказательствах небиологического происхождения. Значения константы липофильности могут сориентировать в выборе экстрагента в жидкость-жидкостной экстракции и элюента в тонкослойной хроматографии.

В биологических жидкостях уровень содержания вышеуказанных веществ невысокий – 10–100 нг/мл. Определение такого содержания без стадии концентрирования возможно только с применением иммунохимического метода анализа.

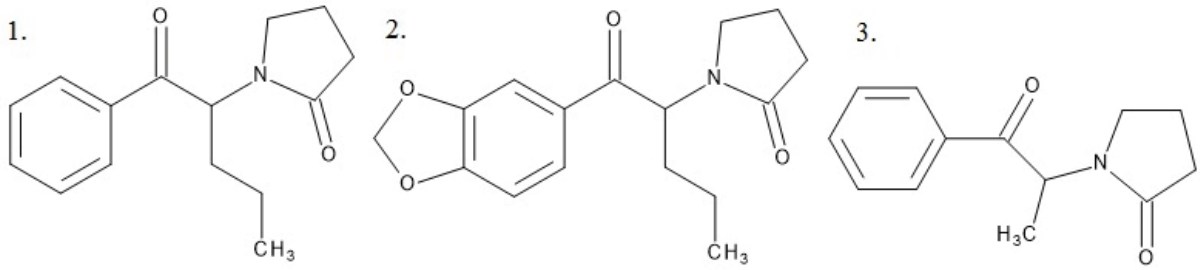



**Рис. 1.** Структурные формулы маркерных метаболитов α-PVP, MDPV, PPP

Для исследуемых веществ был проведен скрининг потенциальных белков-мишеней с помощью сервиса SwissTargetPrediction [4], который показал наличие сходных белков-мишеней. Ими оказались натрий-зависимые белки транспортеры норадреналина, дофамина и серотонина.

Скрининг подобного рода позволяет перейти к изучению строения мишеней для установления структуры белка – потенциального антитела для разработки метода иммунохимического анализа. Нами был проведен докинг 1-(1-оксо-1-фенилпентан-2-ил)пирролидин-2-он (маркер α-PVP) и 1-[1-(2*H*-1,3-бензодиоксол-5-ил)-1-оксипентан-2-ил]пирролидин-2-он (маркер MDPV) с белком-переносчиком серотонина (5I6X) на сервере SwissDock [5]. Структура белка-мишени получена из Protein Data Bank [9]. Для конвертации файлов разных форматов использовалась программа OpenBabel [8]. Визуализацию результата исследования проводили с мощью программы UCSF Chimera [10]. (рис. 2.)

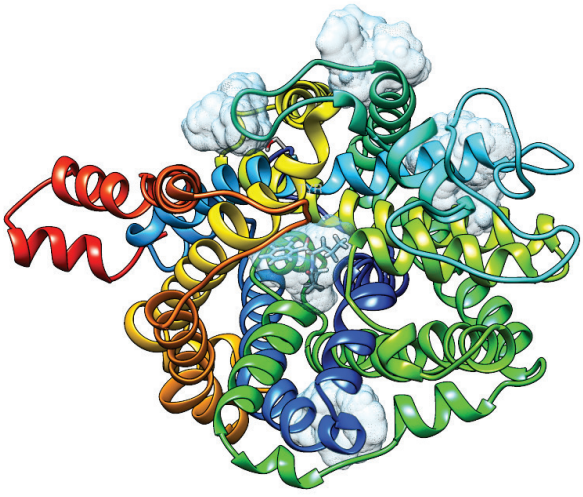


**Рис. 2.** Расположение активных центров в молекуле белка-переносчика серотонина (5I6X) и наиболее вероятная конформация 1-(1-оксо-1-фенилпентан-2-ил)пирролидин-2-она в одном из них

Перед проведением докинга провели программную «очистку» белка от сопутствующих молекул в программе UCSF Chimera. Результаты докинга представлены в таблице 2.

**Таблица 2**

**РЕЗУЛЬТАТ ДОКИНГА МАРКЕРОВ α-PVP И MDPV С БЕЛКОМ-ПЕРЕНОСЧИКОМ СЕРОТОНИНА (5I6X)**

| Лиганд | Full fitness | ΔG ккал/моль | HBond |
|---|---|---|---|
| 1-(1-оксо-1-фенилпентан-2-ил) пирролидин-2-он | -1731,804 | -6,9568863 | 1 |
| 1-[1-(2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-1-оксипентан-2-ил] пирролидин-2-он | -1720,0867 | -6,6327696 | 1 |

**Выводы**

Полученные данные компьютерных исследований могут быть использованы для оптимизации существующих методов пробоподготовки, а также для поиска потенциальных белковых молекул-антител с целью разработки методов иммунохимического анализа.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Мелентьев, А.Б. Дизайнерские наркотики. Метаболизм и подходы к анализу в биологических средах / А.Б. Мелентьев, С.С. Катаев, О.Н. Дворская. – Москва: Перо, 2016. – 326 с.

2. Катаев, С.С. Идентификация метилендиоксипировалерона и его метаболитов в моче методом ГХ-МС / С.С. Катаев, Е.А. Крылова, Н.Б. Зеленина, Л.Н. Курдина // Проблемы экспертизы в медицине. – 2010. – № 3–4. – с. 32–35.

3. Пырков, Т.В. Молекулярный докинг: роль невалентных взаимодействий в образовании комплексов белков с нуклеотидами и пептидами / Т.В. Пырков, И.В. Озеров, Е.Д. Балицкая, Р.Г. Ефремов // Биоорганическая химия. – 2010. – № 4. – с. 482–492.

4. Gfeller D., Michielin O. & Zoete V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. Bioinformatics. 2013; 29: 3073–3079.

5. Grosdidier A., Zoete V., Michielin O. SwissDock, a protein-small molecule docking web service based on EADock DSS. Nucleic Acids Res. 2011; 39: W270–277.

6. BIOVIA Draw 2017 R2. – URL: http://accelrys.com (дата обращения: 26.02.2018).

7. ChemAxon. – URL: https://chemicalize.com (дата обращения: 26.02.2018).

8. OpenBabel. – URL: http://openbabel.org/wiki/Main_Page (дата обращения: 26.02.2018).

9. Protein Data Bank. – URL: https://www.rcsb.org (дата обращения: 26.02.2018).

10. UCSF Chimera. – URL: https://www.cgl.ucsf.edu/chimera (дата обращения: 26.02.2018).

**SUMMARY**

***COMPUTER MODELING PHYSICOCHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF DRUGS AND PSYCHOACTIVE SUBSTANCES OF PIRROLIDINOPHENONE DERIVATIVES***

**Synbulatov I.V., 1st year aspirant**
**Samara State Medical University;**
**89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia Federation**

Computer studies of physicochemical properties and the ability to interact with proteins for some markers of the use of «designer» drugs – psychostimulants of the pyrrolidinophenone group were carried out.

***Key words*:** derivatives of pyrrolidinophenone, computer modeling, physicochemical properties, interaction with proteins.

**REFERENCES**

1. A.B. Meletiev, Design drugs. Metabolism and approaches to analysis / A.B. Meletiev, S.S. Kataev, O.N. Dvorskaya. – Moscow: Pero, 2016, 326.

2. S.S. Kataev, Identification of methylenedioxypyrovalerone and its metabolites in urine by GC-MS. Medical examination problems, 2010, №3–4, 32–35.

3. T. V. Pyrkov, Molecular docking: role of intermolecular contacts in formation of complexes of proteins with nucleotides and peptides. Bioorganic chemistry, 2010, № 4, 482–492.

4. Gfeller D., Michielin O. & Zoete V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. Bioinformatics. 2013; 29:3073-3079.

5. Grosdidier A., Zoete V., Michielin O. SwissDock, a protein-small molecule docking web service based on EADock DSS. Nucleic Acids Res. 2011; 39: W270–277.

6. BIOVIA Draw 2017 R2. – URL: http://accelrys.com (дата обращения: 26.02.2018).

7. ChemAxon. – URL: https://chemicalize.com (дата обращения: 26.02.2018).

8. OpenBabel. – URL: http://openbabel.org/wiki/Main_Page (дата обращения: 26.02.2018).

9. Protein Data Bank. – URL: https://www.rcsb.org (дата обращения: 26.02.2018).

10. UCSF Chimera. – URL: https://www.cgl.ucsf.edu/chimera (дата обращения: 26.02.2018).

## ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИИ АЗИДА КАРБОКСИЭТИЛАЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ С БЕНЗИЛАМИНОМ

**Тарадейко Т.И., асп. 4 года обучения**

Руководитель: **Иозеп А.А.,** д.фарм.н., профессор

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, Российская Федерация

***E-mail:*** tania91@bk.ru

Синтезирован N-бензиламид карбоксиэтилальгиновой кислоты, исследовано влияния pH среды, времени реакции и избытка бензиламина на содержание амидных групп в целевом продукте.

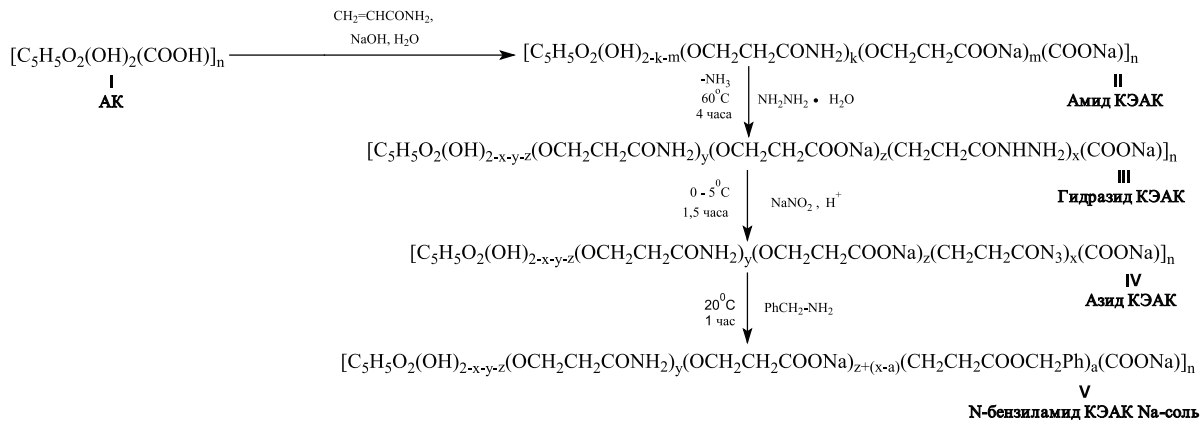
***Ключевые слова:*** *альгиновая кислота, гидразид карбоксиэтилальгиновой кислоты, азид карбоксиэтилальгиновой кислоты, N-бензиламид карбоксиэтилальгиновой кислоты.*

Синтез высокомолекулярных лекарственных средств часто включает реакции ацилазидов с N-нуклеофилами. Этим методом можно в мягких условиях модифицировать полисахариды такими термолабильными соединениями, как антибиотики и ферменты. При этом в качестве полимерной компоненты обычно используются карбоксиметил- и карбоксиэтилпроизводные нейтральных полисахаридов, а также хитина и альгиновой кислоты.

Альгиновая кислота широко применяется в медицине, в пищевой и косметической промышленности. Ее производные представляют большой интерес и в синтезе полимерных лекарств, однако химические свойства их мало изучены. В связи с этим исследование реакции азида карбоксиэтилальгиновой кислоты с аминами, сведения о которой в литературе отсутствуют, актуальны, имеют теоретическое и практическое значение.

### Экспериментальная часть

Химическую модификацию альгиновой кислоты осуществляли по следующей схеме:




где y и z могут равняться нулю.

Альгиновую кислоту (I) алкилировали избытком акриламида в воде в присутствии щелочи по ранее разработанной методике [1]. Синтезированный амид (II) характеризовали числом молей амидных и карбоксиэтильных групп, приходящихся на моль монозвена полисахарида (степени аминокарбонилэтилирования $C_{акэ}$ = 0,54 и карбоксиэтилирования $C_{кэ}$ = 0,43), а также определяли общую степень замещения $C_{общ} = C_{акэ} + C_{кэ}$.

Гидразид карбоксиэтилальгиновой кислоты (III) получали нагреванием ее амида (II) с гидразингидратом при температуре 50°С в течение 12 ч [2]. Синтезированные образцы имели степень гидразинокарбонилэтилирования $C_{гкэ}$ = 0,35 (число моль гидразидных групп, приходящихся на моль монозвена полисахарида) и $C_{акэ}$ = 0,16. При этом карбоксиэтильные группы в альгиновой кислоте обнаружены не были ($C_{кэ}$ = 0).

Для получения азида карбоксиэтилальгиновой кислоты (IV) использовали разработанную ранее методику синтеза азидов полисахаридкарбоновых кислот [3]. К водному раствору нитрита натрия добавляли гидразид карбоксиэтилальгиновой кислоты (III) и полученный раствор охлаждали до 0°С. Затем реакционную массу подкисляли трихлоруксусной кислотой до pH = 2 и выдерживали 1,5 часа. Число азидных групп в растворе определяли спектрофотометрическим методом после последовательного добавления к пробе исследуемого образца гидроксиламина и хлорида железа (III).

Ацилирование бензиламина азидом карбоксиэтилальгиновой кислоты (IV) проводили, добавляя к полученному как описано выше раствору азида карбоксиэтилальгиновой кислоты мочевину для удаления избытка азотистой кислоты и через некоторое время (после выделения основного количества азота) – бензиламин (3 моль на моль моносахаридного фрагмента), затем с помощью раствора щелочи доводили значение pH реакционной массы до 4–12, и смесь выдерживали при 20°С 1–4 ч. Продукт реакции осаждали этанолом и переосаждали из 0.1 н. раствора NaOH для удаления солей и не вступившего в реакцию амина, продукт фильтровали и сушили в вакууме (20–25 мм рт. ст.) при 61°С.

Бензиламиды карбоксиэтилальгиновой кислоты представляют собой белые аморфные порошки, хорошо растворимые в воде, нерастворимые в этаноле, ацетоне и большинстве других органических растворителей.

Качественный анализ продукта и определение свободного бензиламина в нем проводили методом УФ спектрофотометрии, т.к. значения $\lambda_{max}$ растворов полученного замещенного амида в водной щелочи ($\lambda_{max}$ = 258 нм) и бензиламина ($\lambda_{max}$ = 219 нм) отличаются, а полисахарид в этой области не поглощает.

В ИК-спектрах полученных амидов обнаружены полосы поглощения при 1630–1640 $см^{-1}$($\nu_{C=O}$, амид I), 1618–1620 и 1580 $см^{-1}$ ($\nu_{COO-}$ уроновых кислот и этилкарбоксильных групп), 750 и 690 $см^{-1}$ ($\delta_{C-H}$, монозамещенное бензольное кольцо). После обработки образцов кислотой обнаружены полосы поглощения при 1736 $см^{-1}$ ($\nu_{C=O}$, карбоксильных групп), 1630–1640 $см^{-1}$($\nu_{C=O}$, амид I) и 1550–1560 $см^{-1}$ ($\delta_{N-H}$, амид II), а также полосы поглощения монозамещенного бензольного кольца.

В продуктах реакции определяли число моль бензиламидных групп, приходящееся на моль монозвена АК (степень замещения $C_з$), которое рассчитывали по данным УФ спектрофотометрии и элементного анализа, и значения $C_{кэ}$ и $C_{акэ}$, которые рассчитывали с учетом количества ариламидных групп. Согласно анализа в полученных образцах отсутствуют аминокарбонилэтильные группы ($C_{акэ}$ = 0), что связано с гидролизом их до карбоксиэтильных или с отщеплением акриламида от АК.

Для определения условий реакции ацилирования, позволяющие достичь максимального превращения азидных групп в бензиламидные, исследовали влияние pH среды, времени реакции и избытка бензиламина на выход и степень замещения целевого продукта. Результаты представлены на рис. 1.

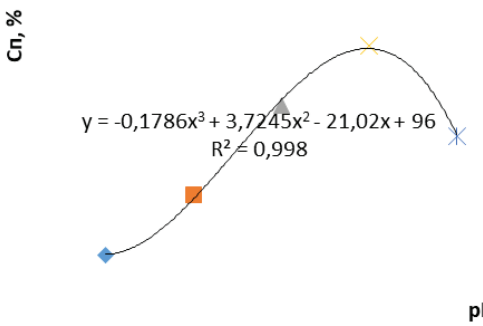



**Рис. 1.** Влияние pH среды на степень превращения азидных групп в бензиламидные в реакциях азида КЭАК бензиламином ($C_{гкэ}$ = 0,35, $C_{акэ}$ = 0,16, избыток бензиламина – 3 моль/моль, 20°С)

Оказалось, что, как и в случае с ароматическими аминами, результаты реакции азидов КЭАК с бензиламином зависят от pH реакционной массы. Наибольшая степень превращения азидов в бензиламиды ($C_п$, в %) наблюдается при pH =10 (такая же величина pH является оптимальной при ацилирование бензиламина азидами карбоксиэтилдекстрана [4]).

Изучение влияния времени реакции на ацилирования бензиламина азидом КЭАК ($C_{гкэ}$ = 0,35, $C_{акэ}$ = 0,16, pH 10, избыток бензиламина – 3 моль/моль, 20°C) показало, что уже через 2 часа 91% азидных групп превращается в амидные. Дальнейшее увеличение времени реакции до 4 часов не увеличивает выход целевого продукта.

Как и следовало ожидать, увеличение избытка бензиламина от 3 до 5 моль амина на моль звена альгиновой кислоты ($C_{гкэ}$ = 0,35, $C_{акэ}$ = 0,16, pH 10, 20°C, 3 часа) приводит к увеличению $C_п$ с 89 до 94%.

**Вывод**

Азиды карбоксиэтилальгиновой кислоты ацилируют бензиламин при температуре 20°C и могут быть использованы в реакциях с термолабильными соединениями, при этом максимальная степень превращения азидов в амиды достигается при pH=10 за 2.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Тарадейко Т.И. Алкилирование альгиновой кислоты акриламидом / Т.И. Тарадейко, Т.М. Седелкина, Т.А. Тарасова, А.А. Иозеп// ЖОХ. – 2016. – Т.86, вып.6. – С. 1345–1349.

2. Тарадейко Т.И. Синтез гидразидов карбоксиэтилальгиновой кислоты /Т.И. Тарадейко, Т.М. Седелкина, С.Н. Галашева, А.А. Иозеп. // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – № 3 (20). – С. 110–114.

3. Черемушкин А.И. Азиды карбоксиметилальгиновой кислоты и их реакции с N-нуклеофилами / А.И. Черемушкин, А.А.Иозеп // ЖОХ. – 2014. – Т. 84 (№ 12). – С. 1991–1996.

4. Красникова А.В. Ацилирование аминов азидами карбоксиэтилдекстрана / А.В. Красникова, Ю.Л. Васильева, А.А. Иозеп. // ЖПХ. – 2004. – Т. 77. – Вып. 2. – С. 265–267.

**SUMMARY**

***THE STUDY OF REACTION OF CARBOXYETHYLALGINIC ACID AZIDE WITH BENZYLAMINE***

**Taradeyko T.I., post-graduate of the 4 year of studying**
**Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

N-benzylamide of carboxyethylalginic acid was synthesized, the influence of the pH of the medium, the reaction time and the excess of benzylamine on the content of amide groups in the target product was studied.

***Key words:*** alginic acid, hydrazide of carboxyethylalginic acid, azide of carboxyethylalginic acid, n-benzylamide of carboxyethylalginic acid

**REFERENCES**

1. Taradeiko, T.I. Alkylation of alginic acid with acrylamide / T.I. Taradeiko, T.M. Sedelkina, T.A. Tarasova, A.A. Iozep // Russ. J. Gen. Chem. – 2016 – 86(8), P. 1881–1885.

2. Taradeiko, T.I. Synthesis of carboxyethylalginic acid hydrazides / T.I. Taradeiko, T.M. Sedelkina, S.N. Galasheva, A.A. Iozep // Development and registration of medicines. – 2017. – № 3 (20). – P. 110–114.

3. Cheremushkin, A.I. Carboxymethylalginic acid azides and their reactions with nucleophiles. / A.I. Cheremushkin, A.A. Iozep // Russ. J. Gen. Chem. – 2014. Vol. 84. N 12. P. 2409–2413.

4. Krasnicova A.V. Acylation of amine by carboxyethyldextran azides / A.V. Krasnicova, Vasilyeva Y.L., A.A. Iozep // Journal of Applied Chemistry. – 2004. – Vol. 77. – N. 2. – P. 265–267.

# СИНТЕЗ НОВЫХ 2,2'-[(ХИНОКСАЛИН-2,3-ДИИЛ)БИС(3-ФЕНИЛ-1*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-1,5-ДИИЛ)]ДИПРОПАНОВЫХ КИСЛОТ ОБЛАДАЮЩИХ АНАЛЬГЕЗИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ

**Тихонова В.В., студ. 5 курса**
Руководитель: **Куклин В.Н.,** докт. фарм. наук, проф., **Алексеева Л.Н.,** ассистент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

**E-mail:** victori.tihonova@yandex.ru

Разработан способ получения новых замещенных 2,2'-[(хиноксалин-2,3-диил)бис(3-фенил-1*H*-1,2,4-триазол-1,5-диил)]дипропановых кислот.

***Ключевые слова:*** *1,2,4-триазолы, 1,3-оксазин-6-он, 2,3-дигидразинилхиноксалин, анальгетическая активность, острая токсичность.*

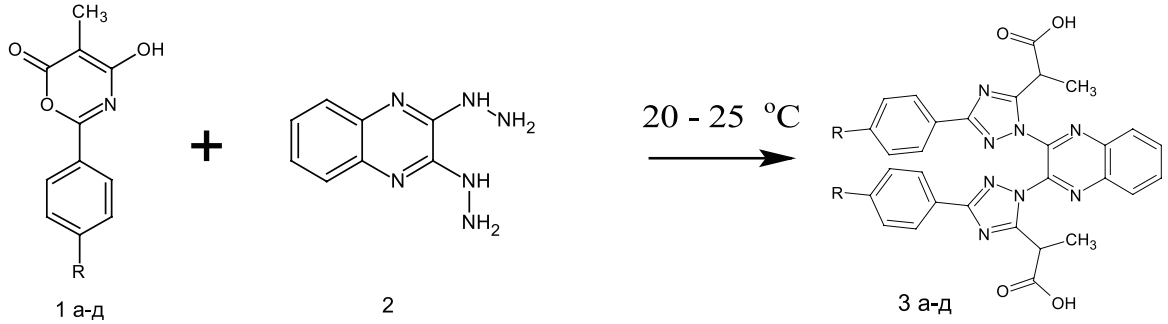
В настоящее время исследования в области химического синтеза биологически активных производных 1,2,4-триазолов и их аналогов занимают одно из ведущих мест в химии гетероциклических соединений.

Производные 1,2,4-триазолов являются широко известной группой соединений, обладающих антимикотической и противовирусной активностью. Среди них так же найдены соединения, обладающие антиаритмической, диуретической, иммуномодулирующей, противовоспалительной и анальгетической активностью.

Ранее [1,2,3,4] были исследованы реакции получения 2-(1,2,4-триазол-5-ил)пропановых кислот путем взаимодействия 5-замещенных-2-арил-4-гидрокси-6*H*-1,3-оксазин-6-онов с некоторыми производными гетероциклических гидразинов, однако реакция с 2,3-дигидразинилхиноксалин изучена не была.

В данной работе были получены замещенные 2,2'-[(хиноксалин-2,3-диил)бис(3-фенил-1*H*-1,2,4-триазол-1,5-диил)]дипропановые кислоты 3 (а-д) путем взаимодействия 2,5-замещенных-4-гидрокси-6*H*-1,3-оксазин-6-онов 1 (а-д)с 2,3-дигидразинилхиноксалином 2 в среде различных растворителей (метаноле, этаноле и уксусной кислоте). Реакцию проводили без нагревания при постоянном перемешивании (схема 1).

**Схема 1**




а) R= $NO_2$, б) R= Cl, в) R= H, г) R=$CH_3$, д) R= $OCH_3$

Контроль за ходом реакции осуществлялся методом тонкослойной хроматографии. Строение синтезированных веществ было доказано современными физико-химическими методами анализа ЯМР $^1$H, УФ-, ИК-спектроскопии.

Использование среды различных растворителей привело к изменению как выхода, так и продолжительности реакции (табл. 1).

**Таблица 1**

| Растворитель | Продолжительность реакции, ч | Выход |
|---|---|---|
| Метанол | 40–48 | 40–47% |
| Этанол | 25–30 | 60–65% |
| Уксусная кислота | 2–3 | 82–85% |

На основании приведенных данных можно заключить, что самая высокая скорость реакции и наибольший выход достигаются при использовании в качестве растворителя уксусной кислоты.

Для замещенных 2,2'-[(хиноксалин-2,3-диил)бис(3-фенил-1*H*-1,2,4-триазол-1,5-диил)]дипропановых кислот 3 (а-д) была изучена острая токсичность и анальгетическая активность. Исходя из полученных данных (Диаграмма 1, Диаграмма 2), наиболее активным является соединение 3а, наименее токсичными оказались продукты 3а и 3б.

**Диаграмма 1**

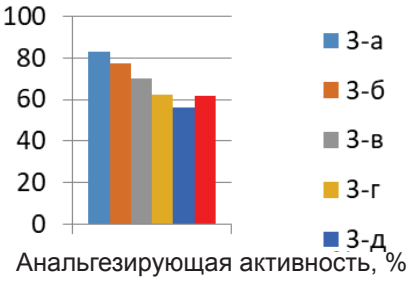
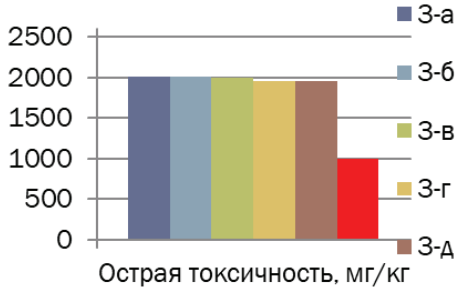



**Диаграмма 2**




## ЛИТЕРАТУРА

1. Л.Н. Овсянникова, Б.Ю. Лалаев, И.П Яковлев, Т.Л. Семакова. Особенности реакций 2,5-замещенных 4-гидрокси-6Н-1,3- оксазин-6-онов с бензимидазол-2-илгидразином // ЖОРХ. 2016. Т. 52. Вып. 4. С. 617–618.

2. Патент № 2603958 РФ, МПК C 07 D 417/04, A 61 K 31/428, A 61 P 31/04. Замещенные 2-(1-(1,3-бензотиазол-2-ил)-3-фенил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил) пропановые кислоты и способ их получения / Овсянникова Л.Н., Лалаев Б.Ю., Яковлев И.П., Ксенофонтова Г.В., Семакова Г.В.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО СПХФА Минздрава России. – № 2015147573/04; за- явл. 05.11.15; опубл. 10.12.16, Бюл. № 34. 13 с.

3. Л.Н. Овсянникова, Ле Нгок Ан, Т.Л. Семакова, Б.Ю. Лалаев, И.П. Яковлев. Реакции некоторых 4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин- 6-онов с бензимидазол-2-илгидразином // Тезисы докладов V научно-технической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых (с международным участием) «Неделя науки – 2015». – Санкт-Петербург. 2015. С. 61.

Л.Н. Овсянникова, А.Т. Фам, Г.В. Ксенофонтова, Б.Ю. Лалаев, И.П. Яковлев. Реакция 1,3-оксазин-6-онов с 2,4-дигидразинил-6-метилпиримидином//Тезисы докладов IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации». СПб, 2016. С. 463–465.

## SUMMARY

### *SYNTHESIS OF NEW 2,2 '- [(HINOXALIN-2,3-DIIL) BIS (3-PHENYL-1H-1,2,4-TRIAZOLE-1,5-DIIL)] DIPROPANIC ACIDS WITH ANALGESISTIVE ACTIVITY*

**Tikhonova V.V., 5th year student**
**Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St.Petersburg, 197376, Russsian Federation**

A procedure has been developed for the synthesis of new substituted 2,2 '- [(hinoxalin-2,3-diil)bis(3-phenyl-1h-1,2,4-triazole-1,5-diil)]dipropanic acids.

***Key words*:** 1,2,4-triazoles, 1,3-oxazin-6-one, 2,3-dihydrazinylquinoxaline, analgesic activity, acute toxicity.

**REFERENCES**

1. L.N. Ovsyannikova, B.Yu. Lalaev, I.P. Yakovlev, T.L. Semakova. Peculiarities of the reactions of 2,5-substituted 4-hydroxy-6H-1,3-oxazin-6-ones with benzimidazole-2-ylhydrazine // ZHORH. 2016. Vol. 52. Vyp. 4. S. 617–618.

2. Patent No. 2603958 of the Russian Federation, IPC C 07 D 417/04, A 61 K 31/428, A 61 P 31/04. Substituted 2- (1- (1,3-benzothiazol-2-yl)-3-phenyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl) propanoic acids and the process for their preparation / Ovsyannikova LN, Lalaev B.Yu., Yakovlev IP, Ksenofontova GV, Semakova GV; the applicant and the patent holder of the FGBEU in the SPHFA of the Ministry of Health of Russia. – No. 2015147573/04; read. 05.11.15; publ. 10.12.16, Bul. № 34. 13 with.

3. L.N. Ovsyannikova, Le Ngok An, T.L. Semakova, B.Yu. Lalaev, I.P. Yakovlev. Reactions of some 4-hydroxy-6H-1,3-oxazin-6-ones with benzimidazole-2-ylhydrazine. / / Abstracts of the V scientific and technical conference of students, graduate students and young scientists (with international participation) «Week of Science 2015». – St. Petersburg. 2015. P. 61.

4. L.N. Ovsyannikova, A.T. Fam, G.V. Ksenofontova, B.Yu. Lalaev, I.P. Yakovlev. Reaction of 1,3-oxazin-6-ones with 2,4-dihydrazinyl-6-methylpyrimidine. / / Abstracts of the IV All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation «Innovations in the health of the nation.» SPb, 2016. S. 463–465.

## СИНТЕЗ ПОЛИ (D, L-ЛАКТИДА) В УСЛОВИЯХ МИКРОВОЛНОВОЙ АКТИВАЦИИ

**Тягунова О.А., маг. 2 года обучения, Алексеева В.А., студ. 4 курса,**
**Садыкова Д.М., студ. 4 курса, Рычкова Е.Н., студ. 4 курса**
Руководитель: **Хрусталев Д.П.**, д.х.н., доцент
Карагандинский государственный медицинский университет,
100012, Караганда, ул. Гоголя, д.40, Республика Казахстан

***E-mail:*** lelik63_1991@mail.ru

Авторам, применив методы органического синтеза в условиях микроволновой активации удалось сократить длительность процесса полимеризации молочной кислоты, при этом используя значительно дешевые и доступные 70–80%-ные водные растворы молочной кислоты.

***Ключевые слова:*** *лактид, полимолочная кислота, микроволновая активация.*

Повсеместное исследование методов синтеза, области применения биоразлагаемых полимеров – это веянье времени, следствие зеленого мышления и ставшее обычной нормой повсеместное внедрение принципов концепции «Зеленая химия» в крупнотоннажное производство. Надо отметить, что большинство развитых стран мира, в том числе и Республика Казахстан на законодательном уровне поддерживают развитие и повсеместное внедрение «зеленых технологий».

Полимерные материалы на основе полимолочной кислоты, с одной стороны, по своим техническим характеристикам ничем не уступают таким привычным материалам, как полистирол, полиметилметакрилат, но, в тоже время, это биоразлагаемый материал, который под действием влаги, воздуха и бактерий превращается в биологически дружественные вещества. Сфера применения изделий из полимолочной кислоты постоянно расширяется. Сейчас этот материал применяется не только в изготовлении изделий из пластика, но и в медицине (нити для сшивания ран, носитель для пролонгированного выделения лекарств и т.д.). В связи с экспоненциальным ростом потребностей в полимолочной кислоте, различными научными центрами по всему миру ведутся исследования, направленные на улучшение имеющихся современных методов полимолочной кислоты.

Одной из основных проблем традиционных методов синтеза лактида и последующего синтеза полимолочной кислоты является длительность и энергозатратность этого процесс. Существует ряд исследований, авторы которых показали, что микроволновая активация существенно ускоряет процессы получения полимолочной кислоты. Наше исследование отличается от опубликованных ранее тем, что для синтеза полимолочной кислоты мы используем не 100%-ную молочную кислоту, а более дешевые и доступные 70-80%-ные растворы молочной кислоты в воде.

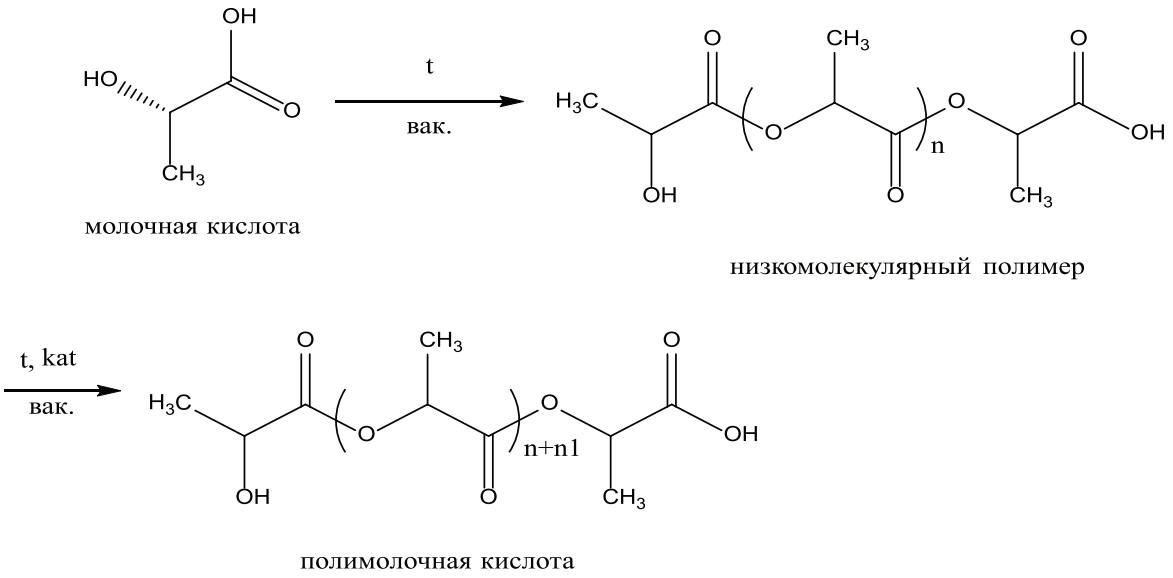



**Рис. 1.** Схема синтеза ПМК

## Экспериментальная часть

Синтез полилактида был осуществлен нами в модифицированной бытовой микроволновой печи с частотой излучения 2,45ГГц. Схема установки приведена на рисунке 2.

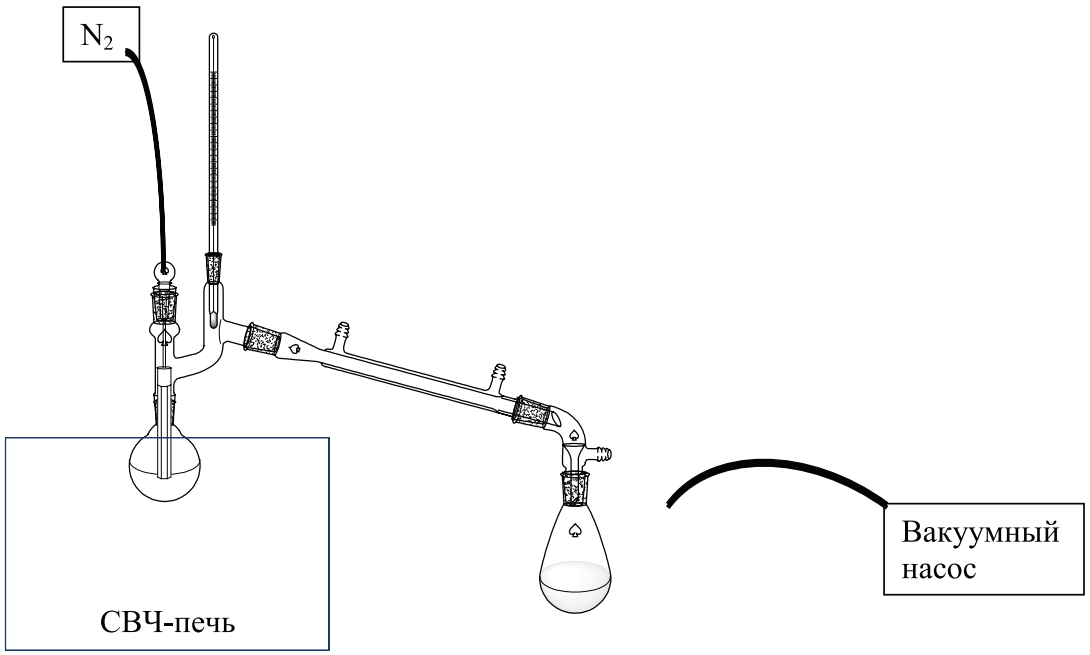



**Рис. 2.** Принципиальная схема получения лактида в условиях микроволновой активации

Наилучшие результаты были получены нами при мощности экспозиции 350 Вт и времени синтеза 30 минут. Необходимым условием успешного синтеза поли (D, L-лактида) является применении катализатора. Синтез осуществлялся при пониженном давлении. Нами, в качестве катализатора, был использован олова (II) 2-этилгексаноата. В условиях конвекционного инициирования раскрытия цикла с последующей полимеризацией (ROP) этот процесс занимает более 30 часов при 120°С.

Применение микроволновой активации позволяет сократить процесс полимеризации до 30 минут при температуре нагрева реакционной смеси не более 100°С. Одновременное уменьшение температуры проведения реакции (со 120°С до 100°С) и сокращения времени реакции в условиях МВА в сравнении с кон-

векционным приблизительно в 60 раз однозначно свидетельствует о влиянии специфического нетермического микроволнового эффекта на процесс полимеризации лактида.

Как правило, для синтеза поли (D, L-лактида) используется безводная молочная кислота. Нами была изучена возможность синтеза желаемого продукта из более дешевой и доступной 70–80%-ного водного раствора молочной кислоты в условиях микроволновой активации в одну стадию. Реакция проводилась в термостойкой круглодонной колбе, закрепленной внутри модифицированной микроволновой печи так, что ее горлышко выходит через верхнюю крышку наружу. Процесс синтеза проводился в среде азота, который непрерывно продувался через реакционную смесь. Молочная кислота облучалась микроволновым излучением. Время реакций составило от 20–40 минут при мощности облучения 350 Вт. Выход продукта составил 45–50%.

**Выводы**

Впервые нами был проведен синтез получения лактида из 70–80%-ного водного раствора молочной кислоты в условиях микроволновой активации в одну стадию.

В результате проведенных экспериментов и полученных ИК-спектров отчетливо видно отсутствие каких-либо пиков в пределах 3550–3200 $см^{-1}$, которые соответствовали бы гидроксильной группе, а их отсутствие говорит о том, что в полученном нами веществе группы ОН нет, на основании данного факта сделан вывод что получен лактид-сырец.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Gao Y. et al. Trinuclear and tetranuclear magnesium alkoxide clusters as highly active initiators for ring-opening polymerization of L-lactide. // Inorg. Chem. 2014. Vol. 53, № 2.

2. Полимеры для систем замедленной доставки лекарственных веществ (обзор). Полимеры и сополимеры молочной и гликолевой кислот/ С. А. Кедик, Е. С. Жаворонок, И. П. Седишев и др. // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013.

3. Polymer erosion in PLGA microparticles produced by phase separation method / M. Husmann, S. Schenderlein, M. Lück et al. // Int. J. Pharm. – 2002.

**SUMMARY**

***SYNTHESIS OF POLY (D, L-LAKTIDA) IN MICROWAVE ACTIVATION CONDITIONS***

**Tyagunova O.A., master second year of study, Alexeeva V.A., 4th year student,**
**Sadykova D.M., 4th year student, Rychkova E.N. 4th year student**
**Karaganda State Medical University;**
**40, Karaganda, St.Gogolya, 100012, Republic of Kazakhstan**

The authors, using methods of organic synthesis in microwave technology, capable of processing lactic acid, while using significantly cheap and affordable 70-80% aqueous solutions of lactic acid.

***Key words:*** lactide, polylactic acid, microwave activation.

**REFERENCES**

1. Gao Y. et al. Trinuclear and tetranuclear magnesium alkoxide clusters as highly active initiators for ring-opening polymerization of L-lactide. // Inorg. Chem. 2014. Vol. 53, № 2.

2. Polymers for delayed drug delivery systems (review). Polymers and copolymers of lactic and glycolic acids / SA Kedik, ES Skvoronok, IP Sedishev, et al., «Development and Registration of Medicines. – 2013.

3. Polymer erosion in PLGA microparticles produced by phase separation method/ M. Husmann, S. Schenderlein, M. Lück et al. // Int. J. Pharm. – 2002.

# МАСЛО АМАРАНТА-ПЕРСПЕКТИВНОЕ СЫРЬЕ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

**Фатеева Н.Ю., ординатор 1 года обучения**
Руководитель: **Бережнова Т.А.,** д.м.н., доц.; **Преображенская Н.С.,** к.м.н., доц.
ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н.Н. Бурденко Минздрава России,
394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, Российская Федерация

***E-mail:*** natali-fateeva@yandex.ru

В обзорной статье затронуты вопросы актуальности применения антиоксидантов в клинической практике, фармакологической активности сквалена и других соединений, входящих в состав масла амаранта. Рассматривается возможность использования масла амаранта в качестве растительного источника сквалена – антиоксиданта, обладающего широким спектром фармакологических эффектов.

***Ключевые слова:*** *антиоксидант, амарант, сквален, свободные радикалы, фармакология.*

В последние годы в современной медицине активно обсуждают проблему свободнорадикального воздействия на клетки различных органов и систем человеческого организма, а также пути решения проблемы негативного влияния свободных радикалов. Известно, что образование активных форм кислорода может иметь как регуляторное (оксид азота NO и супероксид $OO^{-}$,), так и повреждающее значение ($OH^{*}$; липоксильный радикал $LO^{*}$, пероксинитрит) в отношении липидов мембран, молекул ДНК, углеводов и белков и сопровождает практически любой патологический процесс в организме человека. В списке заболеваний, патогенез которых ассоциирован с активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ), находятся атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, гипертония, сахарный диабет, онкологические заболевания и многие другие (5). Естественная антиоксидантная защита организма, предусмотренная природой, по ряду причин может не справится со свободно-радикальной нагрузкой, и равновесие нарушается. Причинами такого нарушения могут выступать сопутствующие заболевания, возраст, постоянно испытываемый стресс, неправильный образ жизни, и, далеко не в последнюю очередь, неправильное питание. Важность естественных антиоксидантов подчеркивается эпидемиологическими исследованиями, в которых установлено значение так называемой «средиземноморской диеты», в больших количествах содержащей природные антиоксиданты, по сравнению с привычными диетическими паттернами других регионов (5).

Одним из важных антиоксидантов, входящих в состав оливкового масла, является сквален. Антиоксидантная активность сквалена обусловлена его способностью улавливать свободные радикалы (9), возможность защищать кожные покровы от перекисного окисления липидов. Доказана эффективность сквалена как вещества, обладающего противоопухолевой активностью (10); способность усиливать некоторые звенья иммунной защиты организма (2). В пользу возможности применения сквалена как вещества с потенциально анти-гериартрическим действием говорит наличие у него протективного эффекта в отношении митохондриальной функции клеток печени у возрастных крыс [8, 9, 10].

Продуктом с высоким содержанием сквалена (до 8%) является амарантовое масло, приготовленное с использованием технологии прямого холодного отжима. В амарантовом масле в значимых количествах также содержится наиболее активная токотриенольная форма витамина Е (1%), фосфолипиды (10%), фитостеролы (2%) и полиненасыщенные кислоты (линоленовая кислота, в том числе актвная омега-3-линоленовая кислота до 1%.

В исследованиях [2, 5] показано, что применение масла амаранта на фоне антиатерогенной диеты у больных ИБС и ГЛП показывает более значительный гиполипидемический эффект, степень выраженности которого пропорциональна суточной дозе сквалена. Наблюдались также изменения в жирнокислотном составе мембран эритроцитов в сторону увеличения ПНЖК. Авторы отмечали дозозависимое нарастание ферментов антиоксидантной защиты, улучшение состояния системы гуморального иммунитета.

Применение амарантового масла как компонента диеты у больных сахарным диабетом продемонстрировало положительное влияние на течение заболевания, метаболизм углеводов, на некоторые звенья иммунной защиты у пациентов [4]. Было установлено защитное действие амарантового масла на модели доксорубициновой кардиомиопатии, превосходящее действие сквалена в аналогичных дозах [7]. В исследовании по изучению постинфарктной депрессии на экспериментальной модели инфаркта миокарда [6] было отмечено, что в группах, получающих амарантовое масло, значительно улучшались поведенческие реакции, сокращалось время

неподвижности и уменьшались признаки ангедонии. Необходимо также отметить безопасность применения масла амаранта при длительном приеме. Введение сквалена и масла амаранта в пищевой рацион самок крыс за 1 месяц до зачатия и в течение первой недели беременности не оказывает отрицательного воздействия на течение беременности, количество плодов и показатели физического развития потомства первого поколения [1].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние сквалена на некоторые параметры состояния репродуктивной системы самок крыс в эксперименте. / Бережнова Т.А. [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2016. – Т. 23, № 4. – С. 149–154.

2. Влияние антиатерогенной диеты с применением масла амаранта на антиоксидантный и иммунный статус у больных ишемической болезнью сердца и гиперлипопротеидемией / Гонор К.В [и др.] // Вопр. питания. – 2006. – № 6. – С. 30–33.

3. Амарантовая мука: характеристика, сравнительный анализ, возможности применения / Жаркова И.М. [и др.] // Вопр. пит. – 2014. – Вып. 83, N 1. – С.67–73.

4. Влияние амарантового и подсолнечного масел, используемых в диетотерапии больными сахарным диабетом типа 2, на показатели углеводного и липидного обмена / Мирошниченко Л.А. [и др.] // Вопр. питания. – 2008. – № 6. – С. 53–57.

5. Aljefree N. Association between dietary pattern and risk of cardiovascular disease among adults in the Middle East and North Africa region: a systematic review. / Aljefree N, Ahmed F. // Food Nutr Res. – 2015. – Jun 17 – Vol. 59. – http://dx.doi.org/10.3402/fnr.v59.27486.

6. Antidepressant-like effect of amaranth oil pre-treatment in experimental myocardial infarction. / Preobrazhenskaya N. [и др.]// Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2017. – 8(1). – p. 699–703.

7. Hypolipidemic effects of amaranth oil in experimental doxorubicine cardiomyopathy. / Preobrazhenskaya N. [и др.] // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2016. – 7 (3). – 1017–1021.

8. Protective effect of dietary squalene supplementation on mitochondrial function in liver of aged rats. / Buddhan S [и др.] // Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. – 2007. – vol. 76. – p. 349–355.

Squalene ameliorates atherosclerotic lesions through the reduction of CD36 scavenger receptor expression in macrophages. / Granados-Principal S. [и др.] // Mol Nutr Food Res. – 2012. – Vol. 56(5). – p. 733–40.

Squalene selectively protects mouse bone marrow progenitors against cisplatin and carboplatin-induced cytotoxicity in vivo without protecting tumor growth. /Das B. [и др.] // Neoplasia. – 2008. – № 10. – p. 1105–19.

## SUMMARY

### *AMARANTH OIL-PERSPECTIVE RAW MATERIAL FOR OBTAINING BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS*

**Fateeva N.Yu., 1st year resident**
**Voronezh State Medical University;**
**10, Studencheskaya st., Voronezh, 394036, Russian Federation**

The review article touches upon the relevance of the use of antioxidants in clinical practice, the pharmacological activity of squalene and other compounds – components of amaranth oil. The article deal with the possibility of using amaranth oil as a plant source of squalene, an antioxidant, with a wide spectrum of pharmacological effects.

***Key worlds:*** antioxidant, amaranth, squalene, free radicals, pharmacology.

## REFERENCES

1. Squalene effects on some parameters of female rat reproductive system in experiment. / Berezhnova T. [et al.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2016. – Т. 23, № 4. – С. 149–154.

2. Impact of antiaterogenic diet with application of amaranth oil on antioxidant and immune status in patients with ischemic heart disease and hyperlipoproteidemia. / Gonor K.V. [et al.] //Vopr. Pitaniya [Dietary issues]. – 2006. – № 6, pp. 30–33. (In Russian).

3. Amaranth flour: characteristics, comparative analysis, application options. / Zharkova I.M. [et al.] // Vopr. pit [Dietary issues]. – 2014. – Vol. 83, No 1. – pp. 67–73 (In Russian).

4. Impact of amaranth and sunflower oils applied in the diet-therapy of patients with diabetes type II on the carbohydrate and lipid exchange findings. / Miroshnichenko L.A [et al.] //Vopr. Pitaniya [Dietary issues]. – 2008. – № 6. – pp. 53–57 (In Russian).

5. Aljefree N. Association between dietary pattern and risk of cardiovascular disease among adults in the Middle East and North Africa region: a systematic review. / Aljefree N, Ahmed F. // Food Nutr Res. – 2015. – Jun 17 – Vol. 59. – http://dx.doi.org/10.3402/fnr.v59.27486.

6. Antidepressant-Like Effect of Amaranth Oil Pre-Treatment In Experimental Myocardial Infarction. / Preobrazhenskaya N. [et al.]// Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2017. – 8(1). – p. 699–703.

7. Hypolipidemic effects of amaranth oil in experimental doxorubicine cardiomyopathy. / Preobrazhenskaya N. [et al.] // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2016. – 7 (3). – 1017–1021.

8. Protective effect of dietary squalene supplementation on mitochondrial function in liver of aged rats. / Buddhan S [et al.] // Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. – 2007. – vol. 76. – p. 349–355.

Squalene ameliorates atherosclerotic lesions through the reduction of CD36 scavenger receptor expression in macrophages./ Granados-Principal S. [et al.] // Mol Nutr Food Res. – 2012. – Vol. 56(5). – p. 733–40.

Squalene selectively protects mouse bone marrow progenitors against cisplatin and carboplatin-induced cytotoxicity in vivo without protecting tumor growth./ Das B. [et al.] // Neoplasia. – 2008. – №10. – p. 1105–19.

## СИНТЕЗ ХРОМОНЗАМЕЩЕННЫХ АЛЛИЛАМИНОВ – НОВОГО КЛАССА АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫХ СРЕДСТВ

**Филиппова П.В., магистрант 1 года обучения**
Руководители: **Лалаев Б.Ю.,** канд. хим. наук; **Чернов Н.М.,** канд. хим. наук
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** sleepyowl95@gmail.com

Разработан метод синтеза и метод выделения хромонсодержащего аллилпиперазина. Предложен возможный механизм протекания данной реакции.

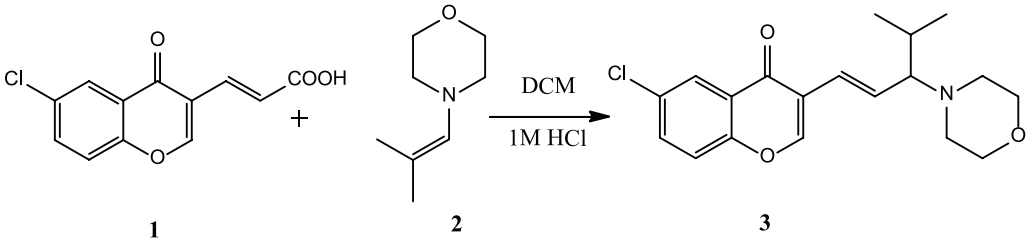
***Ключевые слова:*** *хромон, енамин, аллиламин, реакция Морита-Бейлиса-Хильмана.*

Хромоновый скаффолд является привилегированной структурой для создания лекарственных препаратов [1]. Важной особенностью хромоновой системы является ее электронодефицитность и высокий синтетический потенциал, в связи с чем хромоны используются как предшественники азолов, азинов, пирролов и полициклических О-содержащих гетероциклов, таких как ксантоны [2].

### Результаты и их обсуждение

Ранее на кафедре органической химии велось изучение взаимодействия хромонилакриловых кислот с енаминами. При этом реакция акриловой кислоты 1 с енамином, содержащим малонуклеофильный морфолин, 2 приводила к получению продукта линейного строения 3 [3] (схема 1).

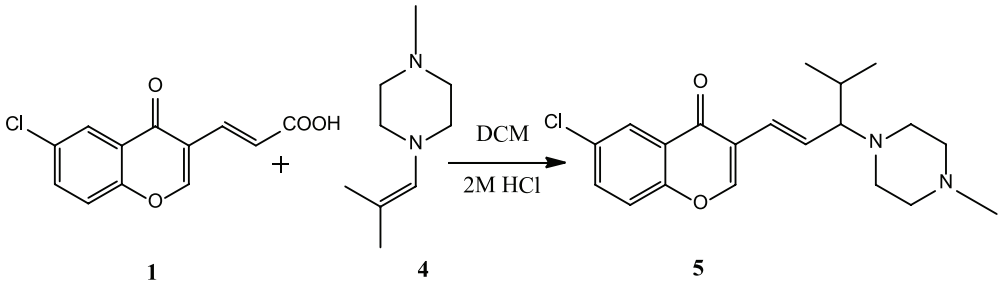
**Схема 1**




**1** **2** **3**

Продолжая эти исследования, мы решили заменить морфолиновый фрагмент на остаток более нуклеофильного амина – метилпиперазина 4. Реакцию вели при постоянном перемешивании в среде дихлорметана при комнатной температуре с последующим закислением реакционной массы для выделения продукта 5 (схема 2).

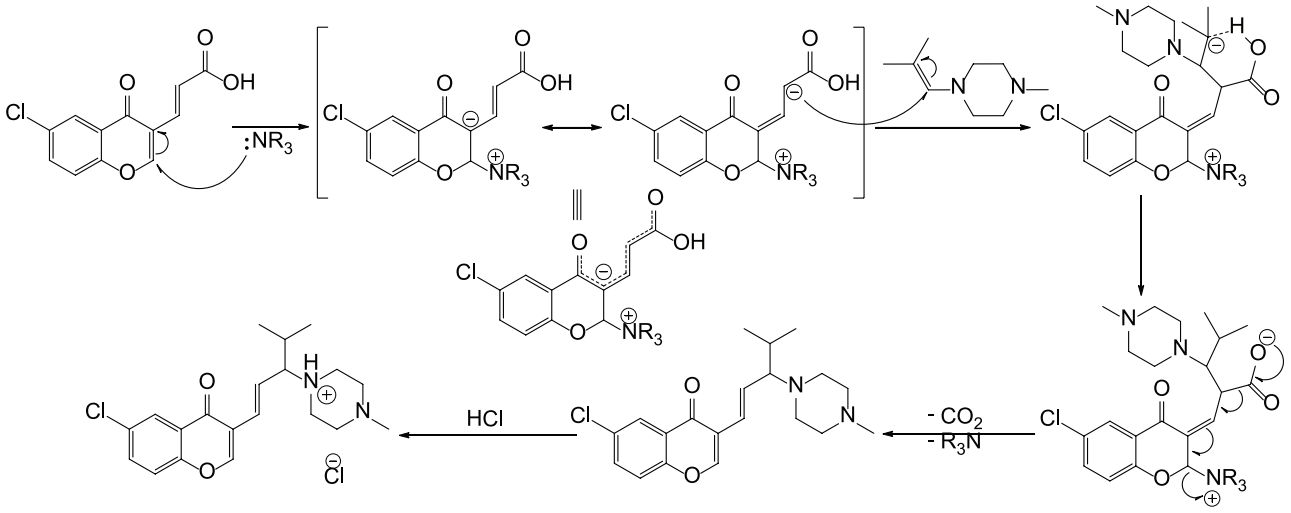
**Схема 2**




Однако при закислении 1М HCl не происходило кристаллизации продукта, как в случае в морфолином, что может быть связано с более высокой растворимостью продукта реакции в воде. В связи с этим возникла необходимость подобрать такую концентрацию кислоты, при добавлении которой удастся кристаллизовать продукт. Дополнительной опасностью являлось возможное загрязнение продукта реакции солью самого метилпиперазиния при использовании соляной кислоты высокой концентрации. Для закисления были использованы 1М HCl, 2М HCl, 4М HCl. Оптимальной при этом оказалась 2М HCl. При закислении реакционной массы 4М HCl была получена смесь продукта с солью метилпиперазиния.

Нами было отмечено, что скорость реакции исходной кислоты 1 с енамином метилпиперзина 4 значительно выше, чем скорость взаимодействия с енамином морфолина 2. Мы предполагаем, что это может быть связано с наличием основного азота в метилпиперазине. Каталитическая роль третичного амина в изучаемой реакции привела нас к мысли, что данный процесс может протекать как необычный вариант реакции Морита-Бейлиса-Хильмана (схема 3).

**Схема 3**




**Вывод**

Таким образом, нами был разработан метод синтеза и оптимальный метод выделения хромонсодержащего аллилпиперазина. Предложен возможный механизм протекания данной реакции.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Keri, R.S. Chromones as a privileged scaffold in drug discovery: A review/ R.S. Keri, S. Budagumpi, R.K. Pai, R.G. Balakrishna // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. *78*. – P. 340–374.

2. Santos, C. M. M. Efficient Syntheses of New Polyhydroxylated 2,3-Diaryl-9H-xanthen-9-ones / C. M. M. Santos, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro // *Eur. J. Org. Chem.* – 2009. – P. 2642–2660.

3. Пат. 2613633 РФ, МПК C 07 D 407/06, C 07 D 413/06, A 61 K 31/353, A 61 P 31/5377, A 61 K 31/06. Хлорид 4-[(1E)-1-(6-хлор-4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)-4-метилпент-1-ен-3-ил]морфолин-4-ия, способ его получения и противотуберкулезная активность / Чернов Н.М., Яковлев И.П., Шутов Р.В., Виноградова Т.И., Маничева О.А., Догонадзе М.З., Заболотных Н.В., Витовская М.Л.; ГБОУ ВПО СПХФА Минздрава России. – № 2016108546; заявл. 09.03.16; опубл. 21.03.17, Бюл. № 9. – 12 с.

**SUMMARY**

***SYNTHESIS OF CHROMONE-CONTAINING ALLYLAMINES – NEW GROUP OF ANTICHOLINESTERASE AGENTS***

**Philippova P.V., 1st year master**
**Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

In the series of experiments we have developed the synthesis of cromone-containing allylamines. Potential type of reaction was accepted.

***Keywords:*** chromone, enamine, allylamine, Morita-Baylis-Hillman reaction.

**REFERENCES**

1. Keri, R.S. Chromones as a privileged scaffold in drug discovery: A review/ R.S. Keri, S. Budagumpi, R.K. Pai, R.G. Balakrishna // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. *78*. – P. 340–374.

2. Santos, C. M. M. Efficient Syntheses of New Polyhydroxylated 2,3-Diaryl-9*H*-xanthen-9-ones / C. M. M. Santos, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro // *Eur. J. Org. Chem.* – 2009. – P. 2642–2660.

3. Inv. 2613633 RF, Int.Cl. C 07 D 407/06, C 07 D 413/06, A 61 K 31/353, A 61 P 31/5377, A 61 K 31/06. Chloride 4-[(1e)-1-(6-chloro-4-oxo-4n-chromen-3-yl)-4-methylpent-1-en-3-yl]morpholine-4-yl, method of producing thereof and its antituberculosis effect / Chernov N.M., Yakovlev I.P., Shutov R.V., Vinogradova T.I., Manicheva O.A., Dogonadze M.Z., Zabolotnykh N.V., Vitovskaya M.L.; FGBOU VO SPKHFA. – № 2016108546; date of filing 09.03.16; date of publishing 21.03.17, Bull. № 9. – 12 p.

## НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 4,4А-ДИГИДРОКСАНТОНА И ИХ АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ

**Фролова В.В., асп. 2 года обучения, Мороз Т.В., студ. 4 курса**
Руководитель: **Гурина С.В.,** канд. биол. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** zhilyaeva.valeriya@pharminnotech.com

Изучена антимикробная активность новых производных 4,4а-дигидроксантона в отношении культур бактерий *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Escherihia coli* и дрожжевых грибов *Candida albicans*. Установлена высокая антистафилококковая активность некоторых соединений.

***Ключевые слова:*** *дигидроксантоны, антимикробная активность, Staphylococcus aureus.*

Производные ксантона представляют собой многочисленную группу соединений природного и синтетического происхождения, которые интенсивно изучаются. Большой интерес к этой группе соединений связан с их фармакологическими свойствами. Они обладают антибактериальным, противогрибковым, противоопухолевым, противовоспалительным, антиоксидантным, антигистаминным, кардиотоническим действием, а также стимулируют центральную нервную систему [2, 3, 4].

Малоизученной группой среди ксантонов являются их частично гидрированные производные – дигидроксантоны. При этом из природных источников выделены отдельные представители, обладающие цитотоксическим и противомикробным действием [4].

Целью нашего исследования стало определение противомикробной активности синтетических 4,4а-дигидроксантонов, полученных на кафедре органической химии в Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии.

Для исследования антимикробной активности были синтезированы 4,4а-дигидроксантоны I-X с разными заместителями в 5, 6 и 7 положениях (рис., табл. 1) [5].

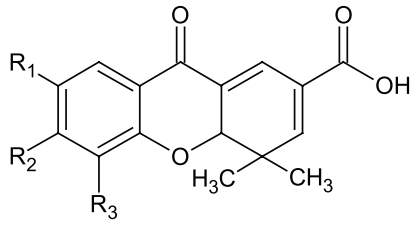



**Рис.** Структурная формула 4,4а-дигидроксантонов I-X

**Таблица 1**

**ЗАМЕСТИТЕЛИ ПРОИЗВОДНЫХ 4,4А-ДИГИДРОКСАНТОНА**

| Производные 4,4а-дигидроксантона | $R_1$ | $R_2$ | $R_3$ |
|---|---|---|---|
| I | $NO_2$ | H | H |
| II | Br | H | H |
| III | Cl | H | H |
| IV | F | H | H |
| V | H | H | H |
| VI | $CH_3$ | H | H |
| VII | H | $CH_3$ | H |
| VIII | $CH_3$ | $CH_3$ | H |
| IX | $OCH_3$ | H | H |
| X | Cl | H | Br |

Противомикробную активность полученных соединений исследовали методом двукратных серийных разведений в жидких питательных средах с последующим высевом на плотную питательную среду. Исходная концентрация растворов производных дигидроксантона составляла 1 мг/мл. Определяли минимальные ингибирующие цидные (МИКц) и статические концентрации (МИКст) образцов в отношении тест-микроорганизмов [1].

В качестве тест-культур использовали *Staphylococcus aureus* АТСС 6538, *Bacillus cereus* АТСС 10702, *Escherichia coli* АТСС 25922, *Candida albicans* РКПГУ401.

При исследовании антимикробного действия производных дигидроксантона в отношении *Staphylococcus aureus* установлено, что соединение X, содержащее в 5 и 7 положениях бром и хлор, оказывало выраженное статическое (МИКст – 2 мкг/мл) и цидное (МИКц – 8 мкг/мл) антистафилококковое действие, схожее с активностью препарата сравнения.

В качестве препарата сравнения был выбран антибиотик ванкомицин, обладающий выраженной антистафилококковой активностью. Результаты представлены в таблице 2.

Соединения I, II и III, содержащие в 7 положении нитрогруппу, бром и хлор оказывали заметное цидное и статическое действие на стафилококк (МИКц – 32; 16; 63,5 мкг/мл, МИКст – 8; 2; 16 мкг/мл) (табл. 2).

При исследовании антимикробного действия в отношении грамположительной спорообразующей *Bacillus cereus* установлено, что соединения проявляли умеренное подавляющее действие (МИКц – 32–125 мкг/мл) (табл. 2).

Производные 4,4а-дигидроксантона оказались малоактивны в отношении грамотрицательной бактерии *Escherichia coli* и дрожжей *Candida albicans*. Минимальная ингибирующая цидная концентрация в отношении грамотрицательной бактерии составила 250–500 мкг/мл. Фунгицидный эффект исследуемых соединений был слабо выражен (МИКц – 250 мкг/мл) (табл. 2).

**Таблица 2**

**ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ИССЛЕДУЕМЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

| Производные 4,4а-дигидроксантона | МИК мкг/мл | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | *St. aureus* | | *B. cereus* | | *E. coli* | | *C. albicans* | |
| | МИК ц | МИК ст | МИК ц | МИК ст | МИК ц | МИК ст | МИК ц | МИК ст |
| I | 32 | 8 | 63,5 | – | 500 | 250 | 250 | 125 |
| II | 16 | 2 | 32 | – | 250 | – | 250 | 125 |
| III | 63,5 | 16 | 63,5 | – | 500 | 250 | 250 | 125 |
| IV | 125 | 63,5 | 63,5 | – | 250 | – | 250 | – |
| V | 63,5 | 32 | 32 | – | 250 | – | 250 | 125 |
| VI | 125 | 63,5 | 125 | 63,5 | 500 | 250 | 250 | 125 |
| VII | 250 | 63,5 | 125 | 63,5 | 250 | – | 250 | – |
| VIII | 250 | 63,5 | 63,5 | – | 250 | – | 250 | 125 |
| IX | 63,5 | 32 | 63,5 | – | 250 | 125 | 250 | – |
| X | 8 | 2 | 32 | – | 250 | 125 | 250 | 125 |
| Ванкомицин | 4 | 2 | 4 | – | – | – | – | – |

## Выводы

Таким образом, в ходе выполненного исследования проведена первичная оценка антимикробной активности новых производных 4,4а-дигидроксантона.

Показано, что исследуемые соединения обладали высокой и средней антистафилококковой активностью. Выявлено наиболее активное соединение X, содержащее в 5 и 7 положениях бром и хлор, в отношении *Staphylococcus aureus,* по действию сопоставимое с ванкомицином.

При исследовании антимикробного действия в отношении *Bacillus cereus* установлено, что соединения проявляли умеренное действие, а в отношении *Escherichia coli* были практически не активны.

Производные были также малоактивны и в отношении *Candida albicans*.

Суммируя вышесказанное, можно сделать вывод, что получен новый перспективный класс антистафилококковых агентов – 4,4а-дигидроксантонов. Дальнейшее изучение данных соединений и их модификация позволит повысить их эффективность и расширить спектр действия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

2. Antifungal and Antibacterial Activity of the Newly Synthesized 2-Xanthone Derivatives / H. Marona [and etc.] // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2009. – 342. – P. 9–18.

3. New antibacterial xanthone from the marine sponge-derived Micrococcus sp. EG45 / Enas E. Eltamany [and etc.] // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. – 2014. – 24 (21). – P. 4939–4942.

4. Pinto M.M.M. Xanthone Derivatives: New Insights in Biological Activities / M.M.M. Pinto, M.E. Sousa, M.S.J. Nascimento // Current Medicinal Chemistry. – 2005. – 12 (21). – P. 2517–2538.

5. Synthetic Route to 4,4a- and 3,4-Dihydroxanthones through [4+2] Cycloaddition and Base-Assisted Sigmatropic Rearrangement / N. M. Chernov [and etc.] // European Journal of Organic Chemistry. – 2017. – P. 2836—2841.

**SUMMARY**

***NEW DERIVATIVES OF 4,4A-DIHYDROXANTONE AND THEIR ANTIMICROBIAL ACTIVITY***

**Frolova V.V., post-graduate of the 2 year of studying**
**Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Antimicrobial activity of new derivatives of 4,4a-dihydroxantone against bacterial cultures *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Escherihia coli* and a yeast *Candida albicans* were studied. High antistaphylococcal activity of some compounds has been established.

***Key words:*** dihydroxantones, antimicrobial activity, *Staphylococcus aureus*.

**REFERENCES**

1. The guidelines for preclinical studies of pharmaceuticals. Part one. – M.: Grif and K, 2012. – 944 p.

2. Antifungal and Antibacterial Activity of the Newly Synthesized 2-Xanthone Derivatives / H. Marona [and etc.] // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2009. – 342. – P. 9–18.

3. New antibacterial xanthone from the marine sponge-derived Micrococcus sp. EG45 / Enas E. Eltamany [and etc.] // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. – 2014. – 24 (21). – P. 4939–4942.

4. Pinto M.M.M. Xanthone Derivatives: New Insights in Biological Activities / M.M.M. Pinto, M.E. Sousa, M.S.J. Nascimento // Current Medicinal Chemistry. – 2005. – 12 (21). – P. 2517–2538.

5. Synthetic Route to 4,4a- and 3,4-Dihydroxanthones through [4+2] Cycloaddition and Base-Assisted Sigmatropic Rearrangement / N. M. Chernov [and etc.] // European Journal of Organic Chemistry. – 2017. – P. 2836–2841.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА АКТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ФУМАРАТ- И МАЛАТСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ ДИМЕТИЛАМИНОЭТАНОЛА

**Чистякова Е.Ю., асп. 3 года обучения**
Руководитель: **Оковитый С.В.,** докт. мед. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** elizaveta.chistyakova@pharminnotech.com

Приводятся результаты сравнительного анализа влияния новых фумарат- и малатсодержащих производных диметиламиноэтанола на физическую работоспособность и выносливость тренированных аутбредных мышей.

***Ключевые слова:*** *актопротекторы, физическая работоспособность, динамическая выносливость, статическая выносливость, беговая дорожка, диметиламиноэтанол.*

Производные диметиламиноэтанола (ДМАЭ), содержащие интермедиаты цикла трикарбоновых кислот (в частности, фумаровую, яблочную кислоту) представляют интерес как потенциальные актопротекторные средства, поскольку включаются в процессы энергопродукции, а также являются естественными стабилизаторами биологических мембран и обладают антиоксидантными свойствами [1].

**Экспериментальная часть**

Исследование проводили на 70 белых беспородных мышах-самцах в возрасте 3 месяцев, массой 20–30 г. Животные были получены из Федерального государственного унитарного предприятия «Питомник лаборатор-

ных животных «Рапполово» (Ленинградская область). Все эксперименты выполняли в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ 33044-2014 от 01.08.2015 «Принципы надлежащей лабораторной практики», приказом Минздрава РФ от 01.04. 2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Животных содержали в стандартных условиях вивария при температуре 18–26°С со свободным доступом к воде, пище, при двенадцатичасовом цикле день/ночь.

В ходе эксперимента моделировали тренировочный процесс. Тренировка животных осуществлялась на беговой дорожке «тредмил» (Treadmill, TSE Systems, Германия). Она заключалась в их ежедневном беге в течение 1 часа (скорость движения ленты – 0,2 м/с, угол наклона ленты – 15°). Тренировочному процессу предшествовало трехдневное обучение животных (бег в течение 15 минут при скорости движения ленты 0,05, 0,1 и 0,15 м/с соответственно, угол наклона ленты 15°) [2]. На основании способности к бегу на беговой дорожке проводили рандомизацию на 7 групп (по 10 животных в группе). Животных, у которых не выработался устойчивый навык бега, выводили из эксперимента.

Объектами исследования служили фумарат- и малатсодержащие производные диметиламиноэтанола, которые давали животным на протяжении всего периода тренировок (производные ДМАЭ-фумарат и ДМАЭ-L-малат). Исследуемые препараты вводились внутрижелудочно в дозе 75 мг/кг в двух режимах: за 30 минут до тренировки, либо сразу после нее. Контрольная группа мышей получала физиологический раствор (до или после тренировки). В качестве препарата сравнения использовали раствор этилтиобензимидазола в дозе 25 мг/кг, который животные получали сразу после тренировки как средство восстанавливающего действия.

Для оценки динамической выносливости использовали прибор «вращающийся стержень» (Rota Rod, Ugo Basile, Италия), для определения статической выносливости и оценке изменения работоспособности – прибор для измерения силы хвата (Grip Strength Meter, TSE Systems, Германия). Все показатели снимали перед началом тренировки – в первый день эксперимента (фон), спустя 2 и 4 недели тренировок. Статистическую обработку данных выполняли в программе Statistica 6.0 (критерий Вилкоксона-Манна-Уитни, при $p < 0,05$ и ниже).

В результате проведенного эксперимента установлено, что при введении исследуемых препаратов до тренировки происходит увеличение динамической выносливости животных: в группе, получавшей производное ДМАЭ-малат на 68% и 187%, производное ДМАЭ-фумарат – на 55% и 130%, в группе сравнения (этилтиобензимидазол) – на 71% и 158% и в группе контроля (физиологический раствор) – на 45% и 71% после 2 и 4 недель тренировок соответственно.

При режиме введения препаратов сразу после тренировки отмечено увеличение продолжительности удержания мышей на вращающемся стержне: в группе, получавшей производное ДМАЭ-малат на 41% и 103%, производное ДМАЭ-фумарат – на 15% и 126% спустя 2 и 4 недели тренировок соответственно.

Результаты оценки статической выносливости показали, что отмечается рост показателя силы хвата: в группах животных, получавших за 30 минут до тренировки производное ДМАЭ с L-малатом на 36% и 79%, ДМАЭ с фумаратом – на 5% и 54%, в группе сравнения – на 25% и 70% и группе контроля – на 20% и 50% на конец 2 и 4 недель тренировок соответственно.

В режиме введения препаратов после тренировки сила хвата увеличилась в группах животных, получавших производное ДМАЭ-малат на 50% и 83%, производное ДМАЭ-фумарат – на 40% и 44% спустя 2 и 4 недели тренировок соответственно.

**Выводы**

По итогам эксперимента можно сделать следующие выводы:

1. Курсовое введение производного ДМАЭ-L-малат экспериментальным животным приводит к росту силы хвата в среднем на 40–50% через 2 недели тренировок и на 80% через 4 недели тренировок. Существенного различия в режимах введения (до или после бега на беговой дорожке) не наблюдается.

2. В группе животных, получавших производное ДМАЭ-фумарат отмечен прирост силы хвата в течение 4 недель приблизительно на 40% вне зависимости от режима введения. При использовании режима введения после бега на тредмиле прирост силы хвата выше на 35% уже на второй неделе тренировок.

3. По сравнению с контрольной группой работоспособность животных по истечению 4 недель тренировок растет в группе сравнения на 20% быстрее, в группе, получавшей производное ДМАЭ-малат на 30% быстрее и не изменяется в группе получавшей производное ДМАЭ-фумарат.

4. По результатам оценки динамической выносливости показано, что для малатсодержащего соединения, более перспективным является режим введения до тренировки (прирост выносливости выше в среднем на 80% по сравнению с режимом введения после бега к концу 1 месяца тренировок).

5. В группах животных, получавших производное ДМАЭ-фумарат, к концу 4 недели эксперимента прирост времени удержания на вращающемся стержне при некритической скорости вращения вала одинаков при вне зависимости от режима введения. При этом скорость достижения этого эффекта выше при введении препарата за 30 минут до тренировки (так, после 2 недель эффект в среднем на 40% более выражен).

6. Динамическая выносливость во всех экспериментальных группах увеличивается по сравнению с контрольной группой, получавшей физиологический раствор. В порядке убывания активности исследуемые соединения ранжированы следующим образом: малатсодержащее производное ДМАЭ – этилтиобензимидазол – фумаратсодержащее производное ДМАЭ.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Шустов Е.Б. Поиск закономерностей, определяющих антигипоксическую активность соединений с ноотропным и нейропротекторным действием / Е.Б. Шустов, В.Н. Каркищенко, Х.Х. Семенов, В.Ц. Болотова, В.Н. Юсковец // Биомедицина. 2015. – № 1. – С. 18–23.

2. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. – М.: Изд-во Гриф и К, 2012. – 944 с.

**SUMMARY**

***EXPERIMENTAL ESTIMATION OF ACTOPROTECTIVE ACTIVITY OF FUMARATE AND MALATE DERIVATIVES OF DIMETHYLAMINOETHANOL***

**Chistyakova E.Yu., 3rd year post-graduate student**
**Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popova St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

This paper presents the results of a comparative analysis of the effect of new fumarate and malate-containing dimethylaminoethanol derivatives on the physical performance and endurance of trained outbred mice.

***Key words:*** actoprotectors, physical performance, dynamic endurance, static endurance, treadmill, dimethylaminoethanol.

**REFERENCES**

1. Shustov E.B. Search of regularities, determining antihypoxic activity of the compounds with nootropic and neurotropic action / E.B. Shustov, V.N. Karkishhenko, H.H. Semjonov, V.C. Bolotova, V.N. Juskovec // Biomedicine. 2015. – № 1. – P. 18–23.

2. Mironov A. N. Guidance on Preclinical Trials of Drugs. Part I. / Ed. A.N. Mironov. – Moscow: Publishing House Grief and K, 2012. – 944 p.

## ЭКСТРАКТ АСТРАГАЛА ЛИСЬЕГО КАК СРЕДСТВО КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ

**Шур Ю.В., ассистент, Сергалиева М.У., старший преподаватель**
Руководитель: **Самотруева М.А.,** докт. мед. наук
ФГБОУ ВО «Астраханский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России,
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, Российская Федерация

***E-mail:*** flora-888@mail.ru

Экспериментальное исследование посвящено изучению психотропного эффекта экстракта травы Астрагала лисьего (*Astragalus vulpinus Willd*.) в условиях информационного стресса и выполнено на нели-

нейных белых крысах-самцах. Психоэмоциональное состояние животных анализировали по результатам исследования их поведения в тесте «Открытое поле».

В ходе исследования установлено, что в условиях информационного стресса экстракт Астрагала лисьего проявляет стресспротекторное действие, устраняя изменения психоэмоционального статуса животных.

***Ключевые слова:*** *информационный стресс, Астрагал лисий, фармакологическая активность, поведение, тест «Открытое поле».*

Ускорение темпа жизни и увеличение потребностей человека, появление современных наукоемких технологий, увеличение объема информации приводит к чрезмерному информационному воздействию, так называемому «информационному стрессу», являющимся одной из важнейших проблем постиндустриального общества. В результате информационных перегрузок (использование социальных сетей в повседневном общении, рост числа информационных и коммуникационных систем, применение компьютерных технологий, медиа-средств, мобильных средств общения и др.) происходит истощение адаптационных возможностей организма, что, в свою очередь может стать причиной психосоматических заболеваний [1, 2].

Одной из приоритетных задач современной фармакологии является разработка новых средств коррекции различных стресс-индуцированных состояний. Существенную роль в решении данной проблемы могут сыграть средства растительного происхождения. В этом направлении интерес представляет Астрагал лисий (*Astragalus vulpinus Willd*) – растение рода Астрагал, семейства бобовых, произрастающий в Астраханской области [4].

**Экспериментальная часть**

Исследование выполнено на белых беспородных крысах-самцах (6–8 мес.). Животные были распределены по группам (n = 10): 1-ю группу составили контрольные крысы; 2-ю группу – животные, подвергавшиеся воздействию информационного стресса (ИС) в течение 20 дней; 3-ю группу – крысы, которым вводили экстракт Астрагала лисьего внутрижелудочно в дозе 50 мг/кг/сут в течение 14 дней и подвергавшиеся воздействию ИС. В работе применяли водно-этанольный экстракт Астрагала лисьего, который вводили животным внутрижелудочно с помощью зонда. ИС моделировали путем формирования пищедобывательного поведения в многоальтернативном лабиринте. Для усложнения задачи, поставленной перед крысами, структуру лабиринта меняли каждый день. Психоэмоциональное состояние животных оценивали по результатам изучения поведения в тесте «Открытое поле» (ОП) [3].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ Microsoft Office Excel 2007, BIOSTAT 2008 Professional 5.8.4.3. с определением t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони.

Результаты, полученные в ходе экспериментального исследования психоэмоционального состояния крыс, находившихся под воздействием ИС, свидетельствуют о формировании у них тревожно-депрессивных нарушений. Анализ поведения животных в тесте ОП на фоне информационной нагрузки показал снижение показателей ориентировочно-исследовательского поведения по сравнению с интактными особями: горизонтальной двигательной активности на 12% ($p > 0,05$), вертикальной – на 27% ($p < 0,01$) и специфической норковой – на 48% ($p < 0,05$). Кроме того, при информационном стрессе наблюдалось уменьшение числа заходов в центральную зону теста на 33% ($p > 0,05$). Следует отметить, что стрессирование способствовало значительному возрастанию интенсивности актов кратковременного груминга более чем в 2,5 раза и увеличению количества фекальных болюсов на 30% ($p < 0,05$), а также был зафиксирован фризинг у стрессированных животных.

Влияние экстракта Астрагала лисьего на поведение животных с моделью ИС в тесте ОП показало наличие у изучаемого экстракта анксиолитической активности, проявляющейся в увеличении горизонтальной двигательной активности по отношению к стрессированным животным на 25% ($p > 0,05$). Вертикальная двигательная активность под действием экстракта статистически значимо увеличилась на 52% относительно группы «стресс» ($p < 0,05$). Кроме того, введение экстракта Астрагала лисьего способствовало увеличению норковой активности на 24%, количества заходов в центральную зону теста – на 25% в условиях информационной нагрузки на фоне снижения интенсивности кратковременного груминга на 26% по сравнению со стрессированными крысами ($p > 0,05$). Следует отметить, что введение экстракта Астрагала сопровождалось уменьшением количества фекальных болюсов как по отношению к стрессированным животным, так и к интактным животным на 58% и более чем на 46% соответственно и выраженному снижению продолжительности фризинга на 71% относительно группы «стресс» ($p < 0,01$).

Для подтверждения наличия психотропных свойств у экстракта травы Астрагала лисьего, нами была сформирована группа животных, получавших изучаемый экстракт в «фоновых» условиях. При изучении влияния экстракта травы Астрагала лисьего на поведение животных в тесте ОП выраженных изменений выявлено не было, что свидетельствует об отсутствии влияния изучаемого фитосредства на психоэмоциональное состояние организма в условиях отсутствия стрессирующего воздействия.

Таким образом, в условиях информационной нагрузки у животных выявлены депрессивно-подобные изменения в поведении. Введение экстракта травы Астрагала лисьего стрессированным крысам привело к коррекции депрессивно-подобных нарушений в поведении лабораторных животных.

## Вывод

В ходе изучения влияния экстракта травы Астрагала лисьего на поведение лабораторных животных в условиях информационного стресса установлено наличие у изучаемого фитосредства стресспротекторных, анксиолитических и антидепрессивных свойств, проявляющихся в увеличении двигательной и ориентировочно-исследовательской активности, а также в уменьшении проявлений признаков ситуативной тревожности. Полученные данные актуализируют дальнейшее проведение углубленных исследований механизмов фармакологического действия растения с целью возможного создания на его основе новых фитопрепаратов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ковтунович, М. Г. Информационный стресс / М. Г. Ковтунович, К. Е. Маркачев // Психологическая наука и образование. – 2008. – № 5. – С. 83–91.

2. Медведева, Н. И. Современная социальная среда как фактор и источник информационного стресса / Н. И. Медведева // Вестник Северо-Кавказского федерального университета. – 2015. – № 2 (47). – С. 235–239.

3. Самотруева, М. А. Экспериментальные модели поведения / М. А. Самотруева, Д. Л. Теплый, И. Н. Тюренков // Естественные науки. – 2009. – Т. 27, № 2. – С. 140–152.

4. Сергалиева, М.У. Растения рода Астрагал: перспективы применения в фармации / М.У. Сергалиева, М.В. Мажитова, М.А. Самотруева // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – № 2. – С. 17–31.

## SUMMARY

### *EXTRACT ASTRAGALUS VULPINUS AS MEANS OF CORRECTION OF VIOLATIONS OF THE PSYCHOEMOTIC CONDITIONS*

**Shur J.V., assistant professor, Sergaliyeva M.U., senior lecturer**
**Astrakhan State Medical University;**
**121, Bakinskaya St, Astrakhan, 414000, Russian Federation**

The experimental study is devoted to the study of the psychotropic effect of the extract of grass Astragalus vulpinus under the conditions of information stress and performed on white mongrel male rats. The psycho emotional state of the animals was assessed by the results of studying the behavior in the «Open field» test.

In the course of the study, it was found that under the conditions of information stress, Astragalus vulpinus shows a stress protective effect, eliminating changes in the psychoemotional status of animals.

***Key words:*** informational stress, Astragalus vulpinus, pharmacological activity, behavior, test «Open field».

## REFERENCES

1. Kovtunovich M. G., Markachev K. E. Informatsionnyy stress [Information stress]. Psikhologicheskaya nauka i obrazovanie [Psychological Science and Education], 2008, no. 5, pp. 83–91.

2. Medvedeva, N. I. Sovremennaya sotsial'naya sreda kak factor i istochnik informatsionnogo stressa [Modern social environment as a factor and a source of informational stress]. Vestnik Severo-Kavkazskogo federal'nogo universiteta [Bulletin of the North Caucasus Federal University], 2015, no. 2 (47), pp. 235–239.

3. Samotrueva M. A., Teplyy D. L., Tyurenkov I. N. Eksperimental'nye modeli povedeniya [Experimental models of behavior]. Estestvennye nauki [Natural Sciences], 2009, no. 2, pp. 140–152.

4. Sergalieva M.U., Mazhitova M.V., Samotrueva M.A. Rastenija roda Astragal: perspektivy primenenija v farmacii [Plants of the genus Astragalus: prospects for application in pharmacy] Astrakhan medical journal, 2015, no 2, pp. 17–31.

## ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИИ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА КАРБОКСИМЕТИЛАЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ С АНТИБИОТИКАМИ

**Щукина А.В., магистрант 1-го года обучения, Михайлова П.А., бакалавр 4-го года обучения, Кутькина Д.Н., аспирант 3го года обучения**
Руководитель: **Иозеп А.А.,** д.фарм.наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул., проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail:*** daria.kutkina@pharminnotech.com

Изучено влияние условий реакции на результаты ацилирования некоторых антибиотиков – аминогликозидов этиловым эфиром карбоксиметилальгиновой кислоты.

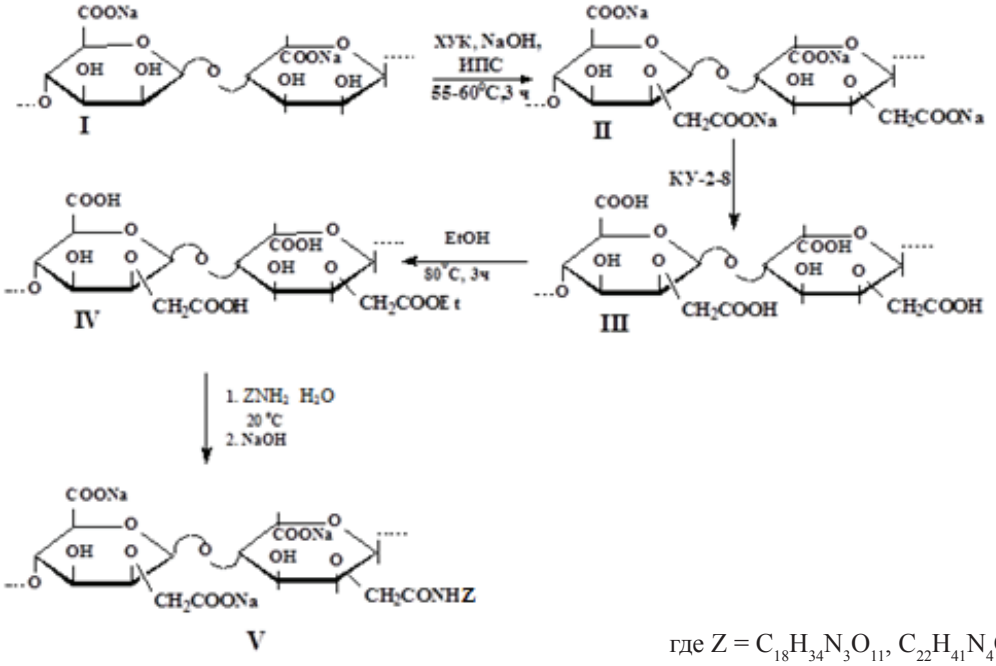
***Ключевые слова:*** *карбоксиметилальгиновая кислота, этерификация, этиловый эфир карбоксиметилальгиновой кислоты.*

### Введение

Создание полимерных аналогов противомикробных веществ является одним из путей преодоления возникающей резистентности микроорганизмов к действию существующих лекарственных препаратов [1]. Альгиновая кислота, широко применяемая в различных отраслях промышленности, а также в фармации и медицине, в той или иной степени обладает иммуномодулирующим, противоопухолевым, противовирусным, антибактериальным, противогрибковым действием и другими ценными свойствами. В связи с этим большой интерес представляютпродукты взаимодействия альгиновой кислоты с антибиотиками, однако ацилирующая активность ее очень мала. Поэтому целью нашей работы было исследовать реакцию этилового эфира карбоксиметилальгиновой кислоты с некоторыми антибиотиками – аминогликозидами.

### Экспериментальная часть

Химическую модификацию альгиновой кислоты осуществляли по следующей схеме:




где Z = $C_{18}H_{34}N_3O_{11}$, $C_{22}H_{41}N_4O_{13}$

Карбоксиметилальгиновую кислоту (КМАК) получали алкилированием полисахарида хлоруксусной кислотой в изопропиловом спирте и присутствии водной щелочи. Соль карбоксиметилальгиновой кислоты не может быть использована в реакциях ацилирования, поэтому ее превращали в кислоту методом колоночной ионообменной хроматографии [2].

Этерификацию полученных образцов проводили в избытке этилового спирта в условиях автокатализа [2], либо в присутствии кислотного катализатора. Качественный и количественный анализ сложноэфирных групп осуществляли гидроксамовой реакцией [2].

Аналогичным способом получали этиловый эфир декстрана (ЭЭ КМД). В работе использовали образец ЭЭ КМД с содержанием карбоксиметильных и этоксикарбонилметильных групп 0,6 и 0,33 моль на моль монозвена полисахарида, соответственно [3].

Сложные эфиры полисахаридкарбоновых кислот являются удобными ацилирующими агентами при конструировании полимерных лекарств на основе антибиотиков, ферментов и других малоустойчивых веществ. Они не образуют соли с нуклеофилами и реагируют с ними в мягких условиях.

В качестве нуклеофилов нами были выбраны аминогликозиды 1 и 3 поколения – канамицин и амикацин. Реакцию ацилирования основания антибиотика проводили в воде и при комнатной температуре. Этиловый эфир КМАК суспендировали в водном растворе антибиотика и выдерживали от 1 до 6 часов. В некоторых случаях карбоксильные группы полисахарида нейтрализовали содой. Затем продукт реакции осаждали спиртовым раствором щелочи, центрифугировали и переосаждали из 0,1 н. щелочи. Полученный амид промывали спиртом, сушили в вакууме и определяли содержание азота методом сжигания с использованием реактива Несслера.

В ИК спектрах полученных образцов, по сравнению с со спектром этилового эфира КМАК, усиливается интенсивность полос поглощения в области 3428 и 3244 $нм^{-1}$, что можно объяснить появлением в продукте реакции аминогрупп.

Полученные образцы характеризовали степенью замещения $C_з$ –количество моль амидных групп, приходящихся на монозвено полисахарида, а реакцию – степенью превращения сложноэфирных групп в амиды $C_п$ – % сложноэфирных групп, вступивших в реакцию.

**Таблица 1**

**РЕЗУЛЬТАТЫ АЦИЛИРОВАНИЯ АНТИБИОТИКОВ ЭТИЛОВЫМ ЭФИРОМ КАРБОКСИМЕТИЛАЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ ($C_{км}$ = 1.21, $C_э$ = 0.3)**

| Время, ч | Избыток антибиотика, в моль на моль сложноэфирных групп | $C_з$, моль/моль | $C_п$, % |
|---|---|---|---|
| Результаты реакции с канамицином | | | |
| 1.5 | 2 | 0.02 | 7 |
| 1.5 | 4 | 0.03 | 10 |
| 3 | 4 | 0.03 | 10 |
| 4 | 4 | 0.034 | 11 |
| 6 | 4 | 0.035 | 12 |
| 1.5 | 2* | 0.03 | 10 |
| 1.5 | 4* | 0.14 | 47 |
| Результаты реакции с амикацином ($C_{км}$ = 0.8, $C_э$ = 0.31) | | | |
| 1.5 | 4* | 0.13 | 42 |

*в присутствии соды

При определении условий получения продукта с необходимой степенью замещения варьировали время проведения реакции и избыток антибиотика, а также определяли влияния соды на результаты реакции.

Увеличение избытка антибиотика с 2 до 4 моль на моль сложноэфирных групп привело к незначительному повышению степени замещения (с 0,02 до 0,03 моль антибиотика на моль монозвена за 1,5

часа). Поэтому в дальнейшем использовали избыток антибиотика 4 моль/моль. Еще меньшее влияние на содержание антибиотика в полисахариде оказало увеличение длительности реакции с 1,5 до 6 часов ($C_з$ = 0,03–0,035). Проанализировав полученные результаты, мы предположили, что свободные карбоксильные группы в полисахариде при смешении реагентов образуют соли с большим по массе основанием антибиотика (масса которого равна 4 моносахаридным фрагментам КМАК), что сильно затрудняет доступ нуклеофила к сложноэфирной группе. Поэтому для предотвращения образования соли между КМАК и основанием антибиотика, мы стали добавлять в реакционную массу соду для нейтрализации карбоксильных групп.

Как и ожидалось, добавление соды повысило выход реакции более чем в 4 раза. Содержание антибиотика в продукте повысилось до 0,13–0,14 моль на монозвено, а степень превращения сложноэфирных групп в амидные до 42–47%.

При ацилировании антибиотиков этиловым эфиром КМД (1,5 часа, канамицина 5 моль на моль сложноэфирных групп, без соды) получен образец с содержание антибиотика 0,13 моль на монозвено и $C_п$ = 21,6%.

Вполне вероятно, это связано с отсутствием уроновых кислот в декстране, что подтверждает правильность нашего вывода о роли карбоксильных групп в процессе ацилирования антибиотиков.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Платэ Н. А., Васильев А. Е. Физиологически активные полимеры. – М.: Химия, 1986. – 296 с.

2. Черемушкин, А.И. Этиловый эфир карбоксиметилальгиновой кислоты и его ацилирующая активность в реакциях с N-нуклеофилами. / А.И.Черемушкин, Т.И. Тарадейко, А.А.Иозеп// ЖОХ – 2015 – Т. 85, вып. 6. С. 1012–1016.

3. Иозеп, А.А. Синтез сложных эфиров карбоксиметилдекстрана. / А.А. Иозеп, Т.Ю. Ильина, Б.В. Пассет // Ж. прикл. химии. – 1999. – Т. 66. № 5. С.1106–1110

## SUMMARY

### *RESEARCH OF THE REACTION OF THE ETHYL ETHER OF CARBOXYMETHYLALGINE ACID WITH ANTIBIOTICS*

**Schukina A.V, Master of the 1 year of education, Mikhailova P.A., Bachelor of the 4th year of study, Kutkina D.N., post-graduate student of the 3rd year**
**Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The influence of the reaction conditions on the results of acylation of certain antibiotics – amino glycosides with ethyl ester of carboxymethylalginic acid was studied.

***Key words:*** carboxymethyl alginic acid, etherification, carboxymethylalginic acid ethyl ester.

## REFERENCES

1. Plate N.A, Vasiliev A.E. Physiologically active polymers. – Moscow: Chemistry, 1986. – 296 p.

2. Cheremushkin, A.I. Ethyl ester of carboxymethyl alginic acid and its acylating activity in reactions with N-nucleophiles. / A.I. Cheremushkin, T.I. Taradeiko, A.A.Iozep // J.of General Chem. – 2015 – T.85 – Issue 6. – P. 1012–1016.

3. Iozep A.A. Synthesis of esters of carboxymethyldextran./ A.A. Iozep, T.Y. Il'ina, B.V. Passet// J. applied Chemistry.– 1999. – V.66. – Issue 5. – P.1106–1110.

# СИНТЕЗ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ХЛОРИДОВ 1-ЗАМЕЩЕННЫХ 7-(*н*-БУТОКСИ)-6-МЕТОКСИ-3-МЕТИЛ-3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИНИЯ

**Юсов А.С., аспирант второго года обучения**

Руководители: **Михайловский А.Г.**[1], д. фарм. наук, профессор; **Махмудов Р.Р.**[2], к. фарм. наук, доцент

[1]Пермская государственная фармацевтическая академия,
614990, Пермь, ул. Полевая 2, РФ

[2]Пермский государственный научно-исследовательский университет,
614990, Пермь, ул. Букирева 15

***E-mail:*** bav@psu.ru

Циклоконденсацией О-бутилированного эвгенола с различными нитрилами синтезированы 1-замещенные 3-метил-6-метокси-7-(*н*-бутокси)-3,4-дигидроизохинолина. Гидрохлориды полученных соединений были изучены на анальгетическую активность по тесту «горячей пластинки». Опыты показали, что полученные соединения проявляют анальгетический эффект, превышающий метамизол натрия и близкий к ибупрофену.

***Ключевые слова:*** *1-замещенные 3-метил-6-метокси-7-(н-бутокси)-3,4-дигидроизохинолины, гидрохлориды, анальгетическая активность, превышающая метамизол натрия и близкая к ибупрофену.*

Ранее нами были получены уреиды, производные изохинолинэтановой кислоты и изучены их анальгетические свойства [1]. Фармакологические исследования этих соединений показали, что дальнейший поиск новых анальгетиков в ряду изохинолина является перспективным.

Синтез производных изохинолина IIIа–м осуществлен известной реакцией циклоконденсации О-алкилированного эвгенола с соответствующими нитрилами [2, 3]. Фенольный гидроксил в молекуле эвгенола I был количественно проалкилирован йодбутаном в условиях межфазного катализа в системе 18-краун-6/КОН. Образующийся при этом эфир II без очистки использовался для дальнейшей циклоконденсации по Риттеру. В качестве нитрильной составляющей использовали циановодород (IIIа), ацетонитрил (IIIб), бутиронитрил (IIIв), *п*-бром-бензонитрил (IIIг), бензилцианид (IIIд), 3-метокси-пропионитрил (IIIе), 3-феноксипропионитрил (IIIж), хлорацетонитрил (IIIз), и амиды цианоуксусной кислоты (IIIи–м). В результате синтезированы соответствующие изохинолины IIIа–м. Для фармакологических исследований использованы гидрохлориды, образующиеся при пропускании через раствор соответствующего основания сухого HCl. Полученные гидрохлориды (IIIа–м)·HCl представляют собой желтые кристаллические вещества, растворимые в воде. Характеристики впервые полученных веществ представлены в табл. 1.

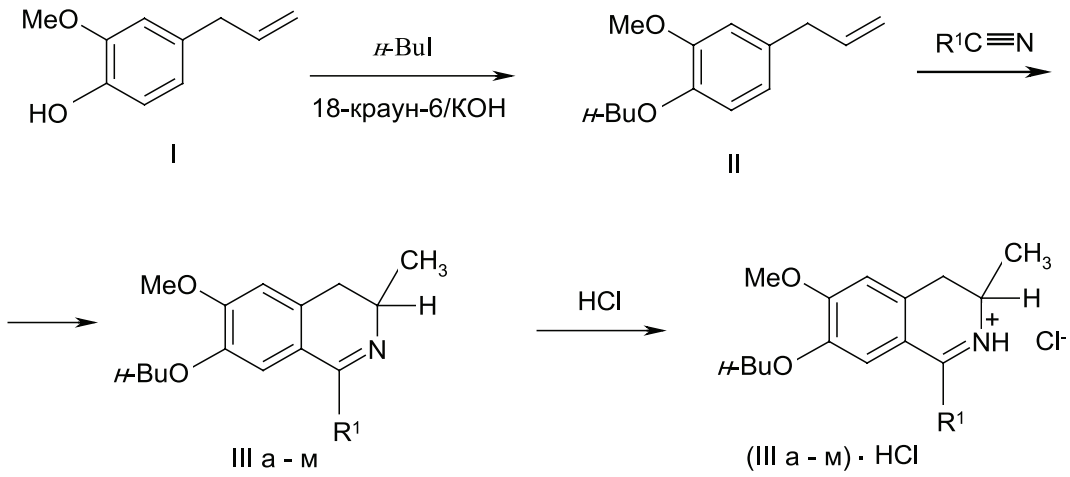
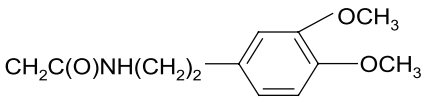


**Таблица 1**

**СВОЙСТВА СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

| Соединение | $R^1$ | Бруттоформула | $T_{пл.}$, °C | Выход, % |
|---|---|---|---|---|
| IIIа·HCl | H | $C_{15}H_{21}NO_2$·HCl | 121–122 | 82 |
| IIIб·HCl | $CH_3$ | $C_{16}H_{23}NO_2$·HCl | 124–126 | 66 |
| IIIв·HCl | $CH_2CH_2CH_3$ | $C_{18}H_{27}NO_2$·HCl | 129–130 | 75 |
| IIIг·HCl | *n*-Br-$C_6H_4$ | $C_{21}H_{24}NO_2Br$·HCl | 191–193 | 68 |
| IIIд·HCl | $CH_2C_6H_5$ | $C_{22}H_{27}NO_2$·HCl | 125–127 | 78 |
| IIIе·HCl | $CH_2CH_2OCH_3$ | $C_{18}H_{27}NO_3$·HCl | 97–99 | 72 |
| IIIж·HCl | $CH_2CH_2OC_6H_5$ | $C_{23}H_{29}NO_3$·HCl | 100–102 | 65 |
| IIIз·HCl | $CH_2Cl$ | $C_{16}H_{22}NO_2Cl$·HCl | 161–163 | 67 |
| IIIи·HCl | $CH_2C(O)NH_2$ | $C_{17}H_{24}N_2O_3$·HCl | 187–189 | 84 |
| IIIк·HCl | $CH_2C(O)N(CH_2)_4$ | $C_{21}H_{30}N_2O_3$·HCl | 172–174 | 78 |
| IIIл·HCl | $CH_2C(O)N(CH_2)_4O$ | $C_{21}H_{30}N_2O_4$·HCl | 185–186 | 87 |
| IIIм·HCl |  | $C_{27}H_{36}N_2O_5$·HCl | 195–197 | 63 |



ИК спектры оснований соединений IIIа–з содержат полосы поглощения азометиновой группы в области 1620–1640 $см^{-1}$, а спектры оснований соединений IIIи–м имеют уширенные полосы поглощения хелатированной группы NH цикла (3100–3150 $см^{-1}$). Это подтверждает факт того, что основание молекулы амидов имеет Z-конфигурацию, стабилизированную внутримолекулярной водородной связью.

**Экспериментальная химическая часть**

ИК-спектры сняты на спектрометре Specord M-80 в вазелиновом масле, спектры ПМР записаны на приборе Bruker AMX 300 (300 Мгц) в растворе ДМСО-$d_6$, внутренний стандарт – ГМДС (0,05 м.д. относительно ТМС).

Вещества перекристаллизованы из ацетонитрила. Данные элементного анализа (C, H, N и Cl) соответствуют вычисленным. Контроль за чистотой полученных продуктов осуществлен с помощью ТСХ в системе хлороформ-ацетон, 9:1, проявление парами йода. Основания для снятия спектров ПМР и ИК получены обработкой соответствующего гидрохлорида 25% раствором аммиака.

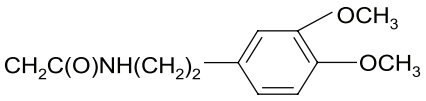
Хлориды 1-замещенных 7-(*н*-бутокси)-6-метокси-3-метил-3,4-дигидроизохинолиния (IIIа–м) · HCl. Смесь 21.6 мл (0.12 моль) эвгенола (I), 17.2 мл (0,15 моль) йодистого н-бутила (н-йодбутана) и 0.5 г (0.0019 моль) 18-краун-6 в присутствии 20 г (0.36 моль) КОН в 150 мл бензола интенсивно перемешивают при температуре 40–50°C в течение двух часов, а затем охлаждают до 20°C. Охлажденный раствор отфильтровывают, промывая щелочь бензолом два раза по 50 мл. Фильтрат отгоняют до объема примерно 70 мл. К полученному бензольному раствору соединения (II) добавляют 0,1 моль соответствующего нитрила, 15 мл ледяной уксусной кислоты, а затем по каплям 30 мл концентрированной серной кислоты. Смесь интенсивно перемешивают при температуре 50–60°C в течение 30 мин, после чего выливают в 300 мл ледяной воды и отделяют бензольный слой. Водную фазу нейтрализуют раствором аммиака. Кристаллический осадок основания, выпадающий при охлаждении до 5–7°C, отфильтровывают, сушат, растворяют в 250 мл этилацетата и пропусканием сухого HCl получают гидрохлорид, который отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

### Экспериментальная фармакологическая часть

Анальгетическую активность исследовали на беспородных белых мышах массой 18–22 г методом термического раздражения «горячая пластинка» [4]. Исследуемые препараты вводили внутрибрюшинно в виде взвеси в 2% крахмальной слизи в дозе 50 мг/кг. Показателем болевой чувствительности служила длительность пребывания животного на горячей пластинке в ответ на термическое раздражение. В качестве препарата сравнения использовали метамизол натрия в дозе 93 мг/кг, что соответствует $ED_{50}$ при внутрибрюшинном введении и ибупрофен в дозе 50 мг/кг [5]. Статистическая обработка проведена на основании 54 опытов. Эффект считали достоверным при $p \leq 0,05$ по сравнению с контролем и препаратами сравнения.

**Таблица 2**

**АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

| Соединение | $R^1$ | Анальгетическая активность, время оборонительного рефлекса, с |
|---|---|---|
| IIIа·HCl | H | 19,12 ± 1,42 |
| IIIб·HCl | $CH_3$ | 18,60 ± 0,70 |
| IIIв·HCl | $CH_2CH_2CH_3$ | 19,80 ± 1,52 |
| IIIг·HCl | *n*-Br-$C_6H_5$ | 22,70 ± 0,74 |
| IIIд·HCl | $CH_2C_6H_5$ | 18,30 ± 0,86 |
| IIIе·HCl | $CH_2CH_2OCH_3$ | 20,30 ± 0,86 |
| IIIж·HCl | $CH_2CH_2OC_6H_5$ | 20,22 ± 0,68 |
| IIIз·HCl | $CH_2Cl$ | 18,00 ± 1,16 |
| IIIи·HCl | $CH_2C(O)NH_2$ | 19,70 ± 1,36 |
| IIIк·HCl | $CH_2C(O)N(CH_2)_4$ | 20,10 ± 1,20 |
| IIIл·HCl | $CH_2C(O)N(CH_2)_4O$ | 19,82 ± 1,44 |
| IIIм·HCl |  | 22,30 ± 0,86 |
| Контроль: 2% крахмальная слизь | | 10,20 ± 0,75 |
| Метамизол натрия | | 16,33 ± 3,02 |
| Ибупрофен | | 23,50 ± 1,12 |

Данные фармакологических исследований (табл. 2) показали, что все 12 соединений в дозе 50 мг/кг проявляют анальгетическую активность, превышающую активность метамизола натрия и сопоставимы по активности с ибупрофеном. Наиболее активным оказались гидрохлориды 1-(*п*-бромфенил)-3-метил-6-метокси-7-(*н*-бутокси)-3,4-дигидроизохинолина (IIIг·HCl) и N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амида 2-(3-метил-6-метокси-7-(*н*-бутокси)-3,4-дигидроизохинолил-1)-этановой кислоты (IIIм·HCl), для которых время оборонительного рефлекса составило соответственно 22,70 и 22,30 с.

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что исследования в области поиска анальгетиков в ряду 3-алкил-3,4-дигидроизохинолина перспективны.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. О.В. Сурикова, Е.С. Лиманский, Г.А. Александрова и др., *Хим. – фарм. журн*., 47(4), 20 –22 (2013).
2. А.Г. Михайловский, О.В. Сурикова, Е.С. Лиманский, М.И. Вахрин, *Химия природных соединений*, 2, 254–256 (2012).
3. О.В. Сурикова, А.Г. Михайловский, Б.Я. Сыропятов, М.И. Вахрин, *Хим. – фарм. журн*., 48 (10), 33–36 (2014).
4. Э. Преч, Ф. Бюльман, К. Аффольтер, *Определение строения органических соединений,* Мир, БИНОМ. Лаборатория знаний Москва (2006), с. 301.
5. В.Э. Колла, Б.Я. Сыропятов, *Дозы лекарственных средств и химических соединений для лабораторных животных,* Медицина, Москва, (1998), с.14.

**SUMMARY**

***SYNTHESIS AND ANALGESIC ACTIVITY FOR CHLORIDES OF 1-SUBSTUTUTED – 7-(N-BUTOXY)-6-METHOXY-3-METHYL-3,4-DIHYDROISOQUINOLINIUM***

**Yusov A.S. 2th year postgraduate student**
**Perm State Pharmaceutical Academy;**
**2, Polevya St., Perm, 614000, RF**

A series of 1-substituted 7-(n-butoxy)-6-methoxy-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolines have been synthesized via cyclocondensation of O-butylated eugenol with various nitriles. Hydrochlorides of the obtained compounds were studied for analgesic activity in the hot-plate test. Experiments showed that the synthesized compounds exhibit significant analgesic effect exceeding that of metamizole sodium and comparable to that of ibuprofen.

***Key words:*** 1-substituted 7-(N-butoxy)-6-methoxy-3-methyl-3, 4-dihydroisoquinolines, hydrochlorides, analgesic activity, metamizole sodium, ibuprofen analog.

**REFERENCES**

1. O.V. Surikova, E.S. Limanskiy, G.A. Alexandrova and et., Pharmaceutical Chemistry Journal, Vol. 47 (4), 20–22 (2013).
2. A.G. Mikhailovskii, O.V. Surikova, E.S. Limanskiy, M.I. Vakhrin, Chemistry of natural compounds, Vol. 2, 254–256 (2012).
3. O.V. Surikova, A.G. Mikhailovskii, B.Y. Syropyatov, M.I. Vakhrin, Pharmaceutical Chemistry Journal, Vol. 48 (10), 33–36 (2014).
4. E. Pretsch, P. Bühlmann, C. Affolter, Structure determination of organic compounds*,* Springer-Verlag Berlin Heideberg 2000, p. 301 (Russ. translation).
5. V.E. Kolla, B.Y. Syropyatov, Doses of drugs and chemical compounds for laboratory animals*,* Medicine, Moscow, 1998, p. 14.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССА N-АЦЕТИЛИРОВАНИЯ *П*-АМИНОФЕНОЛА

**Юсупов Р.Д., магистрант 1 курса, Воронов А.О., асп. 4 года обучения**
Руководитель: **Фридман И.А.,** доктор технических наук, профессор
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** ruslan.yusupov95@mail.ru

Изучено влияние времени и температуры на результаты реакции ацетилирования *п*-аминофенола уксусной кислотой, определены константы скоростей реакций и параметры активации для реакций ацетилирования и гидролиза.

***Ключевые слова:*** *кинетика ацетилирования, N-ацетилирование п-аминофенола, п-аминофенол.*

Парацетамол – широко распространенный анальгетик и антипиретик, оказывающий жаропонижающее действие. Относится к группе анилидов и проявляет слабовыраженный противовоспалительный эффект.

Ключевой стадией синтеза парацетамола является ацетилирование *n*-аминофенола.

Исторически первым способом проведения ацетилирования является использование избытка уксусной кислоты более чем два к одному. К недостаткам уксусной кислоты, как ацетилирующего агента, стоит отнести проведение процесса при температуре [(100…130) °С], что способствует протеканию процессов окисления и осложняет дальнейшую очистку парацетамола. Также стоит отметить, что реакция ацетилирования аминов сопровождается обратной реакцией гидролиза. Две вышеперечисленные побочные реакции значительно снижают выход на стадии ацетилирования, который достигает, только [(50…70)%]. Ввиду своих недостатков уксусная кислота была вытеснена ацетилхлоридом и ацетангидридом.

В современных условиях использование уксусной кислоты не должно быть исключено, так как в крупнотоннажном производстве, к которому относится парацетамол, от 80 до 85 % всей себестоимости приходится на долю сырья. Стоимость уксусной кислоты в 2–3 раза дешевле ацетилхлорида и ацетангидрида. Таким образом, главной задачей является нахождение условий процесса, при которых удастся преодолеть эффект окисления и обратимости реакции.

## Экспериментальная часть

Исследование кинетики ацетилирования *n*-аминофенола проводили при температурах 90, 100, 110°С в течении 6 часов с использованием 5-кратного молярного избытка ледяной уксусной кислоты.

На протяжении эксперимента проводили отбор. В пробах определяли содержание *n*-аминофенола и уксусной кислоты.

Химическая схема процесса представлена на рис. 1.

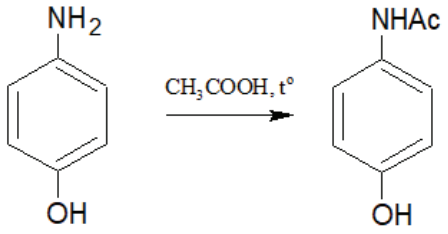



**Рис. 1.** Химическая схема ацетилирования *n*-аминофенола

В результате исследования кинетики были получены кинетические кривые (рис. 2).

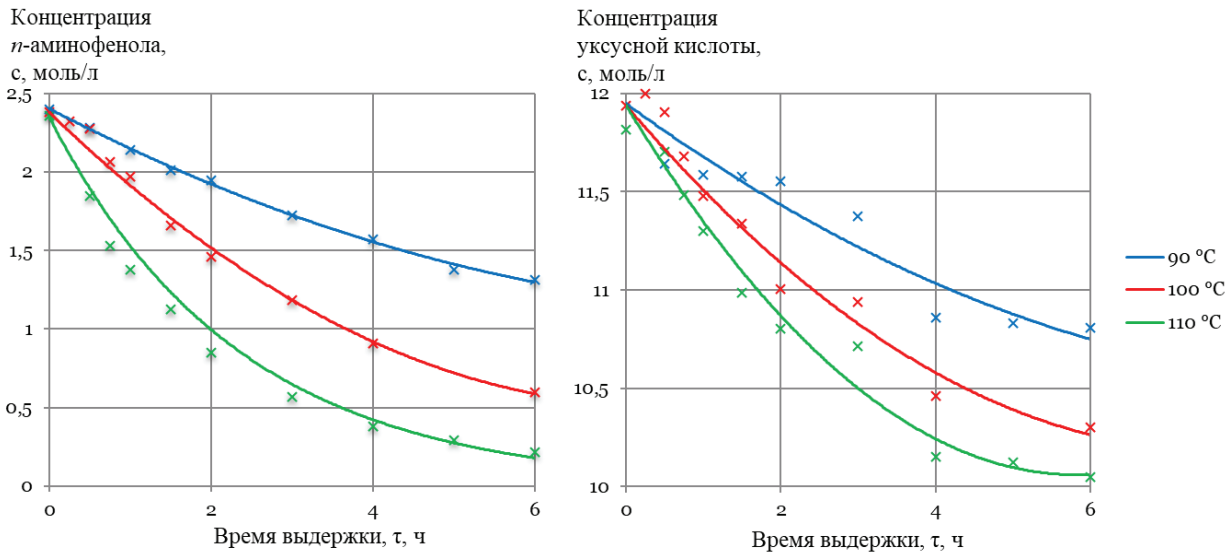



**Рис. 2.** Кинетические кривые концентраций *n*-аминофенола и уксусной кислоты

Для моделирования процесса ацетилирования была предложена модель обратимой реакции второго порядка. Кинетические уравнения в изотермических условиях представлены ниже:

$$\begin{cases} \frac{dC_{УК}}{d\tau} = \frac{dC_{ПАФ}}{d\tau} = k_{-}C_{ПАА}C_{В} - k_{+}C_{УК}C_{ПАФ} & (1а) \\ \frac{dC_{ПАА}}{d\tau} = \frac{dC_{В}}{d\tau} = k_{+}C_{УК}C_{ПАФ} - k_{-}C_{В}C_{ПАА} & (1б) \\ C_{УК0} - C_{УК} = C_{ПАФ0} - C_{ПАФ} = C_{ПАА} - C_{ПАА0} = C_{В} - C_{В0} & (1в) \end{cases}$$

где $C_{УК0}$, $C_{УК}$ – начальная и текущая концентрация уксусной кислоты, моль/л;
$C_{ПАФ0}$, $C_{ПАФ}$ – начальная и текущая концентрация *n*-аминофенола, моль/л;
$C_{ПАА0}$, $C_{ПАА}$ – начальная и текущая концентрация парацетамола, моль/л;
$C_{В0}$, $C_{В}$ – начальная и текущая концентрация воды, моль/л.

Рассчитанные значения эффективных констант скоростей прямой и обратной реакций представлены в таблице 1.

**Таблица 1**

**ЗНАЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНЫХ КОНСТАНТ СКОРОСТЕЙ ПРЯМОЙ ($k_+$) И ОБРАТНОЙ ($k_-$) РЕАКЦИЙ И КОНСТАНТ РАВНОВЕСИЯ ($K_E$)**

| t, °C | $k_+$, л/(моль×с) | $k_-$,л/(моль×с) | $K_E$ |
|---|---|---|---|
| 90 | (2,19 ± 0,05) × $10^{-6}$ | (5,59 ± 0,06) × $10^{-5}$ | 0,039 ± 0,0012 |
| 100 | (3,80 ± 0,06) × $10^{-6}$ | (6,68 ± 0,08) × $10^{-5}$ | 0,054 ± 0,0012 |
| 110 | (5,87 ± 0,07) × $10^{-6}$ | (9,13 ± 0,09) × $10^{-5}$ | 0,065 ± 0,0013 |

Для вычисления эффективных параметров активации и равновесия использовали уравнение Эйринга (2):

$$k = \frac{кT}{h} e^{\frac{\Delta S^{\neq}}{R}} e^{-\frac{\Delta H^{\neq}}{RT}} \qquad (2)$$

где, к = 1,3802×$10^{-23}$ Дж/моль – постоянная Больцмана;
h = 6,6206×$10^{-34}$ Дж·с – постоянная Планка;
$\Delta S^{\neq}$ – энтропия активации;
$\Delta H^{\neq}$ – энтальпия активации;
Вычисленные значения эффективных параметров активации и равновесия приведены в таблице 2.

**Таблица 2**

**ЗНАЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНЫХ ПАРАМЕТРОВ АКТИВАЦИИ И РАВНОВЕСИЯ**

| Реакция | $\Delta H^{\neq}$, кДж/моль | $\Delta S^{\neq}$, Дж/(моль × К) |
|---|---|---|
| Ацетилирование | 54,0±0,6 | -(206,0±4,6) |
| Гидролиз | 25,2±0,4 | -(259,0±5,6) |
| Равновесие | 28,8±0,7 | 53,0±7,0 |

**Вывод**

Изучение кинетики ацетилирования показало, что данный процесс относится к обратимым реакциям второго порядка с константой равновесия меньшей 1. Реакция является умеренно эндотермической. Поэтому повышение температуры не только ускоряет реакцию, но и сдвигает равновесие вправо.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Беляев, А.П. Физическая и коллоидная химия / А.П. Беляев, В.И. Кучук, К.И. Евстахова, Н.А. Купина, Е.Е. Малахова // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 704 с.

2. Иозеп А.А.Химическая технология фармацевтических субстанций: Учебное пособие. / Иозеп А.А., Пассет Б.В., Самаренко В.Я., Щенникова О.Б. – СПб.: Издательство «Лань», 2016. – 384 с. – (Учебники для вузов. Специальная литература).

3. Государственная Фармакопея Российской Федерации XIII издания, часть 1. – М., 2015. – С. 773–774.

4. Гордон А., Форд Р. Спутник химика. Физико-химические свойства, методики библиография. – М.: Издательство «Мир», 1976. – 396 с.

5. Государственная Фармакопея Российской Федерации. – XII Издание. – в 2-х частях. – М.: Медицина, 2010.

**SUMMARY**

***STUDY OF THE PROCESS OF N-ACETHYLENE OF P-AMINOPHENOL***

**Yusupov R.D. 1th year mag., Voronov A.O., post-graduate of the 4 year of studying**
**Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St, St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The influence of time and temperature on the results of acetylation of p-aminophenol with acetic acid was studied, the rate constants of the reactions and the activation parameters for the acetylation and hydrolysis reactions were determined.

***Key words:*** kinetics acetylation, n-acetylation of p-aminophenol, p-aminophenol.

**REFERENCES**

1. Belyaev A.P. Physical and colloid chemistry: textbook / AP. Belyaev. – Moscow: GEOTAR – Media, 2008. – 704 p.

2. Iozep A.A., Chemical Technology of Pharmaceutical Substances: Textbook. / Iosep A.A., Passet B.V., Samarenko V.Ya., Schhennikova O.B. – SPb.: Publishing House «Lan», 2016. – 384 p. – (Textbooks for universities, special literature).

3. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIII Izdanie, part 1. – M., 2015. – P. 773–774.

4. Gordon A., Ford R. The chemist's companion. Physico-chemical properties, methods of bibliography. – Moscow: «Mir» Publishing House, 1976. – 396 p.

5. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. – XII Izdanie. – in 2 parts. – M.: Medicine, 2010.

## ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИИ АЦИЛИРОВАНИЯ *П*-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ КАРБОКСИМЕТИЛАЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТОЙ

**Яковлева А.О., магистрант 1-го года обучения, Кутькина Д.Н., аспирант 3-го года обучения**
Руководитель: **Иозеп А.А.,** д.фарм.н., профессор
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail:*** Aleksandra.Yakovleva@pharminnotech.com

Изучено влияние времени реакции и соотношения реагентов на результаты ацилирования *п*-аминобензойной кислоты карбоксиметилальгиновой кислотой.

***Ключевые слова:*** *карбоксиметилальгиновая кислота, ацилирование, п-аминобензойная кислота.*

### Введение

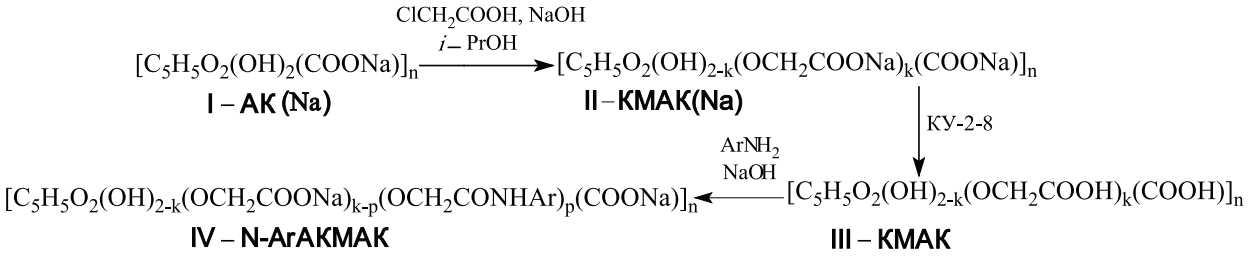
Химическая модификация полисахаридов низкомолекулярными биологически активными веществами позволяет создавать новые, а также совершенствовать уже известные лекарственные средства. При конструировании полимерных лекарств часто используют ацилирование аминов, обладающих различными видами биологической активности, полисахаридкарбоновыми кислотами и их производными (эфирами, азидами). Среди полимерных кислот большой интерес представляет карбоксиметилальгиновая кислота (КМАК), т.к. сам полисахарид благодаря своим уникальным свойствам и широкому спектру действия нашел применение в пищевой и косметической промышленности, а также используется в фармации и медицине.

На кафедре ХТЛВ СПХФУ исследована ацилирующая активность КМАК в реакциях с ароматическими аминами и показано, что карбоксиметилальгиновая кислота при нагревании с ароматическими аминами образует замещенные амиды, при этом степень превращения карбоксильных групп полимера очень сильно зависит от строения нуклеофила. Электронодонорные заместители в *n*-положении бензольного кольца аминов ускоряют процесс ацилирования, а электроноакцепторные – замедляют его. Причем, анестезин реагирует с КМАК в 10 раз хуже, чем *n*-анизидин, и его содержание в полимере незначительно (0,04 моль на моль монозвена) и недостаточно для дальнейших исследований [1].

В связи с этим целью нашей работы был поиск условий N-ацилирования малоактивных аминов (анилины с заместителями II-рода). В качестве субстрата взята 4-аминобензойная кислота (4-АБК), которая к тому же обладает биологической активностью.

**Экспериментальная часть**

Химическую модификацию альгиновой кислоты осуществляли по следующей схеме:




Соль карбоксиметилальгиновой кислоты (КМАК-Na) (II) получали алкилированием полисахарида хлоруксусной кислотой в изопропиловом спирте и присутствии водной щелочи методом двухэтапного синтеза. Полученную натриевую соль растворяли в дистиллированной воде и пропускали через колонку с катионитом КУ-2-8. Элюат выпаривали досуха и сушили в вакууме [3].

Ацилирование ароматических аминов осуществляли в среде органического растворителя (1-пропанол), содержащего 5% воды. КМАК смешивали с избытком амина (от одного до пяти) и выдерживали при температуре 100°С от 4 до 24 часов. По окончании выдержки полисахарид осаждали водным раствором щелочи и центрифугировали. Для очистки продукта от ионносвязанного амина его переосаждали из водных растворов щелочи спиртом. Осадок центрифугировали, промывали этиловым спиртом и сушили в вакууме [1].

Полученные N-ариламиды (IV) КМАК характеризовали степенью замещения $C_з$ (число амидных групп, приходящееся на моносахаридный фрагмент полимера), а реакцию – по степени превращения $C_п$ (процент карбоксильных групп, вступивших в реакцию ацилирования). Количество амидных групп в полимере определяли с помощью УФ спектроскопии, калибровочный график строили по модельному соединению – 4-ацетиламинобензойная кислота.

**Результаты исследований и их обсуждение**

Для определения условий ацилирования, позволяющих вводить в полисахарид необходимое количество амидных групп, исследовали влияние избытка 4-АБК на степень превращения карбоксильных групп КМАК в амидные (таблица 1).

**Таблица 1**

**ВЛИЯНИЕ СООТНОШЕНИЯ РЕАГЕНТОВ НА РЕЗУЛЬТАТЫ АЦИЛИРОВАНИЯ 4-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ КАРБОКСИМЕТИЛАЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТОЙ ($C_{КМ}$ = 0.68, 1-ПРОПАНОЛ, СОДЕРЖАЩИЙ 5% ВОДЫ, 100°С, 4 ЧАСА)**

| Избыток 4-АБК (моль на моль карбоксильных групп) | Степень замещения ($C_з$), моль/моль | Степень превращения ($C_п$), % |
|---|---|---|
| 1 | 0.018 | 2.65 |
| 2 | 0.02 | 2.94 |
| 3 | 0.024 | 3.53 |

| Избыток 4-АБК (моль на моль карбоксильных групп) | Степень замещения ($C_з$), моль/моль | Степень превращения ($C_п$), % |
|---|---|---|
| 4 | 0.03 | 4.41 |
| 5 | 0.044 | 6.47 |

Как и ожидалось, при увеличении избытка 4-АБК наблюдается повышение степени превращения карбоксильных групп в амидные (с 2.6 до 6.5%). Однако даже при 5-кратном избытке амина степень замещения остается столь же незначительной, как и в случае реакции КМАК с анестезином [1] $C_з$ = 0.044, поэтому было принято решение исследовать влияние времени реакции, результаты представлены в таблице 2.

**Таблица 2**

**ВЛИЯНИЕ ВРЕМЕНИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ АЦИЛИРОВАНИЯ 4-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ КАРБОКСИМЕТИЛАЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТОЙ ($C_{КМ}$ = 0.68, 1-ПРОПАНОЛ, СОДЕРЖАЩИЙ 5% ВОДЫ, 100°С, ИЗБЫТОК 4-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ 5 МОЛЬ НА 1 МОЛЬ КАРБОКСИЛЬНЫХ ГРУПП)**

| Время реакции, ч | Степень замещения ($C_з$), моль/моль | Степень превращения ($C_п$), % |
|---|---|---|
| 4 | 0.044 | 6.47 |
| 8 | 0.055 | 8.09 |
| 12 | 0.098 | 14.41 |
| 18 | 0.130 | 19.12 |
| 24 | 0.180 | 26.47 |

Оказалось, что при повышении времени реакции с 4 до 24 ч степень превращения карбоксильных групп увеличилось в 4 раза, а число амидных групп в КМАК достигло 0.18 моль на моль монозвена.

## Вывод

Наибольшее влияние на результаты реакции карбоксиметилальгиновой кислоты с 4-аминобензойной кислотой в кипящем 1-пропаноле оказывает время реакции. Так, при нагревании реакционной массы 24 часа образуется N-(4-карбоксифенил)амид КМАК со $C_з$ = 0.18 и $C_п$ карбоксильных групп до 27%, что в 4 раза больше, чем за 4 часа.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Серебренникова, Е.С. Реакции карбоксиметилальгиновой кислоты с некоторыми N-нуклеофилами. / Е.С. Серебренникова, М.С. Мороз, А.И. Черемушкин, А.А. Иозеп// Бутлеровские сообщения – 2012 – Т. 31, № 7. С. 18–23.

2. Иозеп А.А. Разработка путей модификации природных полисахаридов с целью создания новых биологически активных веществ: диссертация … доктора фармацевтических наук: 15.00.02. – СПб, 1999. – 410 с.

3. Серебренникова, Е.С. Карбоксиметилальгиновая кислота и ее реакции со спиртами. / Е.С. Серебренникова, Е.О.Коломина, А.А.Иозеп // Бутлеровские сообщения – 2012 – Т. 30, № 6. С. 57–62.

## SUMMARY

### *STUDY OF THE REACTION OF ACYLATION OF P-AMINOBENZOIC ACID WITH CARBOXYMETHYLALGINIC ACID*

**Yakovleva A.O., graduate of the 1 year of studying, Kutkina D.N., post-graduate of the 3 year of studying**
**Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

It was studied the influence of the reaction time and the ratio of reagents on the results of the acylation of p-aminobenzoic acid with carboxymethylalginic acid.

***Key words:*** carboxymethylalginic acid, acylation, p-aminobenzoic acid.

**REFERENCES**

1. Serebrennikova, E.S. Carboxymethylalginic acid and its reaction with N-nucleophils. / E.S. Serebrennikova, M.S. Moroz, A.I.Cheremushkin, A.A. Iozep // Butlerov Communications – 2012 . – T. 31. – № 7. – P. 18–23.
2. Iozep A.A. Development of ways to modify natural polysaccharides with the aim of creating new biologically active substances. Dr.pharm.sci.diss. SPb, SPCPA, 1999. 410 p.
3. Serebrennikova, E.S. Carboxymethylalginic acid and its reaction with alcohols./ E.S. Serebrennikova, E.O. Kolomina, A.A. Iozep // Butlerov Communications – 2012 . – T. 30. – № 6. – P. 57–62.

## CORE/SHELL $SiO_2/Fe_3O_4$ NANOPARTICLES AS A PROMISING CARRIER FOR THROMBOLYTIC AGENTS

**Sirichenko T. I., 1st year student (M.D.)**
Superviser: **Vinogradov V. V.,** PhD, Head of SCAMT Laboratory,
Head of Chemical and Molecular Biology Department
Saint-Petersburg National Research University of Information Technologies,
Mechanics and Optics (ITMO University)
9, Lomonosova St., Saint-Petersburg, 191002, Russian Federation

***E-mail:*** sirichenko@scamt.ru

The present study is devoted to the development of a new class of thrombolytic systems – core/shell $SiO_2/Fe_3O_4$ thrombolytic nanoparticles. Resulting system is fully biocompatible, consists only of components approved for parenteral administration by FDA and EMA, and suitable for intravenous injection.

***Key words:*** *sol-gel, nanotechnology, silica-based materials, thrombolytic agent, magnetite, smart drug delivery*

Thrombolytic therapy seems to have been is on the researcher agenda for the last 40 years. Thrombi formed inside blood vessels are dissolved by thrombolytic enzymes, such as streptokinase, urokinase, tissue plasminogen activator and their derivatives [1]. Thrombolytic agents are acting through conversion of a blood enzyme plasminogen into a plasmin, the enzyme capable to hydrolyze fibrin nets and dissolving the thrombus [2]. However, plasmin and its activators are rapidly inactivated in the bloodstream by specific inhibitors. Also, thrombolytic agents are trapped by the liver or exposed to proteolytic degradation due to the strict regulation of hemostasis processes [3].

In order to make thrombolytic therapy effective large doses of drugs are needed, which lead to hemorrhagic problems, for some categories of patients it is contraindicative [4].

To overcome these problems, more precise and directed therapy is needed, such as a thrombus-targeted fibrinolytic agents. This agents will allow delivering thrombolytic agents directly to the occlusion site of the vessel. Biocompatible nanoparticles are eminently suitable, which are being developed widely to reduce drug doses and negative side effects.

Different classes of nanoparticles are used for this purpose, such as liposomes, organic polymers or sol-gel systems [5]. It should be noted that the majority of articles on enzymatic sol-gel composites are devoted to the systems based on silica alone or in conjuction to magnetic nanoparticles for targeted delivery [6].

Our research concetrate on development of biocompatible thrombolytic nanoparticles suitable for parenteral administration.

### Results

The present study is devoted to the development of a new class of thrombolytic systems – drug-carrying magnetic core/shell nanoparticles.

Superparamagnetic nanoparticles of $Fe_3O_4$ coated with $SiO_2$ layer were synthesized via conventional microemulsion and sol-gel technology. The core-shell nanoparticles were formed by the ammonia-catalyzed hydrolysis of tetraethyl orthosilicate (TEOS) in nonionic water-in-oil microemulsions

Fig. 1, Fig. 2 presents the average droplet size of reverse emulsion (water-n-hexanol-cyclohexan). The values for the radius and polydispersity of the droplets were measured with dynamic light scattering.

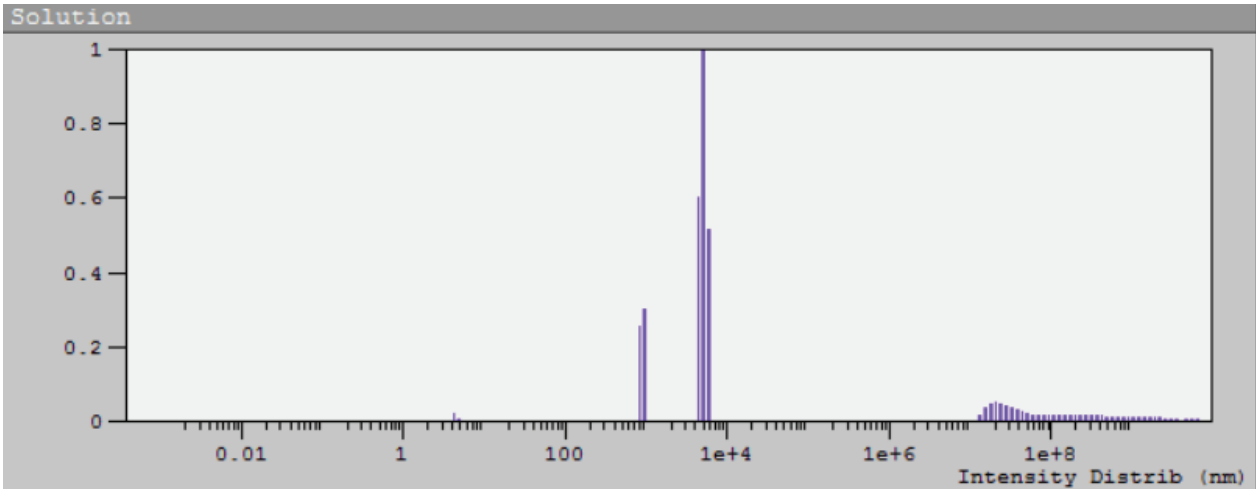



**Fig. 1.** Size distribution of emulsion droplets in reverse emulsion

| Peak Num | Area | Mean | Position | STD |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 0.005 | 3.997 | 4.142 | 0.781 |
| 2 | 0.175 | 866.0 | 959.6 | 181.7 |
| 3 | 0.668 | 4887. | 5066. | 1101. |

**Fig. 2.** Approximate value of hydrodinamic diameters of emulsion droplets

The scanning electron microscop image (Fig. 3) show that uniform-sized silica-coated nanoparticles were synthesized. The average diameter of obtained spheres is less than 700 nm. That is why this nanoparticles are suitable for parenteral administration.

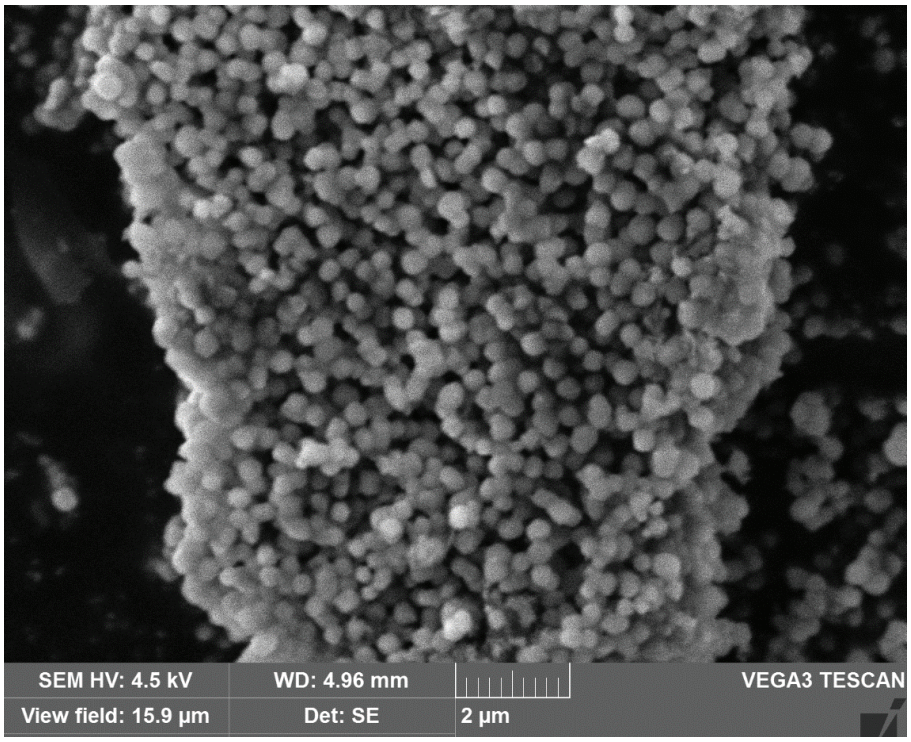



**Fig. 3.** The SEM image of obtained core/shell $SiO_2/Fe_3O_4$ nanoparticles

## Conclusion

In the present study, we report a novel type of thrombolytic system based on hybrid material. Combination of fully biocompatible magnetite nanoparticles, silica-based shell and therapeutic enzyme results in a nano-organized material, showing both biological activity and stability against inactivation by plasma proteins.

High magnetization allows performing magnetic manipulations with nanocomposite material and makes it magnetically-targetable to desired area by external magnetic field. Such systems could be ideal candidates for prolonged thrombolytic therapy, for example, in treatment of trophic ulcer or deep vein thrombosis

## REFERENCES

1. C. L. Grines, K. F. Browne, J. Marco, D. Rothbaum, G. W. Stone, J. O'Keefe and R. E. Vlietstra, A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction, N. Engl. J. Med., 1993, 328, 673–679.

2. W. P. Fay, N. Garg and M. Sunkar, Vascular functions of the plasminogen activation system, Arterioscler., Thromb., Vasc. Biol., 2007, 27, 1231–1237.

3. H. P. Adams, T. G. Brott, A. J. Furlan, C. R. Gomez, J. Grotta, C. M. Helgason and W. Feinberg, Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke a statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, American heart association, Circulation, 1996, 94, 1167–1174.

4. S. Sherry and V. Marder, Streptokinase and Recombinant Tissue Plasminogen Activator (rt-PA) Are Equally Effective in Treating Acute Myocardial Infarction, Ann. Intern. Med., 1991, 114, 417–423.

5. Rosenholm JM, Sahlgren C, Linden M. Towards multifunctional, targeted drug delivery systems using mesoporous silica nanoparticles – opportunities & challenges. Nanoscale 2010; 2: 1870–83.

6. Yang P, Gai S, Lin J. Functionalized mesoporous silica materials for controlled drug delivery. Chem Soc Rev 2012; 41: 3679–98.

# СЕКЦИЯ 2. ИННОВАЦИИ В БИОТЕХНОЛОГИИ И БИОИНЖЕНЕРИИ: ПРОРЫВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПРОИЗВОДСТВЕ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ. МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

## ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО ГОРМОНА КОРТИКОСТЕРОНА НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ ТОЛЛ-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В УСЛОВИЯХ *IN VITRO*

**Абраменко Д.А., студ. 4 курса**
Руководители: **Янкелевич И.А.** *,**, к.б.н., доц., **Алешина Г.М.****, к.б.н.
*Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
**ФГБНУ «ИЭМ», 197376, г. Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12, Российская Федерация

***E-mail:*** dina.abramenko@gmail.com

Известно, что повышение в крови уровня глюкокортикоидных гормонов является классической реакцией на стресс. Экспериментальные данные показывают, что в условиях стресса наряду с повышением уровня кортикостерона увеличивается экспрессия генов толл-подобных рецепторов *in vivo*. Настоящая работа посвящена изучению непосредственного влияния кортикостерона на экспрессию генов толл-подобных рецепторов клетками крови в условиях *in vitro*.

***Ключевые слова:*** *кортикостерон, глюкокортикоидные гормоны, толл-подобные рецепторы, стресс.*

Кортикостерон – глюкокортикоидный гормон коры надпочечников, который синтезируется преимущественно в пучковой зоне коркового вещества под воздействием АКТГ. В то время как в организме человека кортикостерон не является ключевым глюкокортикоидом, для многих животных (грызуны, птицы, рептилии и др.) он является основным. Данный гормон принимает участие в регуляции белкового, жирового и углеводного обменов, а также, в меньшей степени – водно-солевого. Рецепторы к глюкокортикоидам встречаются практически во всех тканях организма и обладают способностью непосредственно регулировать уровень экспрессии различных генов [1]. Глюкокортикоиды совместно с цитокинами способны регулировать в том числе и синтез позитивных белков острой фазы в ответ на повреждения тканей, инфекции и другие стрессы. Повышение уровня кортикостерона в плазме крови является классической реакцией организма на стресс, поэтому его относят к так называемым «гормонам стресса» [2].

Предпосылкой к реализации настоящего исследования стали исследования научной группы отдела общей патологии и патофизиологии ФГБНУ ИЭМ, в которых было показано, что в условиях экспериментального стресса, в ходе реализации которого в течение получаса после стрессирующего воздействия наблюдалось повышение уровня кортикостерона в крови экспериментальных животных, наблюдалось также повышение экспрессии гена толл-подобного рецептора TLR-4 в клетках селезенки [3].

Толл-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR) – это класс клеточных рецепторов, опосредующий распознавание консервативных молекулярных структур патогенов. Данные рецепторы являются одним из ключевых компонентов врожденного иммунитета. Они располагаются как внутри, так и на поверхности различных клеток – иммунокомпетентных (В-лимфоцитов, тучных, дендритных клеток, макрофагов) и эпителиальных. Различные типы TLR активируются связыванием с определенными лигандами, в результате чего образуются олигомеры, которые в свою очередь взаимодействуют с белками, запускающими реакции синтеза различных веществ. Помимо участия в реакциях иммунного ответа на чужеродные агенты (бактерии, вирусы, грибки) в настоящее время изучается роль TLR в опухолевых процессах, аутоиммунных заболеваниях и реакциях на стресс.

К настоящему моменту не установлен механизм активации системы толл-подобных рецепторов при стрессе, поэтому решение этой научной задачи представляется актуальным и важным для понимания механизмов нейроэндокринно-иммунных взаимодействий при стрессе. В условиях активации множества

стресс-опосредованных клеточных реакций и продукции различных гуморальных факторов можно предположить различные механизмы реализации данного эффекта, однако нельзя исключать и возможности прямого воздействия гормонов стресса на клетки иммунной системы, с последующей активацией системы толл-подобных рецепторов.

В связи с этим, целью настоящего исследования стало: изучение влияния глюкокортикоидного гормона кортикостерона на экспрессию толл-подобных рецепторов клетками крови в условиях *in vitro*.

**Экспериментальная часть**

Исследование проводилось на цельной крови крыс породы Wistar. При заборе крови в качестве антикоагулянта использовался раствор ЭДТА. Далее материал распределяли на аликвоты объемом по 250 мкл каждая. К первой группе опытных образцов добавляли спирто-водный раствор кортикостерона в конечной концентрации 50 нмоль/мл. В качестве контроля использовались как пробы, содержащие физиологический раствор, так и спирто-водную смесь (растворители добавляли к пробам в объеме, равном добавляемому к опытной группе раствора кортикостерона). Затем пробы помещали в $CO_2$-инкубатор на 2,5 часа при температуре 37 °С. Опыт останавливали добавлением к опытным образцам лизирующего раствора. Эта же процедура служила началом следующего этапа работы – выделения мРНК из образцов, с целью последующего изучения в них экспрессии гена TLR-4. Выделяли тотальную РНК с помощью набора GeneJET Stabilized and Fresh Whole Blood RNA Kit (Thermo Scientific). После чего с использованием реакции обратной транскрипции получали кДНК. Полученный материал хранили при -80°С.

**Выводы**

В условиях *in vitro*, на цельной крови экспериментальных животных был проведен опыт по моделированию повышения уровня гормона кортикостерона при стрессе. Из полученных после опыта образцов была выделена тотальная матричная РНК, после на ее матрице была получена комплементарная ей ДНК. На следующем этапе исследования планируется проведение полимеразной цепной реакции в реальном времени для изучения экспрессии гена TLR в полученных образцах. Настоящее исследование имеет важное значение для изучения механизмов реализации нейроэндокринно-иммунных взаимодействий при стрессе.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Encio I. J., Detera-Wadleigh S. D. The genomic structure of the human glucocorticoid receptor // Journal of Biological Chemistry. – 1991. – Т. 266. – №. 11. – С. 7182-7188.

2. Умрюхин, П.Е. Уровень кортикостерона крови и динамика кровяного давления у крыс при стрессорной нагрузке / П.Е. Умрюхин, О.С. Григорчук // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – №. 12-4. – С. 668-671.

3. Янкелевич, И.А. Антимикробные белки и пептиды как эндогенные иммуномодуляторы при экспериментальном стрессе: дис. ... канд. биол. наук: 14.03.03, 03.01.04 / Янкелевич Ирина. – СПб. – 2014. – 147 с.

**SUMMARY**

***INFLUENCE OF GLUCOCORTICOID HORMONE CORTICOSTERONE ON TOLL-LIKE RECEPTORS GENE EXPRESSION***

**Abramenko D.A., 4th year student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University,**
**197376, St. Petersburg, prof. Popov st., 14, Russian Federation**

Glucocorticoid hormones level is known to increase under stress conditions. There is also experimental data showing that at the same time with the cortisone level rising there is an increase in toll-like receptors expression

in vivo. This work is dedicated to study the influence of corticosterone on the toll-like genes expression in blood cells in vitro.

***Key words:*** corticosterone, glucocorticoid hormones, toll-like receptors, stress.

**REFERENCES**

1. Encio I. J., Detera-Wadleigh S. D. The genomic structure of the human glucocorticoid receptor //Journal of Biological Chemistry. – 1991. – Т. 266. – №. 11. – P. 7182-7188.

2. Umriukhin, P.E. Blood corticosterone concentration and dynamic of the blood pressure during stress in rats / P.E. Umriukhin, O.S. Grigorchuk // International journal of applied and fundamental research. – 2015. – №. 12-4. – P. 668-671.

3. Yankelevich, I.A. Antimicrobial peptides as endogenous immunomodulators under stress conditions: dissertation for the degree of candidate of biological sciences: 14.03.03, 03.01.04 / Yankelevich Irina. St. Petersburg. – 2014. P. 147.

## ПОТРЕБЛЕНИЕ МЯСА И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

**Авдюхин И.Г., Козлов Д.А., студ. 4 курса**
Руководитель: **Марасанов С.Б.,** докт. мед. наук, проф.
Тверской государственный медицинский университет,
170100, Тверь, ул. Советская, д. 4, Российская Федерация

***E-mail:*** ivan.avdyukhin@yandex.ru

Установлена зависимость между потреблением мяса и заболеваемостью сахарным диабетом методом ранговой корреляции по Спирмену.

***Ключевые слова:*** *сахарный диабет, потребление мяса, профилактика сахарного диабета.*

Согласно статистике, сахарный диабет остается одной из наиболее значимых проблем для здравоохранения всех стран, в том числе России. Сахарный диабет и по сей день остается одной из причин серьезных осложнений, вызывающих инвалидизацию и сокращение продолжительности жизни. Сахарный диабет II типа является болезнью иммунодефицита [5,6]. Не исключено, что неполноценное питание, а именно недостаточность белка в рационе – одна из причин, приводящих к заболеванию сахарным диабетом.

### Экспериментальная часть

Изучены статистические данные о заболеваемости сахарным диабетом и о количестве потребляемых мясных продуктов за период с 1990 г. по 2000 г. Для определения связи между этими величинами определялся коэффициент корреляции способом Спирмена (определение коэффициента корреляции рангов) [2].

По данным Росстата за период с 1990 г., по 2000 г., потребление мяса и мясопродуктов на душу населения в России уменьшилось с 75 кг до 45 кг в год (рис. 1) [1,3]. В этот же период по данным ВОЗ заболеваемость сахарным диабетом населения возросла с 1 744 322 до 2 061 782 (рис.2) [4]. Получен коэффициент корреляции $\rho = -0{,}984$, что свидетельствует о почти полной обратной связи: чем меньше белка в рационе, тем выше заболеваемость сахарным диабетом.

Получен результат, противоречащий привычным представлениям о профилактике сахарного диабета. По видимому настало время пересмотреть диетические рекомендации населению для профилактики сахарного диабета: не столько уменьшать потребление углеводов, сколько увеличивать потребление белка – основы иммунитета.

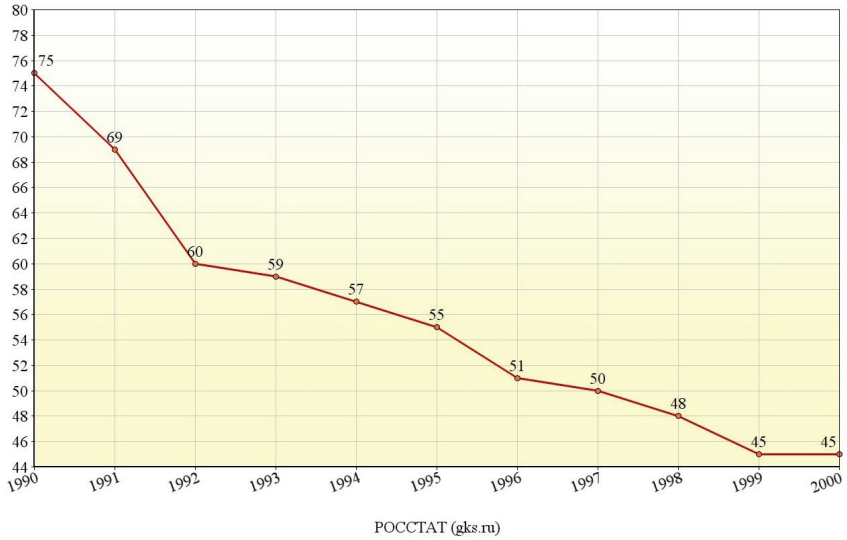



**Рис. 1.** Потребление мяса и мясопродуктов в расчете на душу населения (кг/год)

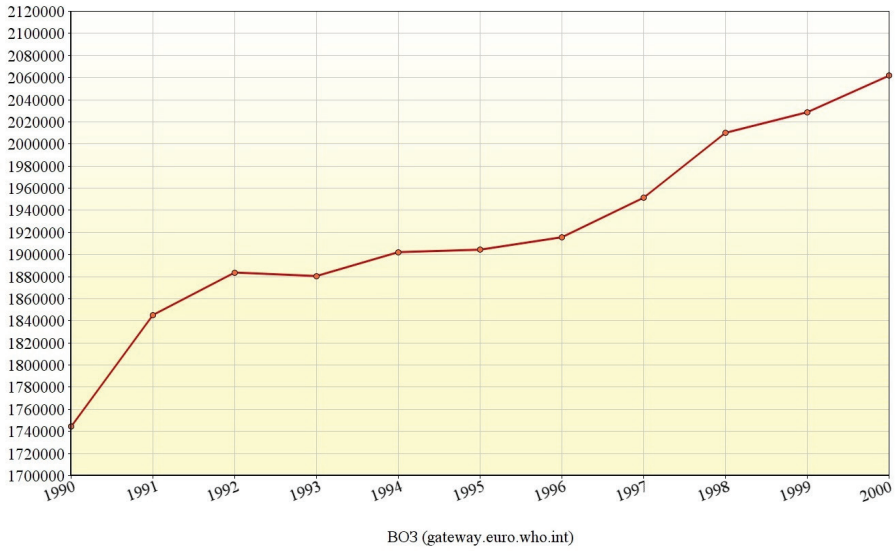



**Рис. 2.** Число лиц с сахарным диабетом на конец года

## Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости нормализации потребления животного белка. Следует ожидать, что увеличение потребления белка снизит заболеваемость сахарным диабетом, для чего необходима рациональная санитарно-просветительная работа.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гражданкин А.И., Кара-Мурза С.Г. Белая книга России. Строительство, перестройка и реформы: 1950–2013 гг. [Текст]. Научный эксперт. – Москва , 2015. – С. 60

2. Применение методов статистического анализа для изучения общественного здоровья и здравоохранения: учебное пособие / Под ред. В.З. Кучеренко. – 4 изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 145-154.

3. Федеральная служба государственной статистики, Российский статистический ежегодник: Стат.сб./ Госкомстат России. – Р. 76 М. – 2001. – 679 с.

4. Европейский портал информации здравоохранения [Электронный ресурс]: Путеводитель по базе данных «Здоровье для всех». URL: https://gateway.euro.who.int/ru/hfa-explorer/. (Дата обращения: 05.12.2017).

5. Ткачук, В.А. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину [Электронный ресурс] / В.А. Ткачук, А.В. Воротников // Журнал Сахарный диабет – 2014. – №2. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarnye-mehanizmy-razvitiya-rezistentnosti-k-insulinu (Дата обращения: 25.12.2017)

6. Janna G. Kiselar, Xiaowei Wang, George R. Dubyak, Caroline El Sanadi, Santosh K. Ghosh, Kathleen Lundberg, Wesley M. Williams. Modification of β-Defensin-2 by Dicarbonyls Methylglyoxal and Glyoxal Inhibits Antibacterial and Chemotactic Function In Vitro [Электронный ресурс] Journal PLOS ONE – 2015. Режим доступа: http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0130533 (Дата обращения: 28.12.2017)

**SUMMARY**

***MEAT CONSUMPTION AND MORBIDITY OF DIABETES MELLITUS***

**Avdyukhin I.G., Kozlov D.A., 4th year students**
**Tver State Medical University;**
**4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russian Federation**

The relation between meat consumption and morbidity of diabetes mellitus with the help of Spearman rank correlation method.

***Key words:*** diabetes mellitus, meat consumption, prevention of diabetes mellitus.

**REFERENCES**

1. Grazhdankin A.I., Kara-Murza S.G. Belaya kniga Rossii. Stroitel`stvo, perestroyka i reformy [White-book of Russia. Building, rebuilding and reforms:1950-2013 years]. Moscow. Science expert Publ., 2015. 728 p.

2. Kucherenko V.Z. Primenenie metodov statisticheskogo analiza dlya izucheniya obschestvennogo zdorovya i zdravoohraneniya [Use of statistical analysis methods to study public health and health care]. Moscow. GEOTAR-MEDIA, 2011. 145-154 p.

3. Rossiyskiy statisticheskiy ezhegodnik. 2001 [Russian statistical yearbook. 2001], Moscow: State Statistical Committee of Russia, 2001. 679 p.

4. European Health Information Gateway (2017). Avalible at: https://gateway.euro.who.int/ru/hfa-explorer/. (accessed 05.12.2017)

5. Tkacuk V.A., Vorotnikov A.V. Molecular mechanisms of development insulin resistance. Journal Diabetes mellitus. – 2014. – №2. Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarnye-mehanizmy-razvitiya-rezistentnosti-k-insulinu (Accessed 25 December 2017).

6. Janna G. Kiselar, Xiaowei Wang, George R. Dubyak, Caroline El Sanadi, Santosh K. Ghosh, Kathleen Lundberg, Wesley M. Williams. Modification of β-Defensin-2 by Dicarbonyls Methylglyoxal and Glyoxal Inhibits Antibacterial and Chemotactic Function In Vitro. Journal PLOS ONE, 2015. Available at: http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0130533 (Accessed 28 December 2017).

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПАРАДОКСАЛЬНОГО СИГНАЛЬНОГО ПУТИ BRAF-КИНАЗЫ МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ

**Австрикова М.В., студ. 4 курс**
Руководитель: **Порозов Ю.Б.** к.м.н.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail:*** marija.avstrikova@pharminnotech.com

Воспроизведен эксперимент по сравнению молекулярной динамики взаимодействия BRAF-киназы с препаратом вемурафениб и прапаратом-парадоксбрейкером, с целью разработки малой молекулы с механизмом действия аналогичным парадоксбрейкеру.

***Ключевые слова:*** *BRAF-киназа, парадоксальный сигнальный путь, парадоксбрейкер, молекулярная динамика.*

Серин/треонин киназа BRAF – белок человека, являющийся одним из компонентов сигнального пути факторов роста, и регулирует передачу сигнала от MAP-киназы к ERK, контролируя процесс деления клеток, их дифференцирования и секреции. Для данного белка распространена онкогенная мутация $BRAF^{V600E}$, часто обнаруживаемая в клетках меланомы и некоторых других типов рака [1].

Одним из лекарств, помогающих при онкозаболеваниях, вызванных подобной мутации является вемурафениб – конкурентный ингибитор киназы. Он взаимодействует с аденозинтрифосфат-связывающим участком $BRAF^{V600E}$ [2]. Однако было открыто, что ингибиторы подобной структуры могут как ингибировать $BRAF^{V600E}$, так и инициировать парадоксальную, то есть протекающую по нестандартному механизму, активацию сигнального пути [3].

Данные исследования побудили ученых к дальнейшей разработке ингибиторов, структура которых позволяет избежать подобной резистентности меланомы, – парадоксбрейкеров. Одним из таких ингибиторов стал PLX8394, разработанный на основе структуры вемурафениба. Было показано, что данный парадоксбрейкер только ингибирует $BRAF^{V600E}$, не запуская побочного механизма действия [4],[5].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), рак находится на одном из лидирующих мест по заболеваемиости и смертности в мире. С каждым годом число выявленных случаев онкологических заболеваний возрастает, в частности частота выявления случаев меланомы в только США растет в среднем на 4% в год. Именно поэтому очень важна и актуальна проблема разработки действенных и безопасных препаратов для лечения рака.

Целью данного исследования является подробнее рассмотреть взаимодействии BRAF-киназы с вемурафенибом и парадоксбрейкером, провести сравнительный анализ, предпринять попытку разработки маленькой молекулы, действующей по механизму парадоксбрейкера.

**Экспериментальная часть**

Для проведения данного эксперимента было использовано програмное обеспечение компании Shrödinger – программа Maestro.

Исследуемая структура BRAF-киназы, полученная с помощью рентгеноструктурного анализа, была выбрана из базы данных структур белков Protein Data Bank (PDB), с учетом даты публикации и некоторых параметров проведения анализа.

Далее, с помощью инструмента Protein Preparation Wizard структура белка была подготовлена к дальнейшей работе.

Структура вемурафениба (рис. 1) была получена из базы данных структур лекарств Drugbank [2]. Структура парадоксбрейкера PLX8394 (рис. 2) была выбрана из научной статьи [4] и воссоздана с помощью инструмента 2D Skether. Обе структуры были подготовлены к работе с помощью инструмента LigPrep, в результате чего были получены их 3-х мерные конформации.

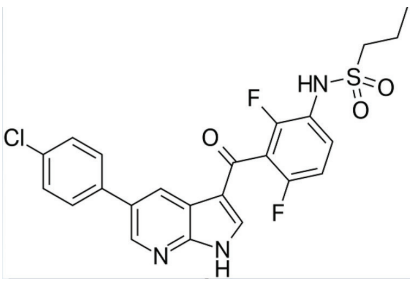



**Рис. 1** Структурная формула вемурафениба

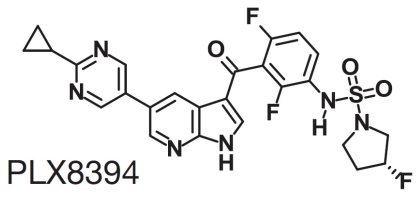



**Рис. 2** Структурная формула PLX8394

Поскольку в выбранной структуре белка присутствует сокристаллизованный лиганд, Мы приняли его место расположения за активный центр, и с помощью инструмента Receptor Grid Generation подготавили на основе этого активного центра рецептор.

Далее на основе подготовленного рецептора был проведен докинг выбранных лигандов – вемурафениба и PLX8394, при помощи инструмента Ligand Docking. В результате был выяснен способ расположения лгандов в активном центре исследуемого фермента.

При помощи инструмента Prepare for Molecular Dynamics полученные комплексы белка с лигандом были подготовлены для дальнейшего исследования. Исследование молекулярной динамики было проведено при помощи инструмента Molecular Dynamics.

Было проведено сравнения результатов исследования молекулярной динамики для комплекса с вемурафенибом и PLX8394.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase [Электронный ресурс]/ National Center for Biotechnology Information. – Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=673

2. Vemurafenib [Электронный ресурс]/ DRUGBANK. – Режим доступа: https://www.drugbank.ca/drugs/DB08881 Networks and Signaling Pathways

3. Exploring Molecular Mechanisms of Paradoxical Activation in the BRAF Kinase Dimers: Atomistic Simulations of Conformational Dynamics and Modeling of Allosteric Communication [Электронный ресурс]/ Amanda Tse, Gennady M. Verkhivker// *PLOS ONE*. – 18 наября 2016 – Режим доступа: http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0166583

4. RAF inhibitors that evade paradoxical MAPK pathway activation/ Chao Zhang, Wayne Spevak, Ying Zhang, Elizabeth A. Burton, Yan Ma, Gaston Habets, Jiazhong Zhang, Jack Lin, Todd Ewing, Bernice Matusow, Garson Tsang, Adhirai Marimuthu, Hanna Cho, GuoxianWu, WeiruWang, Daniel Fong, Hoa Nguyen, Songyuan Shi, Patrick Womack, Marika Nespi, Rafe Shellooe, Heidi Carias, Ben Powell, Emily Light,Laura Sanftner, Jason Walters, James Tsai, Brian L. West, Gary Visor, Hamid Rezaei, Paul S. Lin, Keith Nolop, Prabha N. Ibrahim, Peter Hirth & Gideon Bollag// Nature. 526. – 2015г. – Стр. 583-586/

5. New perspectives for targeting RAF kinase in human cancer [Электронный ресурс]/ Zoi Karoulia, Evripidis Gavathiotis and Poulikos I. Poulikakos// *Nature Reviews Cancer*. – 2017г. – Режим доступа: www.nature.com/nrc

**SUMMARY**

***RESEARCH OF PARADOXICAL PATHWAY OF BRAF-KINASE BY METHOD OF MOLECULAR DYNAMICS***

**Avstrikova M. V., 4th year student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14 Prof. Popova st., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The experiment in which were compared the molecular dynamics of interaction of BRAF-kinase with vemurafenib and with paradoxbreaker was repeated in order to develop new small molecule with the same mechanism of action as paradoxbreacker.

***Key words:*** BRAF-kinase, paradoxical pathway, paradoxbreacker, molecular dynamics.

**REFERENCES**

1. B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase [Electronic resource] / National Center for Biotechnology Information. – Access: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=673

2. Vemurafenib [Electronic resource] / DRUGBANK. – Access: https://www.drugbank.ca/drugs/DB08881 Networks and Signaling Pathways

3. Exploring Molecular Mechanisms of Paradoxical Activation in the BRAF Kinase Dimers: Atomistic Simulations of Conformational Dynamics and Modeling of Allosteric Communication [Electronic resource]/ Amanda Tse, Gennady M. Verkhivker// *PLOS ONE*. – November 18, 2016 – Access: http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0166583

4. RAF inhibitors that evade paradoxical MAPK pathway activation / Chao Zhang, Wayne Spevak, Ying Zhang, Elizabeth A. Burton, Yan Ma, Gaston Habets, Jiazhong Zhang, Jack Lin, Todd Ewing, Bernice Matusow, Garson Tsang, Adhirai Marimuthu, Hanna Cho, GuoxianWu, WeiruWang, Daniel Fong, Hoa Nguyen, Songyuan

Shi, Patrick Womack, Marika Nespi, Rafe Shellooe, Heidi Carias, Ben Powell, Emily Light,Laura Sanftner, Jason Walters, James Tsai, Brian L. West, Gary Visor, Hamid Rezaei, Paul S. Lin, Keith Nolop, Prabha N. Ibrahim, Peter Hirth & Gideon Bollag // Nature. Vol. 526. – 2015– Pg.583-586

5. New perspectives for targeting RAF kinase in human cancer [Electronic resource] / Zoi Karoulia, Evripidis Gavathiotis and Poulikos I. Poulikakos // *Nature Reviews Cancer*. – 2017 – Access: www.nature.com/nrc

## СПОСОБЫ ВЫДЕЛЕНИЯ И ОЧИСТКИ КЛОСТРИДИАЛЬНЫХ КОЛЛАГЕНАЗ

**Алишева Л.М., магистр 1 года обучения**
Руководители: **Красильников И.В.,** д.б.н., профессор;
**Зайцева Е.С.**, ассистент каф. иммунобиотехнологии
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** Sefia3@yandex.ru

Для лечения рубцовых образований, например, контрактуры Дюпюитрена и болезни Пейрони, перспективным является применение коллагеназ *Clostridium histolyticum*. Актуальными являются разработка и постоянное усовершенствование технологий получения данной эндопептидазы. В обзоре рассмотрены возможные методы выделения и очистки коллагеназ, продуцируемых гистолитическими клостридиями.

***Ключевые слова****: Clostridium histolyticum, коллагеназа, коллаген.*

В последние годы значительно возрос интерес к коллагенолитическим ферментам микроорганизмов. Среди коллагеназ микробного происхождения наиболее изученными и хорошо известными являются коллагеназы, синтезируемые патогенным анаэробом *Clostridium histolyticum*. Культуральная жидкость *C. histolyticum* содержит смесь коллагеназ и других протеиназ, обладающих мощной гидролитической активностью в отношении соединительной ткани [1].

В отличие от эукариотических, бактериальные коллагеназы способны расщеплять как нативный, так и денатурированный коллаген. Они обладают более широкой субстратной специфичностью, высокой коллагенолитической активностью и оптимальным значением pH для использования в медицинских целях [2].

По способности в физиологических условиях расщеплять синтетические пептидные субстраты и нативные трехспиральные коллагены на небольшие пептиды клостридиальные коллагеназы разделены на два класса. Первый класс обладает активностью к высокомолекулярному коллагену, а второй – к низкомолеулярным коллагеновым фрагментам и синтетическим пептидам [1].

Коллагеназа применяется для лечения болезни Пейрони, адгезивного капсулита, келоидных рубцов, атрофических и гипертрофических рубцов, угревой сыпи, липом, морщин, послеоперационных спаек, целлюлита [3].

Особое внимание стоит уделить эффективности использования коллагеназы в лечении контрактуры Дюпюитрена – заболевания, характеризующегося поражением ладонного апоневроза, приводящее к прогрессирующей сгибательной контрактуре пальцев кисти [4].

С учетом перспективности использования коллагеназы в составе препаратов медицинского назначения перспективной открывается разработка и совершенствование технологии получения данного фермента.

Для выделения и очистки клостридиальной коллагеназы предложены различные методы.

В патенте РФ 2180002 Пермского научно-производственного объединения «БИОМЕД» приводится описание способа выделения и очистки фермента. Использование казеиново-соево-пепсинной среды для культивирования *C. histolyticum* обеспечивает получение нетоксичного, высокоактивного препарата коллагеназы. Культуральную жидкость отделяют от микробной массы микрофильтрацией на мембранах с диаметром пор 0,22 мкм и концентрируют на ультрафильтрационном аппарате с порогом задержания веществ по молекулярной массе 50 кДа под давлением 0,06±0,02 МПа. После этого проводят отмывку концентрированной коллагеназы последовательно стерильной апирогенной дистиллированной водой и 0,9%-ным раствором хлорида натрия до исчезновения азотистых веществ в фильтрате. Очищенный препарат стерилизуют через мембраны с диаметром пор 0,22 мкм. Затем препарат лиофилизируют.

Применение ультрафильтрации позволяет упростить способ получения ферментного препарата, что открывает перспективу использования его в лечебных целях. Объединение стадий очистки и концентрирования сокращает технологические потери и упрощает процесс получения препарата [5].

В патенте WO 2007/089851 A2 описан способ получения коллагенолитических ферментов, продуцируемых *C. histolyticum*. Очистка коллагеназ осуществляется фильтрацией культуральной жидкости через колонну с сорбентом Mustang Q, с последующим высаливанием белка сульфатом аммония, гидрофобной хроматографией, очисткой на Q-сефарозе HP. Конечная лекарственная форма состоит из очищенного белка в трис-буфере с сахарозой, pH 8,0 [3].

В другом патенте US 2011/0070622 A1 описан процесс выделения протеиназы на примере коллагеназы *C. histolyticum*. Основные этапы очистки заключаются в различных видах хроматографии на сефарозах [6].

Технология получения клостридиальных коллагеназ описана в патенте WO 2012/125948 A1, где подробно рассмотрены вопросы культивирования, подбор питательных сред и методы очистки коллагенолитических ферментов. Для повышения суммарной активности двух различных типов коллагеназ и получения наилучшего терапевтического эффекта было предложено разделять коллагеназу I и II типов, а затем соединять их в необходимом соотношении (1:2). Технология очистки основывается на высаливании сульфатом аммония из культуральной жидкости суммы белков, в том числе коллагеназ, последующего диализа, хроматографии на гидроксиапатите, концентрации элюата гель-фильтрацией на Sephadex G-75 при 20 °С и окончательной анионообменной хроматографии на Q-сефарозе [7].

**Вывод**

В результате проведенного обзора литературы по теме исследования определено, что хроматографические и ультрафильтрационные методы являются основными технологическими приемами при выделении коллагеназ, продуцируемых *Clostridium histolyticum*.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Можина, Н.В. Коллагенолитические ферменты патогенных микроорганизмов [Текст] / Н.В. Можина, Г.Н. Руденская // Биомедицинская химия. – 2004. – Т. 50. – Вып. 6. – С.539-553.

2. Особенности биотехнологий клостридиальных коллагеназ -Pat. WO 2007089851 A2 Compositions and methods for treating collagen-mediated diseases [Текст] / G.L. Sabatino, T.Jr.B.J. Del, P.J. Bassett, H.A. Tharia, A.G. Hitchcock. 9 August 2007.

3. Масгутов, Р.Ф. Инъекции коллализина как альтернатива хирургическому лечению контрактуры Дюпюитрена [Текст] / Р.Ф. Масгутов, В.Л. Филиппов, А.А. Богов // Практическая медицина. – 2015. – №4. – Т.1. – С. 112-116.

4. Пат. 2180002 Российская Федерация, МПК C12N9/52, C12N1/20 Способ получения коллагеназы [Текст] / Н.П. Ефимова, А.М. Николаева, Е.Г. Колпакова; заявитель и патентообладатель Пермское научно-производственное объединение «БИОМЕД»; заявл. 16.08.1999; опубл. 27.02.2002.

5. Pat. US 2011/0070622 A1 Purification of collagenases from clostridium histolyticum liquid culture [Текст] / W. Hoelke, H. Eckstein, M. Fischer, A. Liehre, B. Suppmann, J.-P. Thalhofer. 24 March 2011.

6. Pat. WO 2012/125948 A1 Compositions and methods for producing clostridial collagenases [Text] / Thomas L. Wegman, Bo Yu. 20 September 2012.

**SUMMARY**

***METHODS OF SEPARTION AND PURIFICATION OF COLLAGENASES OF CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM***

**Alisheva L.M., 1st year master student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The application of collagenase *Clostridium histolyticum* is prospective for the treatment of scar formation such as Dupuytren's contracture and Peyronie's disease. The development and continuous improvement of

technologies for producing this endopeptidase are relevant. The possible methods of separation and purification of collagenase produced by *C. histolyticum* are presented in review.

***Key words:*** *Clostridium histolyticum,* collagenase, collagen.

**REFERENCES**

1. Mozhina, N.V. Collagenolytic enzymes of pathogenic microorganisms [Text] / Mozhina N.V., Rudenskaya G.N. // Biomedical chemistry. – 2004. – Vol. 50. – No. 6. – P.539-553.

2. Conon, A.D. Features of biotechnology clostridial collagenase enzymes promising medical destination [Text] / A.D. Conon, S.V. Petrovsky, M.Y. Shamburova, A.V. Uvarov , J.O. Kozlov, M.V. Grigorieva, B.V. Moskvichev // Medicine of extreme situations. – 2016. – №2 (56). – P. 45.

3. Pat. WO 2007089851 A2 Compositions and methods for treating collagen-mediated diseases [Text] / G.L. Sabatino, T.Jr.B.J. Del, P.J. Bassett, H.A. Tharia, A.G. Hitchcock. 9 August 2007.

4. Masgutov, R.F. Collalizine injections as an alternative to surgical treatment of Dupuytren's contracture [Text] / R.F. Masgutov, V.L. Filippov, A.A. Bogov // Practical medicine. – 2015. – №4. – Vol.1. – P. 112-116

5. Pat. 2180002 Russian Federation, IPC C12N9/52, C12N1/20 Method of collagenase obtaining [Text] / N.P. Efimova, A.M. Nikolaeva, E.G. Kolpakova; the applicant and the patentee Perm research-and-production unification "BIOMED"; appl. 08/16/1999; publ. 02/27/2002.

6. Pat. US 2011/0070622 A1 Purification of collagenases from clostridium histolyticum liquid culture [Text] / W. Hoelke, H. Eckstein, M. Fischer, A. Liehre, B. Suppmann, J.-P. Thalhofer. 24 March 2011.

7. Pat. WO 2012/125948 A1 Compositions and methods for producing clostridial collagenases [Text] / Thomas L. Wegman, Bo Yu. 20 September 2012.

## ПОЛУЧЕНИЕ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ ПОЛИКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ К ТОТАЛЬНОЙ ФРАКЦИИ ДЕФЕНСИНОВ КРЫСЫ

**Андреева Е.А.*, магистр 2 года обучения**

Руководители: **Янкелевич И.А.***,** к.б.н., доц.; **Алешина Г.М.**** к.б.н., в.н.с.

* Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

**ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12, Российская Федерация

***E-mail:*** Katya.Andreeva@pharminnotech.com

К высокоочищенной тотальной фракции дефенсинов крысы RatNP-1, RatNP-2, RatNP-3 и RatNP-4 получены поликлональные антитела для их последующей сшивки с флуоресцентной меткой.

***Ключевые слова:*** *дефенсины, флуоресцентная метка.*

Дефенсины – это катионные полипептиды с низкой молекулярной массой, обладающие широким спектром антибиотического действия и разнообразными иммуномодулирующими свойствами [1].

В настоящее время до сих пор не до конца исследовано распространение дефенсинов в различных органах и тканях животных и человека, что необходимо для полного понимания физиологической роли дефенсинов и механизмов реализации их активности [1].

Для изучения локализации и функций пептидных молекул широко используются флуоресцентные метки, конъюгированные с антителами.

Самым популярным инструментом для конъюгирования красителя с белком или антителом является ярко-зеленый BODIPY® FL NHS Ester. Это сукцинимидил сложный эфир флуорофора BODIPY.

Механизм реакции конъюгирования данного флуоресцентного красителя с антителами заключается в разрыве слабой сложноэфирной связи и образовании очень стабильной амидной в результате взаимодействия аминогруппы антитела и карбоксильной группы красителя (рис.) [2].

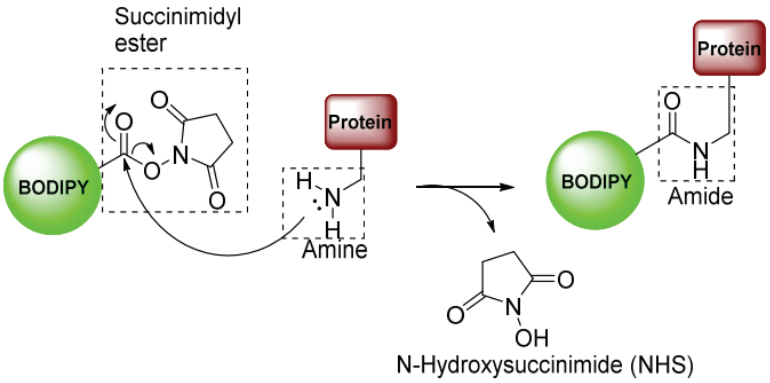



**Рис.** Механизм конъюгации флуоресцентного красителя BODIPY® FL NHS Ester с антителами

Получение флуоресцентных антител к тотальной фракции дефенсинов крысы имеет приоритетное значение для дальнейших исследований по их детекции в организме экспериментальных животных и состоит из трех этапов:

I. Выделение и очистка тотальной фракции дефенсинов крысы;

II. Получение антител к тотальной фракции дефенсинов крысы;

III. Конъюгация поликлональных антител с флуоресцентным красителем.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для выделения и очистки тотальной фракции дефенсинов крысы из экссудатных лейкоцитов последовательно были использованы методы: экстракции, сорбции-десорбции на картридже с силикагелем и обращено-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии. Спектр пептидных молекул и степень очистки дефенсинов оценивали методом электрофореза в кислой буферной среде.

Концентрацию дефенсинов в пробе определяли спектрофотометрически и рассчитывали с помощью коэффициента молярной экстинкции. Таким образом, была получена в высокоочищенном виде тотальная фракция дефенсинов крысы с содержанием пептидов 1 мг.

Часть полученных дефенсинов крысы была задействована в работе по иммунизации экспериментальных животных, а другая – использована для создания аффинной колонки, с помощью которой осуществлялось выделение поликлональных антител из сыворотки гипериммунных животных.

Для иммунизации экспериментальных животных был получен конъюгат дефенсинов крысы с овальбумином. В качестве экспериментальных животных были использованы два кролика-самца породы «шиншилла». Иммунизация кроликов полученным конъюгатом проводилась по следующей схеме (из расчета на одно животное):

1) первая иммунизация в подушечки задних лап: 200 мкл конъюгата с концентрацией 1,2-1,5 мг/мл смешивали и суспендировали с 250 мкл полного адъюванта Фрейнда;

2) вторая иммунизация на 29-31 день после 1-ой иммунизации: подкожно вдоль линии позвоночника: 200 мкл конъюгата с концентрацией 1,2-1,5 мг/мл смешивали и суспендировали с 250 мкл неполного адъюванта Фрейнда;

3) третья иммунизация на 29-31 день после 2-ой иммунизации: подкожно вдоль линии позвоночника: 200 мкл конъюгата с концентрацией 1,2-1,5 мг/мл смешивали и суспендировали с 250 мкл неполного адъюванта Фрейнда.

Через 10 дней после третьей иммунизации, производился забор крови из ушной вены. Кровь термостатировали в течение 60 минут, а затем отстаивали ночь при 4°С для образования сгустка. После чего сгусток отделяли, а сыворотку консервировали мертиолатом натрия до концентрации 0,01 %.

Выделение поликлональных антител к дефенсинам крысы из полученной антисыворотки проводилось в две стадии:

1. Выделение из антисыворотки фракции белков, обогащенной иммуноглобулинами, методом высаливания с последующим диализом через мембрану фирмы Sigma с порами, пропускающими молекулы до 12 кДа.

2. Выделение антител к дефенсинам крысы из фракции белков, обогащенной иммуноглобулинами, методом аффинной хроматографии.

Для создания аффинной колонки были связаны антигены, т.е. дефенсины крысы, с цианоген бромид-активированной агарозной матрицей фирмы Sigma. На полученную аффинную колонку наносилась фракция белков, содержащая иммуноглобулины, затем осуществлялась промывка колонки от примесей и элюция искомых антител в кислой буферной среде.

Концентрацию поликлональных антител в пробе определяли спектрофотометрически и рассчитывали с помощью коэффициента молярной экстинкции.

В результате работы по выделению поликлональных антител к тотальной фракции дефенсинов крысы из сыворотки гипериммунных кроликов были получены поликлональные антитела в количестве 5 мг.

**Выводы**

Получена тотальная фракция дефенсинов крысы RatNP-1, RatNP-2, RatNP-3 и RatNP-4 с содержанием пептидов 1 мг.

Получены в высокоочищенном виде поликлональные антитела к дефенсинам крысы RatNP-1, RatNP-2, RatNP-3 и RatNP-4 в количестве 5 мг.

Запланирована сшивка поликлональных антител с флуоресцентным маркером для дальнейших исследований по детекции дефенсинов крысы в организме экспериментальных животных.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Янкелевич, И.А. Антимикробные белки и пептиды как эндогенные иммуномодуляторы при экспериментальном стрессе: дис. ... канд.биол. наук : 14.03.03, 03.01.04 / Янкелевич Ирина. – СПб.2014. – 147 с.

2. Sitkowska K. Green-light-sensitive BODIPY photoprotecting groups for amines / K. Sitkowska, B. L. Feringa, W. Szymanski // J. Org. Chem. – 2018. – Vol.83 (4). – P. 1819-1827.

**SUMMARY**

***OBTAINING OF FLUORESCENT POLYCLONAL ANTIBODIES TO THE TOTAL FRACTION RAT DEFENSINS***

**Andreeva E., 2nd year master student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**197376, St. Petersburg, prof. Popova st., apt. 14, Russian Federation**

We obtained in a highly purified form the fraction of polyclonal antibodies to the total fraction rat defensins Rat-P-1, RatNP-2, RatNP-3 and RatNP-4 for its subsequent cross-linking with a fluorescent label.

***Key words**:* defensins, fluorescent dye.

**REFERENCES**

1. Yankelevich I. Antimicrobial peptides as endogenous immunomodulators under stress conditions: dissertation for the degree of candidate of biological sciences: 14.03.03, 03.01.04 / Yankelevich Irina. – St. Petersburg.2014. – P. 147.

2. Sitkowska K. Green-light-sensitive BODIPY photoprotecting groups for amines / K. Sitkowska, B. L. Feringa, W. Szymanski // J. Org. Chem. – 2018. – Vol.83 (4). – P. 1819-1827.

# РЕГУЛЯЦИЯ БИОСИНТЕЗА ЛИПАЗЫ МИКРОМИЦЕТОМ ASPERGILLUS ORYZAE ШТАММ 55

**Арсланова Н.С., студ. 4 курса**
Руководитель: **Топкова О.В.,** доц., канд. биолог. наук
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова д.14, Российская Федерация

***E-mail**:* 95natasha95@mail.ru

Исследована регуляция биосинтеза липазы микромицетом *Aspergillus oryzae* штамм 55 посредством оптимизации контрольной ферментационной среды для культивирования.

***Ключевые слова:*** *липаза, культивирование, Aspergillus oryzae, оптимизация, регуляция биосинтеза, индукторы*

Огромное влияние на правильную работу органов пищеварительной системы оказывает работа ферментов, главным образом, липазы, протеазы и амилазы. Поэтому наиболее используемыми для лечения и профилактики заболеваний желудочно-кишечного тракта являются мультиферментные комплексы.

Липаза – водорастворимый фермент, вырабатываемый в поджелудочной железе и входящий в состав панкреатического сока. Он катализирует реакции расщепления триглицеридов до моноглицеридов и жирных кислот, и именно поэтому является неотъемлемой составляющей ферментных препаратов.

На данный момент перспективными продуцентами ферментов являются плесневые грибы. *Aspergillus oryzae* – наиболее распространенный и хорошо изученный микромицет, продуцент ряда ферментов, в число которых входит и липаза. Большое значение имеет дальнейшее исследование условий культивирования данного микромицета с целью максимального биосинтеза липазы, в частности, разработка оптимизированных питательных сред и поиск наиболее эффективных индукторов.

## Экспериментальная часть

Целью исследований стали выбор и определение оптимальных концентраций индукторов биосинтеза липазы для внесения их в ферментационную среду.

Биомассу продуцента получали методом глубинного культивирования в жидкой питательной среде при непрерывном перемешивании на качалке (n=220 мин$^{-1}$) в течение 72 часов и температуре 27±1 $^{0}$C. Количество биомассы определяли с помощью влагомера термогравиметрического инфракрасного МА-45 (Sartorius). Активность фермента определяли модифицированным методом Ота, Ямады [5].

Известно, что липаза индуцируется как субстратами – триглицеридами, так и продуктами их гидролиза – жирными кислотами и их производными. Исходя из этого, в качестве индукторов для добавления в питательные среды были выбраны столовые растительные масла, состоящие из триглицеридов жирных кислот, в концентрациях от 0,5% до 4%: подсолнечное, льняное, оливковое, тыквенное и кукурузное.

В ходе экспериментов было установлено, что оптимальной концентрацией масла (как индуктора биосинтеза липазы) при добавлении в питательную среду, является 2% (рис.1). При увеличении концентрации индуктора активность значительно фермента снижается, что может быть обусловлено ухудшением аэрации в процессе культивирования, и, соответственно, снижением интенсивности дыхания продуцента.

Следующей серией экспериментов было установлено, что из вышеперечисленных растительных масел на активность липазы наилучшим образом влияет подсолнечное масло (рис.2). Отмечено, что в этом случае количество образующегося фермента не зависит от количества биомассы.

При дробном добавлении подсолнечного масла в процессе культивирования (через 12 и 36 часов после засева питательной среды) активность липазы увеличилась на 40% по сравнению с контрольным вариантом (без дополнительного внесения субстрата). При дробном добавлении компонента питательной среды крахмала активность липазы увеличилась на 20% по сравнению с контролем, что связано с увеличением количества биомассы продуцента.

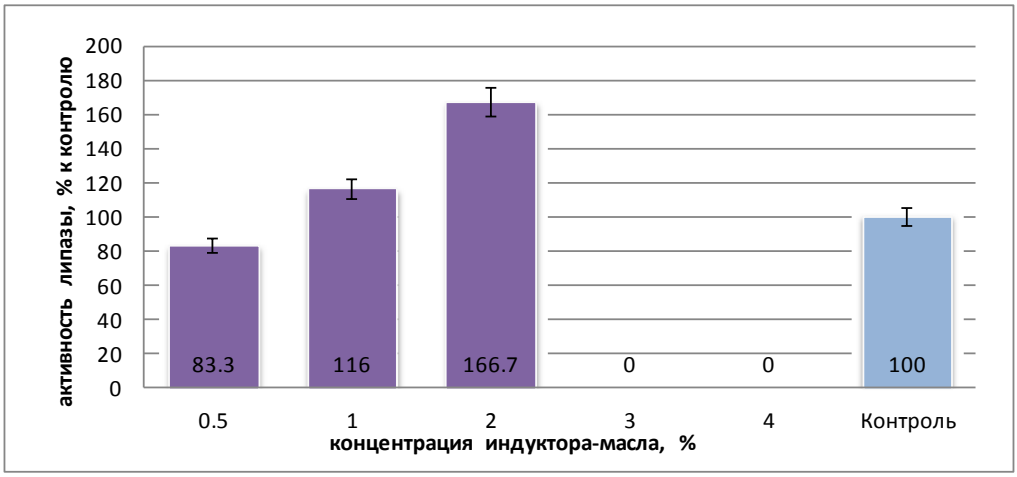



**Рис. 1.** Зависимость биосинтеза липазы от концентрации индуктора масла в питательной среде (на примере подсолнечного масла)

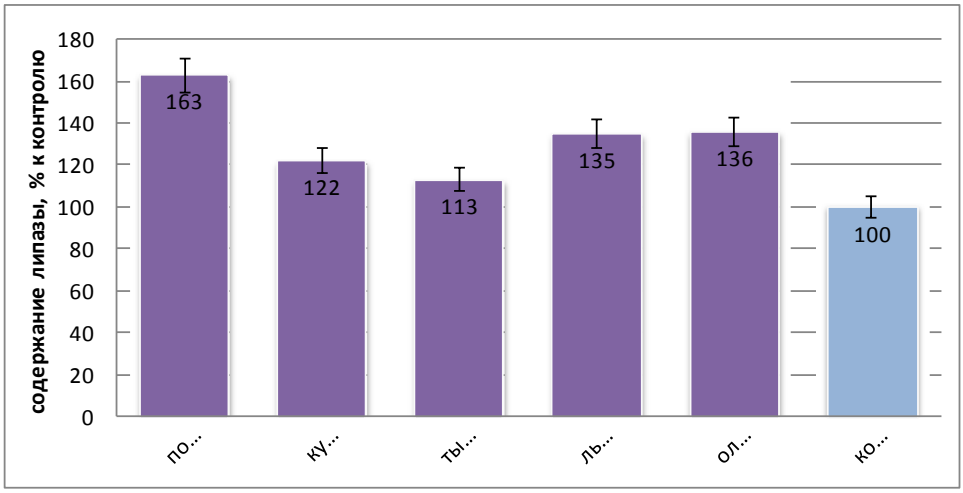



**Рис. 2.** Зависимость биосинтеза липазы при добавлении различных растительных масел в питательную среду в концентрации 2%

**Выводы**

1. Подсолнечное масло является наилучшим индуктором липазы при добавлении его в питательную среду для культивирования *Aspergillus oryzae* штамм 55.

2. Содержание подсолнечного масла в исходной питательной среде в количестве 2% (объем.) способствует увеличению биосинтеза липазы продуцентом *Aspergillus oryzae* штамм 55 более чем на 60 % по сравнению с контролем.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Саблин, О.А. Ферментные препараты в гастроэнтерологии / О.А. Саблин, Е.В. Бутенко // Журнал по клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. – 2014. – Режим доступа: http://www.pharmindex.ru/practic/3_gastro.html

2. Википедия / Аспергилл. – 2015. – Режим доступа: https://ru.wikipedia.org/wiki / Аспергилл

3. Шеламова, С.А. Индукция биосинтеза липаз микромицетом / С.А. Шеламова, Ю.А. Тырсин // Вестник Оренбургского государственного университета №1(137). – январь 2012 – 2012. – Режим доступа: http://vestnik.osu.ru/2012_1/28.pdf

4. Учебное пособие по курсу Основы биохимии и молекулярной биологии для подготовки бакалавров по направлению Биотехнология, Ч. 1./под ред. проф. Кирилловой Н.В. – СПб.: Изд-во СПХФА. – 2012. – 122 с.

5. Грачева, И.М. Лабораторный практикум по технологии ферментных препаратов / И.М. Грачева, Ю.П. Грачев. – М: Легкая и пищевая промышленность. – 1982. – 240 с.

**SUMMARY**

***REGULATION OF BIOSYNTHESIS OF LYPASE BY MICROMICETTE ASPERGILLUS ORYZAE STRAIN 55***

**Arslanova N.S., 4th year student**

**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**

**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The regulation of lipase biosynthesis by micromycete Aspergillus oryzae strain 55 was studied by optimizing the control fermentation medium for cultivation.

***Key words:*** lipase, cultivation, Aspergillus oryzae, optimizing, control fermentation, inducers.

**REFERENCES**

1. Sablin, O.A., Butenko E.V. Enzyme preparations in gastroenterology / Journal of Clinical Pharmacology and Rational Pharmacotherapy. – 2014. – Access mode: http://www.pharmindex.ru/practic/3_gastro.html

2. Wikipedia / Aspergillus. – 2015. – Access mode: https://ru.wikipedia.org/wiki/Аспергилл

3. Shelamova, S.A. Induction of biosynthesis of lipases by micromycete/ S.A. Shelamova, J.A. Tyrsin // Vestnik of the Orenburg State University №1(137), January 2012 – 2012. – Access mode: http://vestnik.osu.ru/2012_1/28.pdf

4. Textbook on the course of the Basics of Biochemistry and Molecular Biology for the preparation of bachelors in the field of Biotechnology, part 1./ ed. by prof. N.V. Kirillova – St.Petersburg. : Pub. house SPCPA. – 2012. – 122 p.

5. Grachev, I.M. Laboratory workshop on enzyme preparations technology/ I.M. Grachev, J.P. Grachev – M: Light and food industry. – 1982. – 240 p.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПОЛИМЕРНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПОЛИМИКСИНА В1 НА ОСНОВЕ СОПОЛИМЕРОВ ВИНИЛПИРРОЛИДОНА

**Ачилова Е.Л., магистр 2 года обучения**

Руководители: **Гурина С.В[1]**., канд. биолог. наук, доцент,

**Шалыгина В.В[2]**., канд. хим. наук, вед.инж.

[1]Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

[2] Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук
199004, Санкт-Петербург, В.О. Большой пр., д.31, Российская Федерация

***E-mail**:* achilova.katerina@mail.ru

Изучены химические свойства и антимикробная активность полимиксина В1, модифицированного водорастворимыми сополимерами 1-винил-2-пирролидона, содержащими активные альдегидные и ангидридные группы. Наиболее высокую антимикробную активность проявили конъюгаты сополимер-антибиотик, образованные сополимерами 1-винил-2-пирролидона с малеиновым ангидридом. Полученные конъюгаты не обладают более выраженным токсическим действием по сравнению с полимиксином В.

***Ключевые слова:*** *антибиотик, полимиксин, антимикробная активность, тест – микроорганизм, (со) полимер, конъюгат, 1-винил-2-пирролидон, акролеин, малеиновый ангидрид.*

## Введение

Полимиксины – большая группа природных биологически активных соединений, различающихся структурой пептидной цепи, наличием специфических аминокислот и непептидных фрагментов.

Полимиксины активны в отношении грамотрицательных бактерий, кроме того, формирование резистентности к данной группе антибиотиков происходит медленно и наблюдается гораздо реже по сравнению с другими антимикробными препаратами. Однако, применение этих лекарственных средств ограничено их высокой токсичностью. Одним из путей снижения токсичности антибиотиков и повышения антимикробной активности является создание конъюгатов с синтетическими водорастворимыми полимерами.

Целью настоящего исследования являлось изучение химических свойств и антибактериальной активности полимерных производных полимиксина В1, полученных химической модификацией высокореакционными сополимерами 1-винил-2-пирролидона.

## Экспериментальная часть

Объектами исследования являлись полимерные производные полимиксина В1, синтезированные в лаборатории гидрофильных полимеров ИВС РАН [2]. Были изучены производные двух типов (рис). Коньюгаты типа I представляют собой продукты восстановительного аминирования полимиксином В1 сополимеров 1-винил-2-пирролидона с акролеином. Коньюгаты типа II – продукты конденсации полимиксина В1 с сополимерами 1-винил-2-пирролидона с малеиновым ангидридом.

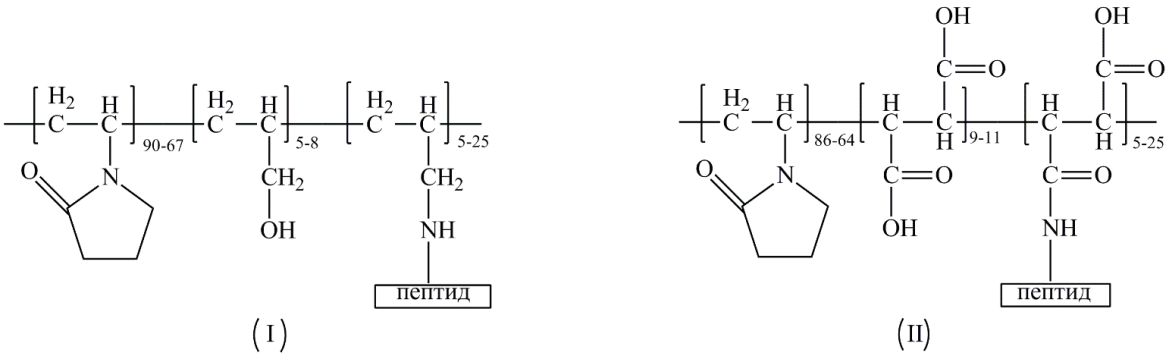



**Рис.** Химическая структура полимерных производных полимиксина В1

Определение антимикробного действия коньюгатов полимиксина В1 с сополимерами I и II типа проводили методом двухкратных серийных разведений образцов в жидкой питательной среде [3]. В качестве тест культуры использовали *Escherichia coli* ATCC25922, *Staphylococcus aureus* ATCC6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, взвесь которых вносили в каждую пробирку в конечной концентрации $10^5$ клеток на 1 мл (табл).

Антибактериальную активность полимерных производных сравнивали с активностью полимиксина. Посевы инкубировали в термостате при температуре 37 С в течение 24 ч. Определяли минимальные ингибирующие бактерицидную (МИКц) и бактериостатическую концентрации МИКст (табл).

**Таблица**

**АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛИМИКСИНА $B_1$, МОДИФИЦИРОВАННОГО СОПОЛИМЕРАМИ ВИНИЛПИРРОЛИДОНА**

| № | Состав полимерных конъюгатов, % | | | МИКц, мкг/мл | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | ВП | АС/МАК | ПМВ | E.coli | Ps.aeruginosa | St.aureus |
| I тип А | 80 | 5 | 15 | 25 | - | - |
| I тип В | 72 | 8 | 20 | 63 | - | - |

| № | Состав полимерных конъюгатов, % | | | МИКц, мкг/мл | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | ВП | АС/МАК | ПМВ | E.coli | Ps.aeruginosa | St.aureus |
| II тип А | 81 | 9 | 10 | 0,78 | 0,195 | 125 |
| II тип В | 69 | 11 | 20 | 0,39 | 3,195 | - |
| ПМВ контроль | | | | 1,95 | 3,9 | 500 |

Примечание: ВП – винилпирролидон, АС – аллиловый спирт, МАК – малеиновая кислота, ПМВ – полимиксин В1.

Установлено, что все конъюгаты, образованные сополимером типа I были слабоактивны в отношении грамотрицательных бактерий: *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa.*

Конъюгаты, образованные сополимерами типа II показали антибактериальную активность выше полимиксина В1 в отношении *Escherichia coli* в 2,5 раза; в отношении *Pseudomonas aeruginosa* в 20 раз. Так же они оказывали слабовыраженное антибактериальное действие на культуру *Staphylococcus aureus*, которая не входит в спектр действия полимиксина В1.

Оценку токсичности наиболее активного конъюгата (тип IIA), содержащего 10 масс. % полимиксина, проводили на лабораторных беспородных мышах самках массой 25-35г по методу В.Б. Прозоровского [4], определяли $LD_{50}$.

Показано, что при внутрибрюшинном введении мышам испытуемого образца $LD_{50}$ составило 285 мг/кг, а значение $LD_{50}$ контроля составило 22,5 мг/кг. В пересчете на концентрацию антибиотика в составе конъюгата его $LD_{50}$ соответствует $LD_{50}$ полимиксина В1. Следует отметить, что гибель животных после введения высоких доз ПМВ наступала через 1час, а после введения полимерного производного типа IIA только через 24 часа.

**Выводы**

Противомикробная активность исследованных полимерных производных полимиксина В1 значительно зависела от структуры сополимера, использованного для модификации антибиотика. Конъюгаты, образованные сополимерами 1-винил-2-пирролидона с малеиновым ангидридом обладали выраженной антимикробной активностью в отношении *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus* значительно превышающей активность самого полимиксина В1. Токсическое действие исследуемого конъюгата проявлялось медленнее, чем действие полимиксина В1 при одинаковых значениях $LD_{50.}$

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Егоров, Н.С. Основы учения об антибиотиках // Н.С. Егоров.- Учебник. – 1994 г. – С.198-204.

2. Volkovskaya, E.L. Modification of polypeptide antibiotic polymixin B1 with copolymers of 1-vinyl-2-pyrrolidone with maleic anhydride// E.L.Volkovskaya., V.V. Shalygina., S.V. Gurina., E.F Panarin/ Book of abstracts. – 2017. – P. 119.

3. Миронов, А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая // Под ред. А.Н. Миронова, Н.Д. Бутанян и др. М.: Гриф и К. – 2012. – 944 с.

4. Прозоровский, В.Б. Табличный метод определения $ЕД_{50}$($LD_{50}$) веществ с низкой биологической активностью // В.Б. Прозоровский, М.П. Прозоровская. Фармакология и токсикология. – 1980. – №6. – С. 733-735.

**SUMMARY**

***INVESTIGATION OF CHEMICAL PROPERTIES AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF POLYMERIC DERIVATIVES OF POLYMIXIN B1 ON THE BASIS OF VINYLPIROLIDONE COPOLYMERS***

**Achilova E. L., 2nd year master student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof.Popova St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Antimicrobial activity of polymyxin B1, modified with water-soluble copolymers of 1-vinyl-2-pyrrolidone, containing active aldehyde and anhydride groups was studied. The highest antimicrobial activity was demonstrated by the copolymer-antibiotic conjugates formed by copolymers of 1-vinyl-2-pyrrolidone with maleic anhydride. The resulting conjugates do not have a more pronounced toxic effect compared to polymyxin B.

***Key words:*** antibiotic, polymyxin, antimicrobial activity, test microorganism, (co) polymer, conjugate, 1-vinyl-2-pyrrolidone, acrolein, maleic anhydride.

**REFERENCES**

1. Egorov, N.S. Fundamentals of the doctrine of the antibiotic // N.S. Egorov.-Textbook. – 1994. – P. 198-204.

2. Volkovskaya, E.L. Modification of polypeptide antibiotic polymixin B1 with copolymers of 1-vinyl-2-pyrrolidone with maleic anhydride // E.L.Volkovskaya., V.V. Shalygina., S.V. Gurina, E.F Panarin / Book of abstracts. – 2017. – P. 119.

3. Mironov, A.N. Guide to the conduct of preclinical studies of medicines. Part one // Underred. A.N. Mironova, N.D. Butanian. and others. Moscow: Grif i K. – 2012. – 944 pp.

4. Prozorovsky, V.B. Prozorovskaya M.P. Table method of determination of ED50 (LD50) substances with low biological activity // V.B. Prozorovsky., M.P.Prozorovskaya / Pharmacology and Toxicology. – 1980. – 6. – P. 733-735.

## ОПТИМИЗАЦИЯ СПОСОБА ПОДГОТОВКИ ПОСЕВНОГО МАТЕРИАЛА ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ ПОЛИСАХАРИДНОЙ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

**Белянкин А.А., студ. 4 курса**
Руководитель: **Салимова Е.Л.**, ст. преп.
Консультант: **Конон А.Д.**, вед. инженер-технолог цеха «Комбинированные вакцины»
ФГУП СПбНИИВС ФМБА России
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** andrej.belyankin@pharminnotech.com

Оптимизирован способ усовершенствования подготовки посевного материала *Haemophilus influenzae* SPB тип b B-7884 в процессе культивирования с целью получения полирибозилрибитолфосфата (ПРФ), необходимого для производства Hib-вакцины.

***Ключевые слова:*** *Haemophilus influenzae тип b, полирибозилрибитолфосфат (ПРФ), питательная среда, вакцина, культивирование, пептон, дрожжевой экстракт.*

### Введение

Инфекции, вызванные капсульными формами микроорганизмов, к которым относится *Haemophilus influenzae* тип b, признаны ведущим источником смертности и заболеваемости у детей раннего возраста [1].

*H. influenzae* тип b синтезирует капсульный полисахарид, состоящий из повторяющихся единиц 5-D-рибитол-(1→1)-β-D-рибоза-3-фосфата (рисунок 1) и названный полирибозилрибитолфосфатом (ПРФ) [2].

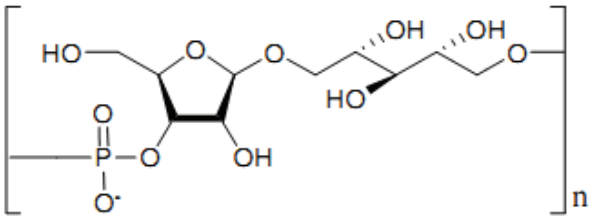



**Рис. 1.** Структура ПРФ *Haemophilus influenzae* тип b [2]

Известно, что количество синтезированного полисахарида зависит от состава питательной среды используемого при выращивании посевного материала, от концентрации жизнеспособных клеток и их фазы роста [3], поэтому основные усилия по увеличению количества полисахарида при культивировании *Haemophilus influenzae* тип b направлены на оптимизацию состава питательной среды, увеличение количества биомассы при получении посевного материала. В литературных источниках указывается два метода подготовки посевного материала. Первый метод: культура из банка клеток сначала высевается на чашки с шоколадным агаром, затем инкубируется 18 часов при 37 °С [4]. Второй метод используется в исследовании [3], где авторы засевали восстановленную культуру из банка клеток сразу в жидкую питательную среду, исключая стадию засева через чашки. В литературе нет данных по сравнению обоих методов между собой, поэтому нельзя утверждать, было ли исключение стадии пересева из чашек оправданным.

Целью работы является оптимизация подготовки посевного материала *Haemophilus influenzae* тип b при получении полисахаридных вакцин.

## Экспериментальная часть

На первом этапе работы по подготовке посевного материала были сравнены два способа подготовки инокулята – со стадией пассирования через чашки и с её исключением, напрямую с засевом рабочего банка клеток. С целью получения инокулята культивирование *Haemophilus influenzae* тип b проводили в колбах Эрленмейера объемом 250 мл в жидкой синтетической питательной среде при непрерывном перемешивании на шейкере со скоростью 150 об/мин при температуре 35 ◦С в течении 6 часов. Культивирование проводилось на питательной среде с содержанием пептона/дрожжевого экстракта (далее по тексту П/ДЭ) 15:2 г/л. Результаты эксперимента отражены в таблице 1. Оценка определения биомассы после культивирования проводилась спектрофотометрически при длине волны 590 нм.

**Таблица 1**

**ПОКАЗАТЕЛИ РОСТА И СИНТЕЗА ПРФ ПРИ КУЛЬТИВИРОВАНИИ**

| Подготовка инокулята | Оптическая плотность | Концентрация ПРФ (мкг/мл) |
|---|---|---|
| Пассирование через чашки | 2,837 | 19,726 |
| Без пассирования | 2,701 | 14,487 |

Из таблицы 1 видно, что изменение синтеза биомассы происходит не значительно, поэтому на следующих этапах был изменен компонентный состав среды, с содержанием П/ДЭ (г/л): 15:2; 10:5; 5:10; 0:15.

**Таблица 2**

**РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОМАССЫ ПРИ КУЛЬТИВИРОВАНИИ В ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕДАХ РАЗНОГО СОСТАВА И СПОСОБАХ ПОДГОТОВКИ ИНОКУЛЯТА**

| Подготовка инокулята | Оптическая плотность при соотношении компонентов питательной среды П/ДЭ (г/л) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 15:2 | 10:5 | 5:10 | 0:15 |
| Пассирование через чашки | 2,837 | 2,782 | 2,841 | 2,794 |
| Без пассирования | 2,701 | 2,74 | 2,766 | 2,786 |

По результатам, представленным в таблице 2 видно, что при различных методах подготовки посевного материала с измененным составом питательной среды, оптическая плотность биомассы не имела значительных отличий. Поэтому следующим этапом работы была оценка влияния компонентного состава питательной среды на синтез целевого продукта полисахарида ПРФ.

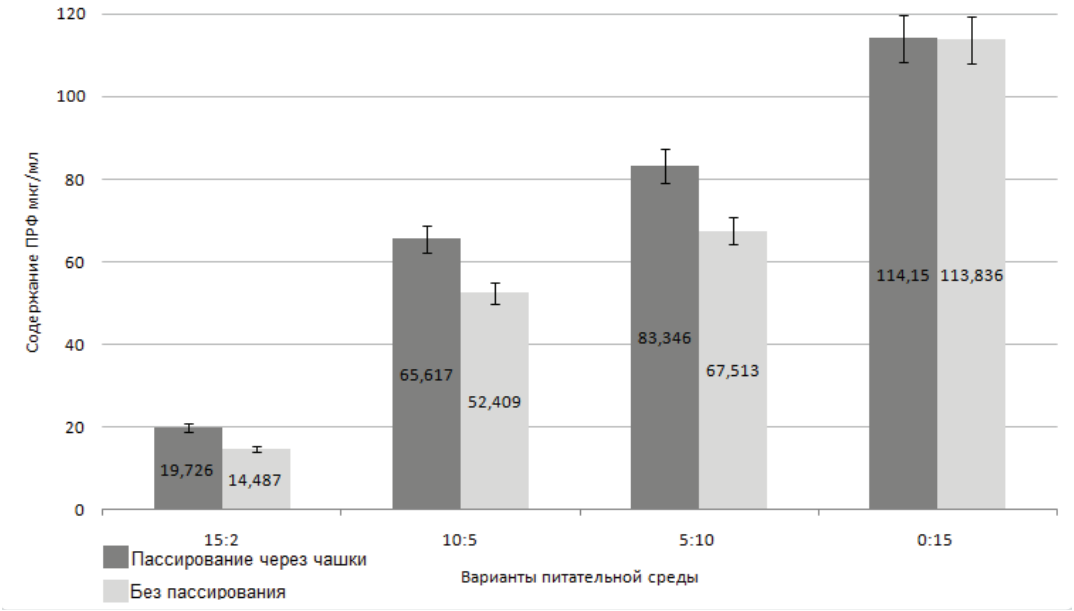



**Рис. 2.** Влияние концентрации источников органического азота на биосинтез ПРФ

Как видно из данных, представленных на рисунке 2, максимальные показатели биосинтеза ПРФ (до 114 мкг/мл) наблюдали при культивировании продуцента в среде, содержащей 15 г/л дрожжевого экстракта. Оценка содержания ПРФ в культуральной жидкости после культивирования устанавливалась орциноловым методом определения рибозы. Высокие концентрации исходных веществ не приводили к увеличению синтеза биомассы, но при этом снижение концентрации пептона до 0 и увеличение дрожжевого экстракта до 15 г/л привело к увеличению биосинтеза целевого продукта.

## Вывод

Увеличение концентрации дрожжевого экстракта повышает биосинтез ПРФ в 5 раз, но значительного роста биомассы при этом не происходит, что может положительно сказаться на дальнейшей очистке полупродуктов. Полученные результаты можно рекомендовать для оптимизации технологического процесса в части получения посевного материала за более короткий срок в связи с исключением стадии пассивирования и увеличении выхода целевого полисахарида.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Федосеенко, М.В. Эпоха конъюгированных вакцин: международный опыт успешного применения / М.В. Федосеенко, М.Г. Галицкая, Л.С. Намазова // Педиатрическая фармакология. – 2008. – №6. – С. 8–14.

2. Riza, A. Isolation and purification of capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) by hexadecyltrimethylammonium bromide (CTAB) precipitation and chromatography / A. Riza, N. Nurainy // Proceed. Intern. Semin. Chemist. – 2008. – P. 294–296.

3. Comparison of bacterial biomass and PRP production between different isolates of Haemophilus influenzae type b (Hib) under different culture conditions / Esmaily, F., Aminian, M., Tavangar, A.R., Hadi, A. // Archives of Razi Institute. – 2011. – Vol. 66. – C. 43-49

4. Momen S.B., Siadat S.D., Akbari N., Ranjbar B., Khajeh K. Applying central composite design and response surface methodology to optimize growth and biomass production of Haemophilus influenzae type b // Jundishapur Journal of Microbiology. 2016. Mode of access: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5011407/

**SUMMARY**

***IMPROVEMENT OF METHOD OF INOCULUM IN THE MANUFACTURE OF POLYSACCHARIDE VACCINE AGAINST HAEMOPHILUS INFECTION***

**Belyankin A.A., 4th year student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Develop ways to improve the preparation of the inoculum polyribosylribitol phosphate producer required for the production of Hib-vaccine.

***Key words:*** Haemophoilus influenzae type b (Hib), polyribosylribitol phosphate (PRP), nutrient medium, vaccine, peptone, yeast extract.

**REFERENCES**

1. Fedoseenko, M.V. Era of conjugate vaccines: international experience of successful application / M.V. Fedoseyenko, M.G. Galitskaya, L.S. Namazova // Pediatric pharmacology. – 2008. – №6. – P. 8-14.

2. Riza, A. Isolation and purification of capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) by hexadecyltrimethylammonium bromide (CTAB) precipitation and chromatography / A. Riza, N. Nurainy // Proceed. Intern. Semin. Chemist. – 2008. – P. 294–296.

3. Comparison of bacterial biomass and PRP production between different isolates of Haemophilus influenzae type b (Hib) under different culture conditions / Esmaily, F., Aminian, M., Tavangar, A.R., Hadi, A. // Archives of Razi Institute. – 2011. – Vol. 66. – P. 43-49.

4. Momen S.B., Siadat S.D., Akbari N., Ranjbar B., Khajeh K. Applying central composite design and response surface methodology to optimize growth and biomass production of Haemophilus influenzae type b // Jundishapur Journal of Microbiology. 2016. P. 25246. doi: 10.5812/jjm.25246 Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5011407/.

## ОЧИСТКА И КОНЦЕНТРИРОВАНИЕ НАТИВНОГО РАСТВОРА ЧАЙНОГО ГРИБА (*MEDUSOMYCES GISEVI LINDAU*)

**Буланов М.Д., студ. 4 курса**
Руководитель: **Глазова Н.В.,** к.х.н., доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** maksim.bulanov@pharminnotech.com

Чайный гриб (*Medusomyces Gisevi Lindau*) представляет собой симбиоз дрожжей и уксуснокислых бактерий. В составе нативного раствора обнаружено большое количество веществ, полезных для здоровья и используемых в промышленности. В данной работе проводилось изучение биосинтеза кислой протеазы и анализ примесей, присутствующих в нативном растворе.

***Ключевые слова:*** *чайный гриб, нативный раствор, белки, кислая протеаза, сорбция, пигменты.*

### Введение

Чайный гриб представляет собой симбиоз дрожжей (*Saccharomyces Ludwigii, Saccharomyces Cerevisiae*) и уксуснокислых бактерий (*Acetobacter*). Согласно литературным источникам [1,2] в составе культуральной жидкости содержатся: органические кислоты: уксусная, лимонная, яблочная, молочная; этанол; витамины: С, $B_1$, РР; белки, ферменты: липаза, амилаза, протеаза; липиды; сахара; пигменты: хлорофилл, ксантофилл; антибиотики.

На сегодняшний день изучение чайного гриба достаточно актуально. Особый интерес представляют ферменты чайного гриба, в которых нуждаются многие отрасли промышленности, например пищевая и

фармацевтическая. Целью данной работы является разработка метода выделения очистки кислой протеазы из нативного раствора чайного гриба.

## Материалы и методы

Объектом исследования является нативный раствор чайного гриба (*Medusomyces Gisevi Lindau*), полученный после при 26°С.

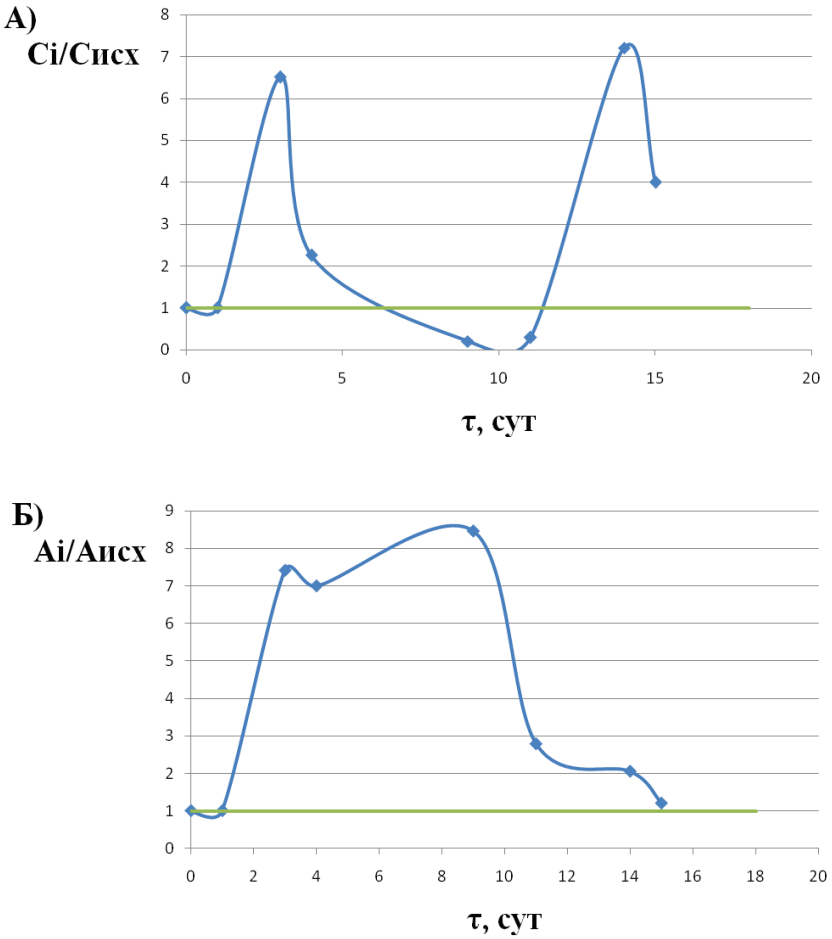
В работе были использованы метод Ансона для определения активности кислой протеазы, метод Лоури и метод Бредфорда для определения белка [3].

Для определения пигмента в нативном растворе был предварительно получен спектр и выявлен максимум поглощения для пигментных примесей.

Депигментацию проводили на макропористом сорбенте в колонне с размерами (D×H = 1,0×12) см. Сорбент СКН является слабым амфолитом и работает в диапазоне pH от 0 до 14 [4].

## Результаты

На первом этапе работы анализ нативного раствора проводили один раз в сутки в течение 14 дней культивирования. По полученным экспериментальным данным было выбрано время культивирования, в которое наблюдалась максимальная активность кислой протеазы. Эксперимент проводился в 2-х повторностях. Результаты приведены на рисунке 1 в виде зависимостей $C_i/C_{исх} = f(\tau)$, где $\tau$ – время культивирования, сутки; $C_i$, $C_{исх}$ – концентрация общего белка в пробе и в исходном растворе соответственно, мг/мл; $C_i/C_{исх}$ – относительная концентрация общего белка; $A_i/A_{исх} = f(\tau)$, где $A_i$, $A_{исх}$ – активность кислой протеазы в пробе и в исходном растворе соответственно, мкAU/мл; $A_i/A_{исх}$ – относительная активность кислой протеазы; $А/Б = f(\tau)$, где $А=A_i/C_i$, $Б=A_{исх}/C_{исх}$ – удельная активность кислой протеазы в пробе и в исходном растворе соответственно, мкAU/мг.



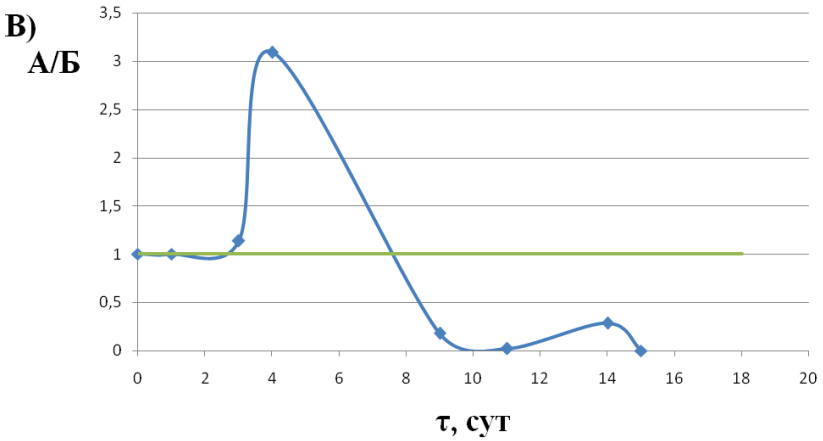



**Рис. 1.** Зависимость относительной концентрации общего белка (А), относительной активности кислой протеазы (Б), удельной активности кислой протеазы (В) от времени культивирования

Как видно из данных, приведенных на рисунке 1 (А-В), наибольшая активность кислой протеазы наблюдается на 3-4 сутки, а также – 9 сутки культивирования. Следовательно, были выбраны 4 и 9 сутки как оптимальные сутки для отбора дальнейших анализов.

Так как нативный раствор чайного гриба имеет сильную окраску, следующим этапом работы был подбор условий депигментации. Для измерения содержания пигмента был снят спектр нативного раствора чайного гриба, чтобы найти $\lambda_{max}$ – длину волны с максимальным поглощением пигмента (рисунок 2).

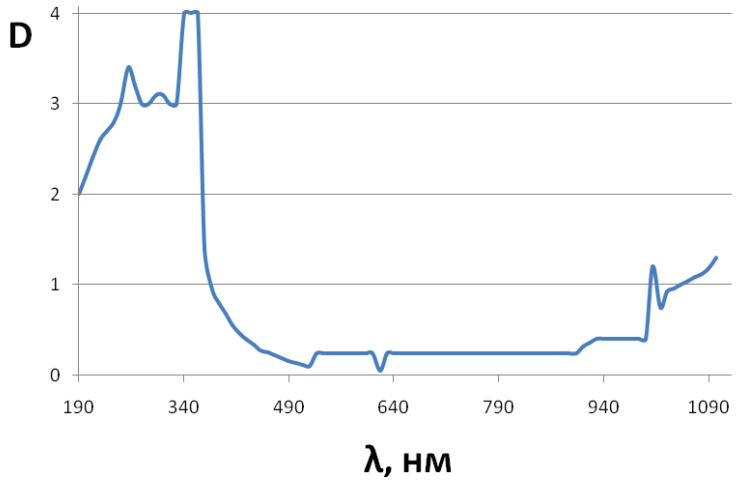



**Рис. 2.** Спектр нативного раствора чайного гриба

Как видно из рисунка, $\lambda_{max}$ = 365 нм. Результаты сорбции пигмента и белка на СКН представлены на рисунке 3, где D и Do – оптическая плотность пробы и исходного раствора соответственно, С и Со – концентрация белка в пробе и исходном растворе соответственно.

Результаты десорбции пигмента и белка представлены на рисунке 4, где D и Do – оптическая плотность пробы и исходного раствора соответственно, С и Со – концентрация белка в пробе и исходном растворе соответственно.

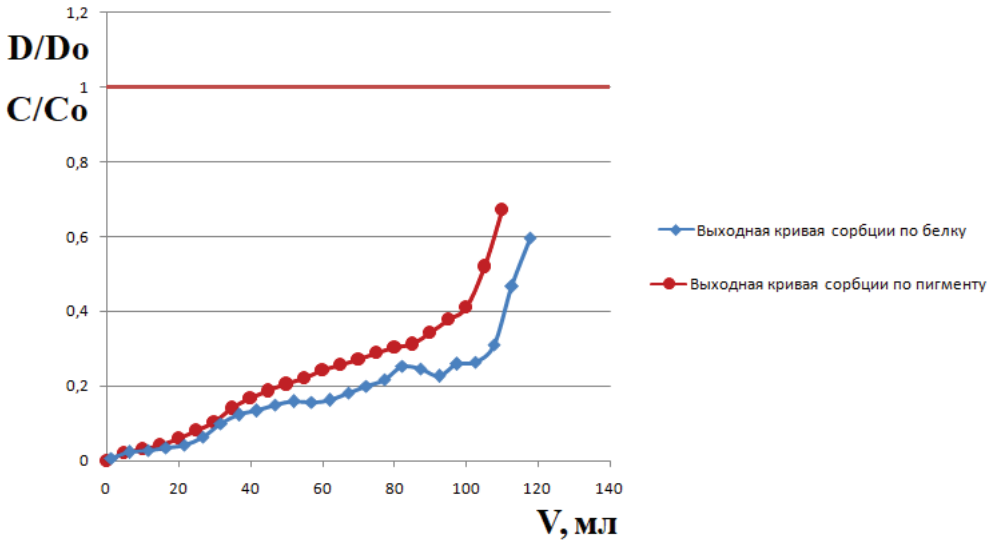



**Рис. 3.** Выходные кривые сорбции по белку и по пигменту

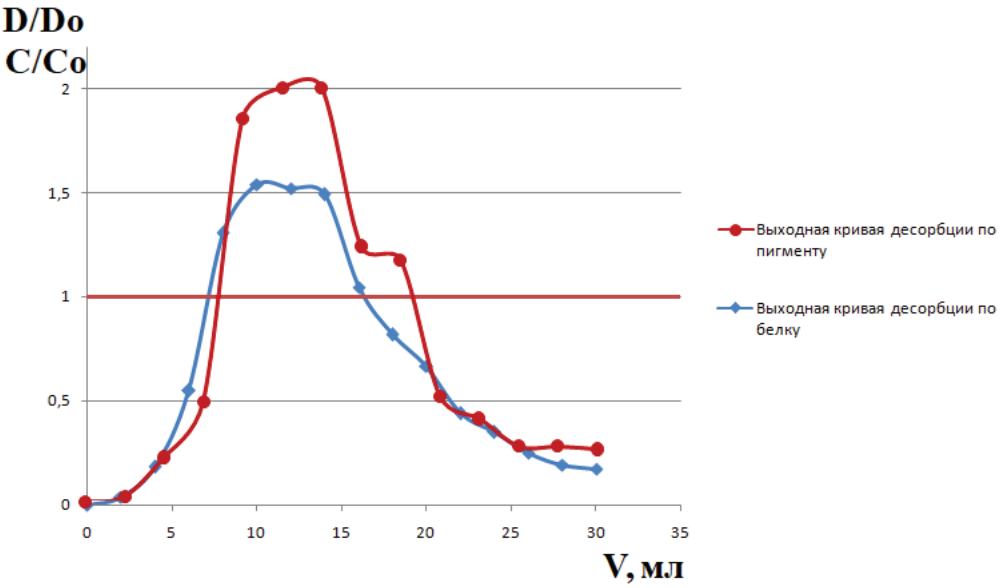



**Рис. 4.** Выходные кривые десорбции по белку и по пигменту

Выходные кривые по белку и по пигменту практически идентичны. Площадь графика сорбции по белку намного меньше площади графика десорбции по белку. Из этого можно сделать Вывод о том, что протеаза находится в комплексе с пигментом и не может быть очищена методом сорбции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Даниелян, Л.Т. Чайный гриб (Kombucha) и его биологические особенности. М.: ОАО Изд-во «Медицина». – 2005. – 176 с.

2. Лунева, Н. М. Белковый состав нативного раствора чайного гриба (*Medusomyces Gisevi Lindau*) / Н.М. Лунева, А.Н. Серкова // Сборник материалов VI Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО», Санкт-Петербург. – 25–26 апреля 2016 г. – СПб.: Изд-во СПХФА. – 2016. – 254 с.

3. Фармакопея.рф. ОФС.1.2.3.0012.15 Определение белка [Электронный ресурс]. URL – http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-2-3-0012-15-opredelenie-belka/ (дата обращения: 26.02.2018).

4. Салдадзе, К.М. Ионобменные высокомолекулярные соединения. – М.: Госхимиздат, 1998. – 232 с.

**SUMMARY**

***PURIFICATION AND CONCENTRATION OF THE NATIVE SOLUTION (MEDUSOMYCES GISEVI LINDAU)***

**Bulanov M.D., 4th year student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Kombucha (Medusomyces Gisevi Lindau) is a symbiosis of yeasts and acetic bacteria. In the native solution was found a large number of substances that are useful for health and used in industry. The focus of the paper is on the biosynthesis of acid protease and the analysis of impurities in the native solution.

***Key words:*** Kombucha, native solution, proteins, acid protease, sorption, pigments.

**REFERENCES**

1. Daniyelyan, L.T. Chyaini grib (Kombucha) i ego biologicheskiye osobennosti. Moscow: OAO Izd-vo «Meditsina», 2005. – 176 s.

2. Luneva, N.M. Protein composition of the Kombucha's native solution (Medusomyces Gisevi Lindau) / N.M. Luneva, A.N. Serkova // Conference of Students and Postgraduates with International Participation "Young Pharmacy Potential of the Future", Saint-Petersburg, 25–26.04.2016. PP. 253–254.

3. Pharmacopeia. OFS.1.2.3.0012.15 Determination of protein [Electronic resource]. URL – http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-2-3-0012-15-opredelenie-belka/ (date of circulation: February 26, 2013).

4. Saldadze, K.M. Ion-exchange high-molecular compounds. – Moscow: Goskhimizdat. – 1998. – 232 p.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ КОЛЛАГЕНАЗ

**Владимирова К.В., магистр. 1 года обучения**
Руководители: **Красильников И.В.,** д.б.н, проф.,
**Зайцева Е.С.,** ассистент кафедры иммунобиотехнологии
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** kseniavladimirova28@gmail.com

Проведена сравнительная характеристика лекарственных препаратов на основе коллагенолитических ферментов отечественного и зарубежного производства с определением их преимуществ и недостатков.

***Ключевые слова:*** *коллагеназа, ферментный препарат, Clostridium histolyticum.*

В последние годы ученые проявляют повышенный интерес к коллагеназе, которая в качестве действующего вещества в ферментных препаратах применяется в медицине, ветеринарии, косметологии. Коллагеназы – это металлоэндопептидазы, расщепляющие тройную спираль коллагена, который является основным компонентом внеклеточной соединительной ткани.

Коллаген принимает непосредственное участие как в физиологических, приспособительных реакциях организма (воспаление, нарушение тканей при травмах и ранах), так и патологических (болезни Дюпюитрена и Пейрони). Поэтому в качестве лечения таких состояний следует сокращать избыточный синтез коллагена за счет ферментативного действия коллагеназ [1].

Фермент можно выделить из поджелудочной железы крупного рогатого скота, гепатопанкреаса камчатского краба и других гидробионтов, тканей насекомых, отходов переработки рыбы, а также из микроорганизмов – грибов и бактерий, где наиболее изученными продуцентами являются анаэробные бактерии рода *Clostridium*, в частности *Clostridium histolyticum* [2].

Среди выпускаемых отечественных препаратов на основе коллагеназ, применяемых в медицине, следует выделить Коллагеназу КК®, Карипаин Плюс, Коллализин®. Первые два содержат коллагеназу из кам-

чатского краба, Коллализин® – выделенную из *C. histolyticum*. По лекарственной форме все представляют собой лиофилизаты для приготовления растворов.

Препарат Коллагеназа КК®, содержащий коллагеназы 250 ЕД в 1 ампуле, применяется наружно для ферментного очищения ран различной этиологии, трофических язв, ожогов, отморожений, при рубцовых изменениях кожи век и конъюнктивы, симблефароне. Производителем является Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН г. Владивосток [3].

Карипаин Плюс сухой бальзам содержит папаин, протеиназы, химопапаин, бромелайн, лизоцим, коллагеназу, хондроитин сульфат, трентал, мильгамму. Препарат рекомендован для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата при проведении электрофореза. Производителем является НПК БИФАР г. Санкт-Петербург [4].

Препарат Коллализин®, содержащий коллагеназы от 100 до 1000 КЕ (коллагеназных единиц) в 1 ампуле, применяют в качестве средства профилактики и лечения симблефарона, келоидных рубцов, помутнениях роговицы и стекловидного тела, вторичной катаракте. Коллализин® применяют наружно, вводят подконъюнктивально, а также непосредственно в очаг поражения с помощью электро- или фонофореза. Предприятие-производитель препарата – ФГУП «СПбНИИВС» ФМБА г. Санкт-Петербург [5].

За рубежом выпускаются следующие лекарственные препараты на основе коллагеназы: Ируксол (Iruxol®), Сантил (Santyl®) и Ксиафлекс (Xiaflex®). Первые два препарата представлены мазями немецкого производства от Smith & Nephew Ltd., Ксиафлекс (Xiaflex®) американской фармацевтической компании Auxilium Pharmaceuticals – лиофилизат. Каждый из препаратов содержит коллагеназу, выделенную из *C. histolyticum.*

Ируксол (Iruxol®) содержит клостридиопептидазу А и хлорамфеникол в липофильной безводной мазевой основе, включающей белый вазелин и парафиновое масло. Показания к применению: изъязвления и некрозы, варикозные язвы, пролежни, гангрена конечностей, отморожения, вялозаживающие язвы [6].

Сантил (Santyl®) – это стерильная мазь для наружного применения, содержащая 250 ЕД коллагеназы на грамм белого вазелина. Этот препарат показан для пациентов с болезненными кожными язвами, серьезными ожоговыми травмами для ферментативного очищения ран [7].

Лекарственное средство Ксиафлекс (Xiaflex®) представляет собой комбинацию двух подтипов фермента коллагеназы и предназначен для лечения болезни Пейрони и контрактуры Дюпюитрена (образования спаек между сухожилиями сгибателей пальцев и кожей). Препарат вводится инъекционно исключительно в очаг поражения [8].

Преимущества препаратов в лиофилизированной лекарственной форме – возможность получения необходимой концентрации за счет разведения и чистый состав, основной недостаток – это возможность использовании только в медицинском учреждении, а не самостоятельно пациентами. Мази при такой же эффективности просты в использовании и более экономичны, хотя имеют меньший спектр применения.

**Выводы**

Таким образом, среди отечественных препаратов не представлено лекарственное средство в удобной для применения форме, за рубежом выпускаются лечебные мази, но они недоступны для российского потребителя, что указывает на актуальность разработки гелевой или мазевой формы препарата на основе коллагеназы.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Поливанова, Т.В. Морфо-функциональные параметры коллагена в норме и при патологии [Текст] / Т.В. Поливанова, В.Т. Манчук // Успехи современного естествознания. – 2007. – № 2. – С. 25-30.

2. Конон, А.Д. Особенности биотехнологий клостридиальных коллагеназ – перспективных ферментов медицинского назначения [Текст] / А.Д. Конон, С.В Петровский, М.Ю. Шамбурова, А.В. Уварова, Ю.О. Козлова, М.В. Григорьева, Б.В. Москвичев // Медицина экстремальных ситуаций. Медицина и здравоохранение. – 2016. – № 3. – С. 45-57.

3. Мунирова, Л.Н. Опыт использования коллагеназы КК в лечении травматических кератитов [Текст] / Л.Н. Мунирова // VII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Фе-

доровские чтения – 2008»: сборник научных статей / под ред. Х. П. Тахчиди. – М.: МНТК «Микрохирургия глаза». – 2008. – С. 53-54.

4. Молчановский, В.В. Вертеброневрология [Текст]: монография в 6 ч. Ч.5. Фармакологическое лечение больных с неспецифической вертеброневрологической патологией / В.В. Молчановский, Ю.В. Тринитатский, С.В. Ходарев. – Ростов-на-Дону: Изд-во СКНЦ ВШ ЮФУ. – 2014. – 376 с.

5. Инструкция по медицинскому применению препарата Коллализин® – 2009. – 4 с.

6. Преферанская, Н.Г. Ферментные препараты для местного и наружного применения [Текст] / Н.Г. Преферанская // Аптека. Фармакология. – 2017. – №1. – С.43-47.

7. McCallon S. K. Optimizing Wound Bed Preparation With Collagenase Enzymatic Debridement [Text] / S.K. McCallon, D. Weir, J.C. Lantis II // Journal of the American College of Clinical Wound Specialists. – 2015. – V. 6. – P.14-23

8. Warwick D. *Collagenase Clostridium histolyticum:* emerging practice patterns and treatment advances [Text] / D. Warwick, J.M. Arandes-Renú, G. Pajardi, J. Witthaut, L.C. Hurst // J Plast Surg Hand Surg. – 2016. – V. 50(5). – P. 251-261.

## SUMMARY

### *COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF PREPARATIONS BASED ON COLLAGENASES*

**Vladimirova K.V., 1st year master student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Comparative characteristics has been made of medicinal preparations based on collagenolytic enzymes of native and foreign production with determination of their advantages and disadvantages.

***Key words:*** collagenase, enzyme preparation, *Clostridium histolyticum.*

## REFERENCES

1. Polivanova, T.V. Morpho-functional parameters of collagen in norm and in pathology [Text] / T.B. Polivanova, V.T. Manchuk // Progress of Modern Natural Science. – 2007. – № 2. – P. 25-30.

2. Konon, A.D. Features of biotechnology of clostridial collagenases – promising enzymes for medical purposes [Text] / A.D. Konon, S.V. Petrovsky, M.Yu. Shamburov, A.V. Uvarova, Yu.O. Kozlova, M.V. Grigorieva, B.V. Moskvichev // Medicine of extreme situations. Medicine and health. – 2016. – № 3. – P. 45-57.

3. Munirova L.N. Experience in the use of collagenase KK in the treatment of traumatic keratitis [Text] / L.N. Munirova // VII All-Russian scientific-practical conference with international participation «Fedorov's readings – 2008»: a collection of scientific articles / ed. H. P. Tahchidi. – Moscow: MNTK «Eye Microsurgery». – 2008. – P. 53-54.

4. Molchanovsky V.V. Vertebroneurology [Text]: monograph at 6 parts. P.5. Pharmacological treatment of patients with nonspecific vertebroneurological pathology / V.V. Molchanovsky, Yu. V. Trinitatsky, S.V. Khodarev. – Rostov-on-Don: Publishing house SKNTS VS SFU – 2014. – 376 S.

5. Instructions for the medical use of the preparation Collalisin®. – 2009. – 4 S.

6. Preferanskaya N.G. Enzyme preparations for local and external use [Text] / N.G. Preferanskaya // Pharmacy. Pharmacology. – 2017. – № 1. – P.43-47.

7. McCallon S. K. Optimizing Wound Bed Preparation With Collagenase Enzymatic Debridement [Text] / S.K. McCallon, D. Weir, J.C. Lantis II // Journal of the American College of Clinical Wound Specialists. – 2015. – V. 6. – P.14-23.

8. Warwick D. *Collagenase Clostridium histolyticum:* emerging practice patterns and treatment advances [Text] / D. Warwick, J.M. Arandes-Renú, G. Pajardi, J. Witthaut, L.C. Hurst // J Plast Surg Hand Surg. – 2016. –V. 50(5). – P. 251-261.

# РАЗРАБОТКА РАЦИОНАЛЬНОГО СОСТАВА ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ ДЛЯ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ПРОДУЦЕНТА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ *ASPERGILLUS ORYZAE*

**Володина Е.В., магистр 2 года обучения**
Руководитель: **Топкова О.В.,** канд. биол. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** lvolod28@gmail.com

*Проведена оптимизация состава питательных сред для культивирования Aspergillus oryzae – продуцента комплекса пищеварительных ферментов.*

***Ключевые слова:*** *Aspergillus oryzae, культивирование, оптимизация, пищеварительные ферменты, кислая протеаза, α-амилаза.*

В последнее время в мире, и в нашей стране в частности, возрастает число заболеваний, связанных с желудочно-кишечным трактом. Стресс, неправильный режим питания, лекарственные препараты, загрязнённая экология являются основными факторами, способствующими возникновению и развитию этих заболеваний. Недостаток ферментов поджелудочной железы может приводить к **мальдигестии –** нарушению процесса расщепления компонентов пищи в ЖКТ и тесно связанной с ней **мальабсорбции** – изменением всасывания питательных веществ. Решением для лечения заболеваний пищеварительной системы является заместительная ферментная терапия, где важную роль играют ферменты-гидролазы (протеазы, амилазы, липазы) [1]. Одним из перспективных продуцентов широкого комплекса пищеварительных ферментов является мицелиальный гриб *Aspergillus oryzae.*

Важной стадией при производстве пищеварительных ферментов является получение высокоактивного комплекса ферментов с достижением максимального экономического эффекта. Процесс оптимизации культивирования, в частности питательных сред, является одним из путей получения повышенного уровня биосинтеза БАВ. Определяющую роль для развития микроорганизмов и синтеза метаболитов играет питательная среда с правильно подобранным содержанием всех необходимых компонентов [2]. Определение оптимальной питательной среды может быть осуществлено двумя способами: методом эмпирического подбора и с использованием метода математического планирования эксперимента [3].

## Экспериментальная часть

Объектом исследования является микромицет *Aspergillus oryzae* штамм 55. В экспериментах в качестве контрольной питательной среды (ПС) использовалась ПС следующего состава: глюкоза – 3 %, крахмал – 3 %, кукурузный экстракт – 3 %, соевая мука – 2 %, аммоний сернокислый – 0,2 %, кальция карбонат – 0,3 %, pH среды до стерилизации – 5,0-5,5. ПС разливали по 100 мл в колбы Эрленмейера и стерилизовали в автоклаве в течение 40 минут при 1,8 атм. Культивирование продуцента проводилось глубинным способом при непрерывном перемешивании на качалке со скоростью вращения 220 об/мин при температуре 28±1 $^{o}$C в течение 72 часов. Содержание кислой протеазы по окончании процесса ферментации определяли модифицированным методом Ансона, для определения α-амилазы использовали методики согласно ГОСТ Р 54330-2011.

Оптимизацию условий биосинтеза проводили с применением методов математического планирования эксперимента, с помощью которых можно существенно сократить число проводимых опытов. Основные факторы закладывались в экспериментальную матрицу, полученной с помощью схемы ортогональных латинских прямоугольников [3].

Для изучения зависимости биосинтеза комплекса ферментов от компонентного состава питательных сред была составлена матрица планирования эксперимента, где факторами выступали компоненты питательных сред, а уровни – различные их концентрации. Критериями оценки в данном случае выступает ферментативная активность *Aspergillus oryzae* в глубинной культуре. На первом этапе оптимизации по методу ортогональных латинских прямоугольников была составлена матрица для восьми факторов на четырех уровнях, факторами выступали: глюкоза, пшеничные отруби, $NH_4H_2PO_4$, $FeSO_4$, $MgSO_4$, KCl, $K_2HPO_4$, $KH_2PO_4$.

Исходя из ранее проведенных исследований, использование пшеничных отрубей в составе жидких питательных сред вместо крахмала, причем в высоких концентрациях (5 %), позволяет получить значительное увеличение биосинтеза кислой протеазы [4]. Пшеничные отруби являются полноценным источником углеводного питания. Они являются незаменимым источником клетчатки, витаминов и важных для развития макро- и микроэлементов, поэтому нами было принято решение о замене крахмала на пшеничные отруби для оптимизации состава питательной среды.

Анализ экспериментальной матрицы 8×4 позволил выявить ключевые компоненты для дальнейшей оптимизации (соевая мука – 2 %, кукурузный экстракт – 3 %, $(NH_4)_2SO_4$ – 0.2 %, $CaCO_3$ – 0.3 %, глюкоза – 0 %, пшеничные отруби – 5 %, $NH_4H_2PO_4$ – 0 %, $FeSO_4$ – 0,0075 %, $MgSO_4$ – 0,15 %, KCl – 0,15 %, $K_2HPO_4$ – 1 %, $KH_2PO_4$ – 0,5 %) [5].

На втором этапе эксперимента была составлена матрица планирования 3×3 (таблица 1). Среда имела следующий состав: кукурузный экстракт – 3 %, соевая мука – 2 %, аммоний сернокислый – 0,2 %, кальция карбонат – 0,3 %, также вносились соли магния сернокислого – 0,15 %, железа сернокислого – 0,0075 % и калий хлора – 0,15 %, pH среды до стерилизации – 5,0-5,5. В качестве оптимизируемых факторов выступили глюкоза, пшеничные отруби и гидрофосфат калия.

**Таблица 1**

**МАТРИЦА ПЛАНИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА**

| № | Глюкоза | Пшеничные отруби | $K_2HPO_4$ |
|---|---|---|---|
| 1 | 0 | 1 | 1,5 |
| 2 | 0 | 2 | 2 |
| 3 | 0 | 3 | 1,75 |
| 4 | 1 | 2 | 1,75 |
| 5 | 1 | 1 | 2 |
| **6** | **1** | **3** | **1,5** |
| 7 | 1,5 | 3 | 2 |
| 8 | 1,5 | 1 | 1,75 |
| 9 | 1,5 | 2 | 1,5 |

По расчету эффектов ферментативной активности для каждого фактора на каждом уровне были построены *кривые зависимости выхода ферментов от концентрации каждого компонента и определены оптимальные концентрации компонентов: глюкоза – 1 %, пшеничные отруби – 3 %,* $K_2HPO_4$ – 1,5 %.

**Вывод**

Проведена оптимизация состава питательной среды для биосинтеза комплекса ферментов – кислой протеазы и α-амилазы – по восьми, а затем по трем факторам. Установлены оптимальные концентрации ключевых компонентов питательной среды: глюкоза – 1 %, пшеничные отруби – 3 %, $K_2HPO_4$ – 1,5 %. Выход кислой протеазы и α-амилазы при культивировании Aspergillus oryzae на оптимизированной среде увеличился по сравнению с контролем (регламентная среда) на 30 % и 70 % соответственно.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Бебнева, Ю. В. Болезни желудочно-кишечного тракта. Эффективные способы лечения. – М.: РИПОЛ Классик. – 2010. – 160 с.

2. Грачева, И. М. Технология ферментных препаратов / И.М. Грачева, А.Ю. Кривова. – М.: Изд-во "Элевар", 2010. – 512 с.

3. Бирюков В. В. Оптимизация периодических процессов микробиологического синтеза / В. В. Бирюков, В. М. Кантере. – М.: Наука. – 1985. – 296 с.

4. Володина, Е. В. Использование отходов сельскохозяйственного производства при культивировании мицелиального гриба *Aspergillus oryzae* – продуцента кислой протеазы // Студенческий вестник: научный журнал. № 2(22). часть 1. – М.: Изд. «Интернаука», 2018. – 44-46 с.

5. Володина, Е.В. Оптимизация состава питательных сред при культивировании микромицетов *Aspergillus oryzae* штам 55 / Е.В. Володина, О.В. Топкова // Сборник материалов V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации». – СПб.: Изд-во СПХФА. – 2017. – 123-127 с.

**SUMMARY**

***DEVELOPMENT OF RATIONAL COMPOSITION OF THE NUTRIENT MEDIA FOR THE CULTIVATION OF THE PRODUCER OF DIGESTIVE ENZYMES ASPERGILLUS ORYZAE***

**Volodina E.V., master student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Optimization of the composition of nutrient media for the cultivation of *Aspergillus oryzae*, a producer of digestive enzymes, was carried out.

***Key words:*** *Aspergillus oryzae,* cultivation, optimization, digestive enzymes, acid protease, α-amylase.

**REFERENCES**

1. Bebneva, Yu. V. Diseases of the gastrointestinal tract. Effective methods of treatment. – Moscow: RIPOL Classic. – 2010. – 160 p.

2. Gracheva, I.M. The technology of enzyme preparations / I.M. Gracheva, A.Y. Krivova. – Moscow: "Elevar". – 2000. – 512 p.

3. Biryukov, V.V. Optimization of periodic processes of microbiological synthesis / V. V. Biryukov, V. M. Kantere. – Moscow: Science. – 1985. – 296 p.

4. Volodina, E.V. The use of agricultural waste in the cultivation of the filamentous fungus *Aspergillus oryzae* – producer of acid protease// Student's herald: scientific journal. № 2 (22). Part 1. – M., Ed. "Internauka". – 2018. – 44-46 p.

5. Volodina, EV, Topkova OV Optimization of the composition of nutrient media in the cultivation of micromycetes *Aspergillus oryzae* strain 55 // Collected materials of the IV All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation "Innovations in the Health of the Nation". – St. Petersburg: SPCFA. – 2017. – 123-127 p.

## МЕТОДИКА ВЫДЕЛЕНИЯ ЧИСТОЙ КУЛЬТУРЫ БАКТЕРИЙ РОДА *BACILLUS SUBTILIS* И ИХ ИДЕНТИФИКАЦИЯ

**Воротынцева В.В., студ. 4 курса, Койлыбаева М.К., докторант 3 года обучения**
Руководитель: **Устенова Г.О.,** д.фарм.н., проф.
Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова
050012, город Алматы, улица Толе Би, 88, Республика Казахстан

***E-mail****:* vika.31_97@mail.ru

Бактериальные штаммы рода Bacillus приобретают всё большую популярность в промышленном производстве пробиотических препаратов. Использование музейных штаммов не всегда может быть актуальным, поэтому рассматривается перспектива замены музейных штаммов Bacillus subtilis на штаммы полученные в промышленных лабораториях. В статье представлена методика выделения и идентификация чистой культуры сенной палочки Bacillus subtilis.

***Ключевые слова:*** *пробиотики, сенная палочка, Bacillus subtilis, выделение чистой культуры, идентификация, промышленное производство пробиотиков.*

С каждым годом все больше возрастает тенденция применения пробиотиков в профилактических и терапевтических целях. Использование общеизвестных штаммов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* сменяется более перспективными штаммами *Bacillus* [1]. Целью работы является выделение данного штамма из различных видов материалов и его идентификация, с перспективой использования штаммов *Bacillus subtilis* в промышленном производстве пробиотических препаратов.

**Экспериментальная часть**

Микробиологические исследования проводятся на базе научной клинико-диагностической лаборатории Казахского национального медицинского университета имени С. Д. Асфендиярова. Используемый нами метод основан на выделении *Bacillus subtilis* из колоний, полученных при поверхностном посеве и его разведении на селективные среды. В качестве питательных сред используются мясопептонный агар, сывороточный агар, кровяной агар и среда Сабуро. В качестве посевного материала используются картофель, свекла, зерна пшеницы. Во время проведения исследования соблюдаются следующие условия: температура воздуха 18-23$^{o}$C, относительная влажность 40-44%. В качестве контрольного **штамма взят штамм Bacillus subtilis 14028 ATCC** (Американская Коллекция Типовых Культур). После получения чистых культур, их принадлежность к Bacillus subtilis будет определена по морфологическим и биохимическим свойствам [2].

На первом этапе работы произведен посев материалов на питательные среды, в результате чего были получены накопительные культуры, которые подверглись последующему пересеву для очистки. На данный момент, чистую культуру удалось выделить только из зерен пшеницы. Посевы с картофеля и свеклы дали смешанные культуры, и находятся на стадии очистки.

Изучение морфологических свойств. Для приготовления мазка на середину чистого предметного стекла наносили небольшую каплю воды и с помощью бактериальной петли помещали в нее исследуемый материал – чистую культуру, полученную с зерен пшеницы. Материал равномерно распределяли на стекле таким образом, чтобы образовался тонкий мазок круглой или овальной формы размером 1-2 см$^2$. Затем препарат высушивали над пламенем горелки. Высушенный мазок подвергали фиксации жаром. После фиксации производили окраску мазка по Грамму. Проводили микроскопию.

Выделенные нами бактерии – грамположительные тонкие палочки, располагающиеся одиночно, в виде нитей или цепочек (Рисунок). Содержат овальные споры, не превышающие в поперечнике ширины микробной клетки; капсулу не образуют. На основании полученных данных, мы можем утверждать, что выделенные из зерен пшеницы штаммы относятся к роду *Bacillus*.

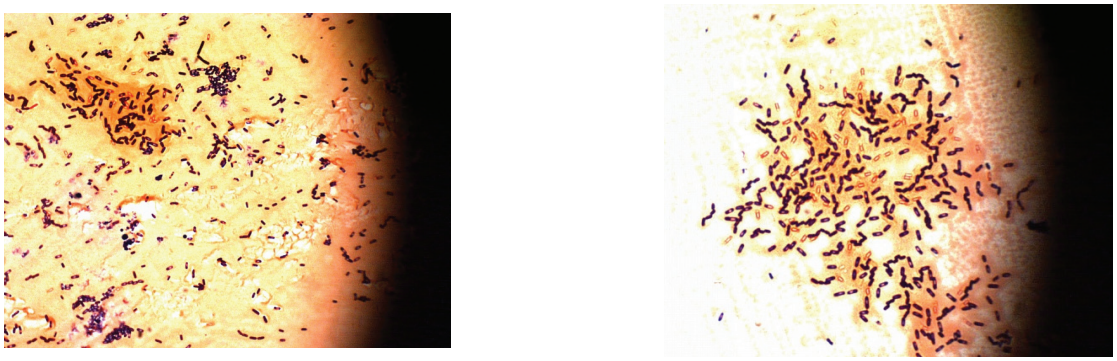


**Рис.** Штаммы чистой культуры, выделенные из зерен пшеницы

Аналогичный метод будет использоваться и для последующих выделенных культур.

Изучение биохимических свойств будет проведено по следующей методике [3]:

1. Подвижность микроорганизмов изучается в препаратах «висячая капля» и «раздавленная капля», а также при посеве культуры уколом в полужидкий агар (0,45-0,75% агара).

2. Образование аммиака, индола, сероводорода определяется с помощью индикаторных бумажек, помещенных под пробку пробирок с МПБ. При образовании индола бумажка приобретает сиреневый или малиновый цвет различной интенсивности. Об образовании сероводорода судят по почернению индикаторной бумажки. При образовании аммиака индикаторная бумажка краснеет.

3. Для определения наличия фермента уреазы (процесс гидролиза мочевины) производится посев на среду с мочевиной. Покраснение среды через 20-24 ч. и рост при 37 °С свидетельствует о наличии у штамма фермента уреазы.

4. Редукция нитратов определяется после роста культуры на бульоне с нитратами в течение 24-72 ч. В каждую пробирку с засеянным нитратным бульоном прибавляется по 1 мл реактива. Если нитрат восстановлен в нитрит, то получается темно-синее окрашивание.

5. С помощью реакции Фогес-Проскауэра устанавливается в среде ацетон, промежуточный продукт, образующийся при распаде глюкозы. Для постановки реакции Фогес-Проскауэра (в модификации Барита) культуры выращиваются на среде Кларка 1-3 суток при 37 °С. Затем 1 мл культуральной жидкости переносится в пробирку и прибавляется 0,6 мл α – нафтола (5% раствор в абсолютном спирте) и 0,2 мл 40% КОН, взбалтывается. При положительной реакции через 2-5 мин наблюдается розовое окрашивание. У штаммов, дающих сильную реакцию, окраска становится интенсивной и через 30 мин, а через 1 час переходит в малиновую. В случае отрицательной реакции розового окрашивания не наблюдается, и раствор принимает цвет меди.

6. Продукция летициназы изучается на бульоне с яичным желтком. О летициназной активности судят по появлению беловатой мути и всплывающим хлопьям.

7. Для определения утилизации углеводов культуры засеваются на полужидкую среду Омелянского с углеводами. При образовании кислоты из углеводов цвет среды изменяется с зеленого на желтый.

**Вывод**

На первом этапе выделения штаммов *Bacillus subtilis* наиболее быстро была получена чистая культура из зерен пшеницы, выращенная на сывороточном агаре. Культуры, выделяемые из другого посевного материала находятся на стадии очистки. По результатам микроскопии определена принадлежность выделенной культуры к бактериям рода Bacillus. Видовая принадлежность будет установлена в ходе проведения биохимического анализа. На следующем этапе исследования предполагается провести сравнительный анализ технологических параметров выделенных штаммов и музейных.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Забокрицкий, Н. А. Биотехнологические аспекты разработки и конструирования экспериментальных образцов пробиотических препаратов на основе транкутанных проводников / Вестник башкирского университета, т. 18, №3, Башкирский государственный университет. – Уфа. – 2013. – 730-733 с.

2. Гост 10444.8-88. Продукты пищевые: метод определения Bacillus cereus. / ред. Т.П. Шашина. – Москва: Московский печатник. – 2002. – 2 с.

3. Кудряшова, К.В. Методика выделения фитопатогенных бацилл / К.В. Кудряшова, Н.А. Феоктистова, Д.А. Васильев // Аграрная наука и образование на современном этапе развития: опыт, проблемы и пути их решения. Материалы VI Междун. науч. – практич. конф., ФГБОУ ВПО «Ульяновская государственная сельскохозяйственная академия имени П.А. Столыпина». – Ульяновск. – 2015. – 84-88 с.

**SUMMARY**

***METHODS OF ISOLATION OF PURE CULTURE OF BACTERIA OF THE GENUS BACILLUS SUBTILIS AND THEIR IDENTIFICATION***

**Vorotyntseva V. V., stud. 4th year, Koilubaeva M. K., doctorant 3rd years**
**Asfendiyarov Kazakh National Medical University;**
**050012, Almaty, Tole Bi street, 88, Republic of Kazakhstan**

Bacterial strains of the genus Bacillus are becoming increasingly popular in the industrial production of probiotic preparations. The use of museum strains may not always be relevant, therefore, the prospect of replacing museum strains of Bacillus subtilis with strains obtained in industrial laboratories is considered. The technique of isolation and identification of pure culture of the bacillus of Bacillus subtilis is presented in the article.

***Key words:*** probiotics, hay bacillus, *Bacillus subtilis*, isolation of pure culture, identification, industrial production of probiotics.

**REFERENCES**

1. Zabokritsky, N.A. Biotechnological aspects of the development and design of experimental samples of probiotic preparations based on tranquental conductors / Bulletin of the Bashkir University, vol. 18, No. 3, Bashkir State University. – Ufa, 2013, – 730.

2. Guest 10444.8-88. Food products: Bacillus cereus determination method. / Ed. T.P. Shashina. – Moscow: The Moscow printer. – 2002, – 2.

3. Kudryashova, K.V. Methods for the isolation of phytopathogenic bacilli / K.V. Kudryashova, N.A. Feoktistova, D.A. Vasilyev // Agrarian science and education at the present stage of development: experience, problems and ways to solve them. Materials VI Int. scientific-practical. Conf., FGBOU HPE "Ulyanovsk State Agricultural Academy named after P.A. Stolypin." – Ulyanovsk. – 2015. – 84.

## ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПОЛИМИКСИНА B1, МОДИФИЦИРОВАННОГО СОПОЛИМЕРАМИ ВИНИЛОВОГО СПИРТА

**Гайдукова В.А., магистр. 2 года обучения**

Руководители: **Ананьева Е.П.**[1], канд. биолог. наук, доцент,

**Шалыгина В.В.**[2]**,** канд. хим. наук, вед. инж.

[1]Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

[2]Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук
199004, Санкт-Петербург, В.О. Большой пр., д.31, Российская Федерация

***E-mail***: 100gsugar@gmail.com

Изучена антимикробная активность продуктов конденсации пептидного антибиотика полимиксина B1 с сополимерами винилового спирта и показано, что все полученные полимерные производные обладали антимикробной активностью, а некоторые образцы имели более высокую эффективность по отношению тест-микроорганизмам. Исследована острая токсичность коньюгатов.

***Ключевые слова:*** *антибиотик, полимиксин, антимикробная активность, тест – микроорганизм, (со) полимер, поливиниловый спирт, острая токсичность.*

Эффективным способом лечения инфекционных заболеваний является применение антибактериальных средств. Одним из основных недостатков их использования является быстрый рост резистентности бактерий к данным препаратам. В связи с этим актуальным является поиск и синтез новых, либо модификация уже известных антибиотиков [1]. Многие грамотрицательные бактерии обладают устойчивостью к широкому спектру антимикробных лекарственных. В связи с этим интерес представляет группа антибиотиков – полимиксинов, т.к. они проявляют высокую активность в отношении грамотрицательных бактерий, в том числе и полирезистентных, а также отмечается медленное формирование устойчивости к данным препаратам. [2]. Однако, применение этих антибиотиков в настоящее время ограниченно из-за их высокой токсичности.

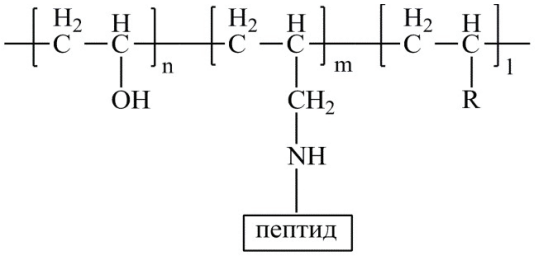
Одним из способов снижения токсичности антибиотиков является модификация антибиотиков синтетическими водорастворимыми полимерами.

Целью данного исследования является получение и исследование полимерных производных полимиксина $B_1$, модифицированного сополимерами винилового спирта.

### Экспериментальная часть

Исследуемые полимерные производные пептидного антибиотика полимиксина $B_1$ с сополимерами винилового спирта общей формулы (Рис.), были получены в лаборатории гидрофильных полимеров ИВС РАН [3].

Характеристика полимерных комплексов представлена в таблице 1.




где R - OAc, или - H

**Рис.** Общая формула полимерного комплекса

**Таблица 1**

**СОСТАВ ПРОДУКТОВ КОНДЕНСАЦИИ ПОЛИМИКСИНА $B_1$ С СОПОЛИМЕРАМИ ВИНИЛОВОГО СПИРТА**

| Образец | Состав, масс.% | | | |
|---|---|---|---|---|
| | $[ВС]_n$ | $[ВАц]_l$ | $[Эт]_l$ | $[ПМВ_1]_m$ |
| **1** | 75 | 13 | – | 12 |
| **2** | 65 | 11 | – | 24 |
| **3** | 52 | 9 | – | 39 |
| **4** | 63 | – | 7 | 30 |

Примечание: ВС – виниловый спирт, ВАц – винилацетат, Эт – этилен, ПМВ1 – полимиксин $B_1$.

Определение и исследование антимикробной активности продуктов конденсации в отношении *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 проводили методом двукратных серийных разведений в среде мясо-пептонного бульона (МПБ). Готовили ряд разведений с различными концентрациями образцов. Из суточных культур готовили микробную взвесь по стандарту мутности, и затем разводили суспензию до концентрации $1x10^6$ КОЕ/мл. В каждую пробирку вносили по 0,1 мл приготовленной бактериальной взвеси. Посевы инкубировали в термостате при температуре 37 °С в течение 24 ч. Минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) определяли по наименьшей концентрации образца, задерживающей рост культуры в пробирке. Для определения бактерицидного или бактериостатического действия из пробирок с видимым подавлением роста делали высев на плотную питательную среду. Результаты изучения антимикробной активности комплексов представлены в таблице №2.

**Таблица 2**

**АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОДУКТОВ КОНДЕНСАЦИИ ПОЛИМИКСИНА $B_1$ С СОПОЛИМЕРАМИ ВИНИЛОВГО СПИРТА**

| № образцов | Мм, Да | МИК, мкг/мл | |
|---|---|---|---|
| | | ***E. coli*** | ***Ps. aeruginosa*** |
| **Полимиксин $B_1$** | 1200 | 1,95 | 3,91 |
| **1** | 3 000 | 0,88 | 1,8 |
| **2** | 3 000 | 0,8 | 1,6 |
| **3** | 3 000 | 0,38 | 1,5 |
| **4** | 20 000 | 1,17 | 2,34 |

Антимикробная активность полученных комплексов была даже выше, чем у полимиксина $B_1$, кроме образца № 4, который обладает более высокой молекулярной массой и имеет измененный состав полимерного компонента.

Следует отметить, что полученные образцы в отличие от исходного антибиотика, проявляли активность в отношении грамположительных бактерий St. *aureus,* что может быть связано с повышением доступа активного вещества к мишени действия.

Образец № 1 был исследован на острую токсичность. Оценку острой токсичности проводили по методу В.Б. Прозоровского [4]. В экспериментах использовали беспородных мышей самцов массой 28-34 г. Образец № 1 в 0,9% растворе NaCl вводили однократно внутрибрюшинно в дозах 250, 316, 398, 501 мг/кг. Контрольный раствор антибиотика вводили однократно внутрибрюшинно в дозах 15,8; 20,0; 25,0; 31,6 мг/кг. Общая продолжительность наблюдения за подопытными животными составила 14 дней. Регулярно фиксировали гибель подопытных животных, их общее состояние и поведение, состояние шерстяного покрова, определяли массу тела.

Анализ результатов исследования показал, что при внутрибрюшинном введении мышам испытуемого образца $LD_{50}$ составило 337 мг/кг, а значение $LD_{50}$ контроля составило 22,5 мг/кг. Таким образом, в пересчете на концентрацию антибиотика токсичность снижается в 1,5 раза.

**Выводы**

Коньюгаты полимиксина $B_1$ с сополимерами винилового спирта обладают такой же антимикробной активностью как у антибиотика или превышают ее. Антимикробная активность повышается при увеличении содержания антибиотика в коньюгате и зависит от типа звена R. Отмечено снижение токсичности модифицированного антибиотика в сравнении с исходной субстанцией.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Колбин, А.С. Социально-экономические аспекты приобретенной бактериальной резистентности // А.С. Колбин, С.В. Сидоренко, Е.Ю. Балыкина. Клиническая фармакология и терапия. – 2010. – № 5. – С. 16-22.

2. Vaara, M. Structure-activity studies on novel polymyxin derivatives that carry only three positive charges// Peptides. -2010. – Vol.31, №12. – P. 2318-2321.

3. Волковская, Е.Л. Структура и антимикробная активность полимерных производных антибиотика полимиксина В // Е.Л. Волковская, В.А. Гайдукова, Е.П. Ананьева, С.В. Гурина, В.В. Шалыгина. Молодая фармация – потенциал будущего. -2017. – С. 262-264.

4. Прозоровский, В.Б. Табличный метод определения $ЕД_{50}$($LD_{50}$) веществ с низкой биологической активностью// В.Б. Прозоровский, М.П. Прозоровская. Фармакология и токсикология. – 1980. – №6. – С. 733-735.

**SUMMARY**

***INVESTIGATION OF THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF POLYMIXIN B1, MODIFIED BY VINYL ALCOHOLIC COPOLYMERS***

**Gaydukova V.A., 2nd year master student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov. St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The antimicrobial activity of the obtained condensation products of the polymyxin $B_1$ peptide antibiotic with vinyl alcohol copolymers was studied and it was shown that the conjugates obtained had antimicrobial activity, and some samples had a higher efficiency with respect to test microorganisms and acute toxicity was studied.

***Key words:*** antibiotic, polymyxin, antimicrobic activity, the test – a microorganism, (with) polymer, polyvinyl alcohol, acute toxicity.

**REFERENCES**

1. Kolbin, A.S. Socio-economic aspects of acquired bacterial resistance // A.C. Kolbin, S.V. Sidorenko, E.Yu. Balykina. Clinical pharmacology and therapy. – 2010. – No. 5. – P. 16-22.

2. Vaara, M. Structure-activity studies on novel polymyxin derivatives that carry only three positive charges// Peptides. – 2010. – Vol.31, №12. – P. 2318-2321.

3. Volkovskaya, E.L. Structure and Antimicrobial Activity of Polymeric Derivatives of Antimicrobial Polymyxin B // E.L. Volkovskaya, V.A. Gaidukova, E.P. Ananiev, S.V. Gurina, V.V. Shalygina. Young pharmacy is the potential of the future. – 2017. – P. 262-264.

4. Prozorovsky, V.B., Prozorovskaya, M.P. Table method of determination of ED50 (LD50) substances with low biological activity // V.B. Prozorovsky., M.P.Prozorovskaya / Pharmacology and Toxicology. – 1980. – 6. – P. 733-735.

## ОЧИСТКА РАСТИТЕЛЬНОЙ ПРОТЕАЗЫ ИЗ ПОДМАРЕННИКА НАСТОЯЩЕГО ТРАВЫ (*Galium verum*) С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СОРБЦИОННЫХ И МЕМБРАННЫХ МЕТОДОВ

**Грачева А.А., магистр 2 года обучения**
Руководитель: **Глазова Н.В.**, кандидат хим. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail***: anzhelika.gracheva@pharminnotech.com

Растительное сырье обладает рядом преимуществ перед сырьем животного и микробного происхождения, поэтому в настоящие время актуальной проблемой является поиск наиболее подходящих источников получения протеаз.

***Ключевые слова***: *растительная протеаза, сорбционно-хроматографическая очистка, ультрафильтрация.*

В биотехнологии производство ферментных препаратов занимает одно из ведущих мест и относится к отраслям, объем продукции, которых постоянно растет, а сфера применения активно расширяется. Высокая востребованность ферментов связана с тем, что они являются высокоактивными, нетоксичными биокатализаторами белкового происхождения, которые широко распространены в природе. В настоящее время протеазы получают из животного, растительного сырья и микробным синтезом. Препараты из растительного сырья обладают меньшей токсичностью по сравнению с препаратами микробного происхождения. Отсутствие в составе препарата животного белка делает возможным назначение данного лекарственного средства при аллергии. Помимо этого, заготовка и хранение растительного сырья технологически более проста.

Целью работы является сорбционно-хроматографическая очистка экстракта подмаренника настоящего травы на новых, ранее не изученных сорбентах и получение очищенной активной фармацевтической субстанции протеазы с использованием сорбционных и мембранных методов.

### Экспериментальная часть

В работе в качестве источника растительной протеазы использовался экстракт подмаренника настоящего. Исследование процессов сорбции протеазы из экстракта проводилось на сорбентах, представленных в таблице 1.

**Таблица 1**

**ХАРАКТЕРИСТИКА ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОРБЕНТОВ**

| Наименование | Характеристика сорбентов | | Производитель |
|---|---|---|---|
| Purolite C-160 | сульфокатионит | сильнокислотный | Purolite |
| DIAION WK 100 | карбоксильный катионит | слабокислотный | БиоХимМак СТ |
| DIAION UBK 550 | сульфокатионит | сильнокислотный | |
| Nuvia S | сульфокатионит | сильнокислотный | Bio-Rad |
| Macro-Prep High S | сульфокатионит | сильнокислотный | |

Для выделения протеазы из подмаренника настоящего использовался метод твердофазной экстракции водными растворами. Экстракцию проводили в подобранных ранее условиях [2]. В экстракте определяли концентрацию общего белка по методу Лоури и протеолитическую активность по модифицированному методу Кунитца.

Изучение компонентного состава экстракта проводилось на предварительно откалиброванной по молекулярной массе лабораторной колонке с помощью метода элютивной гель-хроматографии. Экспериментальные данные гель-хроматографического анализа представлены на рисунке 1.

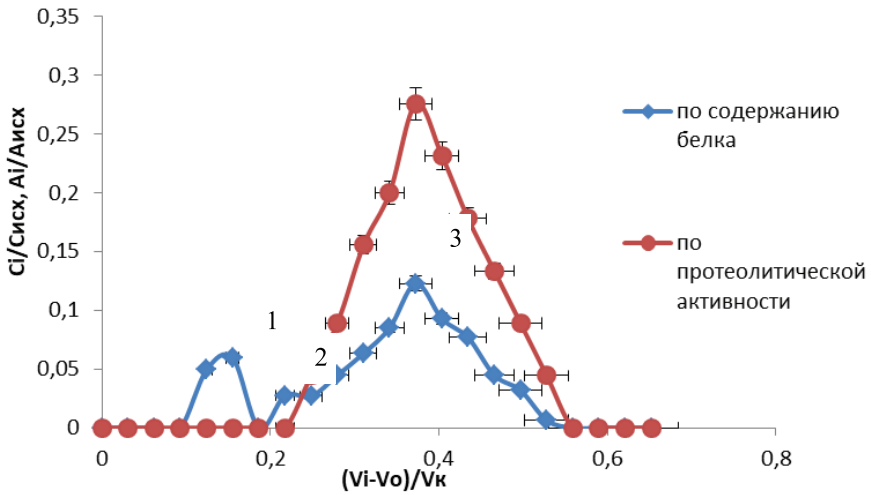



**Рис. 1.** Гель-хроматограмма исходного экстракта подмаренника настоящего по содержанию общего белка и протеолитической активности

Как видно из рисунка, экстракт подмаренника настоящего является неоднородной системой. На гель-хроматограмме наблюдается три выраженных пика. Для каждого из пиков (1, 2 и 3) были найдены соответствующие значения (Vi-Vo)/Vk, и по калибровочной кривой были определенны молекулярные массы белков. Ярко выраженный пик 3 соответствует значению молекулярной массы 20 кДа, что соответствует растительной протеазе, а пики 1 и 2 относятся к неактивным высокомолекулярным балластным примесям, от которых нужно очистить экстракт с использованием сорбционных и мембранных методов.

Для эффективного изучения процессов сорбции протеазы проведена предварительная очистка экстракта от балластных белков на установке для ультрофильтрации Vivaflow 200 через мембрану с номинальным отсечением по молекулярной массе 30 кДа. Гель-хроматограмма предварительно очищенного экстракта подмаренника настоящего по содержанию общего белка представлена на рисунке 2.

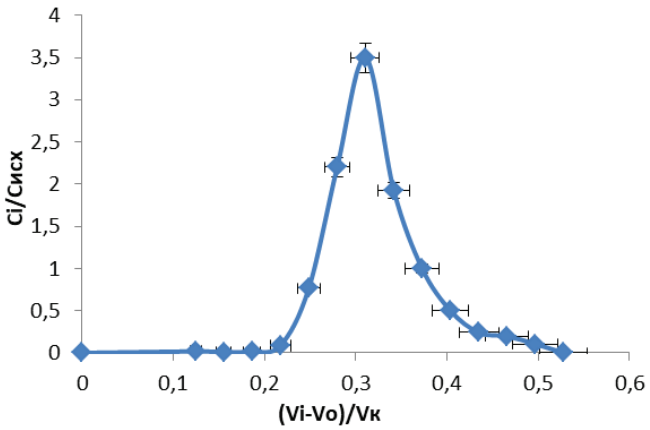



**Рис. 2.** Гель-хроматограмма предварительно очищенного экстракта подмаренника настоящего по содержанию общего белка

Важной характеристикой сорбентов является их сорбционная емкость, а именно способность к избирательной сорбции. Для оценки избирательной сорбционной способности ионитов определяют коэффициент распределения Kd. Для определения коэффициента распределения проводили исследование изотермических процессов сорбции протеазы из экстракта подмаренника настоящего в статических условиях. Для полученных изотерм с помощью графического метода был вычислен коэффициент распределения. Kd – отношение равновесной концентрации сорбируемого вещества в ионите к концентрации его в растворе при достижении равновесия. Полученные результаты представлены в таблице 2.

**Таблица 2**

**ЗНАЧЕНИЯ ЕМКОСТЕЙ СОРБЦИИ И КОЭФФИЦИЕНТОВ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ДЛЯ ИССЛЕДУЕМЫХ СОРБЕНТОВ**

| Наименование | Ср, мг/мл | m, мг/г | Kd |
|---|---|---|---|
| Purolite C-160 | 0,3 | 4 | 13 |
| DIAION UBK 550 | 0,3 | 23 | 76,7 |
| Nuvia S | 0,3 | 1 | 3,3 |
| Macro-Prep High S | 0,3 | 2 | 6,7 |
| DIAION WK 100 | 0,3 | 5 | 16,7 |

Как видно из таблицы, сорбент DIAION UBK 550 имеет наибольшее значение коэффициента распределения.

**Выводы**

Исследование процессов сорбции протеазы в статических условиях показало, что DIAION UBK550 имеет наибольшую способность к избирательной сорбции. На нем планируется провести сорбционно-хроматографическую очистку экстракта подмаренника настоящего.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Галынкин, В.А. Фармацевтическая микробиология / В.А. Галынкин, А.Э. Габидова – М.: Арнебия. 2 издание, дополненное и переработанное. – 2015. – 240 с.

2. Декунов, С.С. Разработка метода выделения и сорбционно-хроматографической очистки протеиназы из растительного сырья / С.С. Декунов, Н.В. Глазова //Тезисы докладов Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 19-20 апреля 2012 г. Ч. II. – СПб.: Изд-во СПХФА. – 2012.

3. Старчак, Ю.А. Фармакогностическое изучение растений рода подмаренник: диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Ю.А. Старчак. – Курск. – 2009. – 166 с.

**SUMMARY**

***PURIFICATION OF PLANT PROTEASES FROM YELLOW BEDSTRAW (Galium verum) WITH THE USE OF SORPTION AND MEMBRANE METHODS***

**Gracheva A.A., 2nd year master student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Plant raw materials have a number of advantages over raw materials of animal and microbial origin, so today the actual problem is to find the most suitable sources of protease.

***Key words:*** plant protease, sorption and chromatographic purification, ultrafiltration.

**REFERENCES**

1. Galynkin, V. A. Pharmaceutical Microbiology / V. A. Galynkin, A. Eh. Gabidova – M.: Arnebiya. 2nd edition, revised and supplemented. – 2015. – 240 p.

2. Dekunov, S. S. Development of method of isolation and sorption-chromatographic purification of proteases from plant raw materials / S. Dekunov, N. V. Glazova //Abstracts of All-Russian scientific Conference of Students and Postgraduates with International Participation "Young Pharmacy – Potential of the Future", Saint Petersburg, 19-20 April 2012 Part II. – SPb.: SPCPA publishing house. – 2012.

3. Starchak, Yu. A. Pharmacognosy quality a study of plants of the genus bedstraw: the dissertation on competition of a scientific degree of candidate of pharmaceutical Sciences / Yu. A. Starchak. – Kursk. – 2009. – 166 p.

## ПЕРСПЕКТИВЫ 3D ТЕХНОЛОГИЙ В БИОТЕХНОЛОГИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ КЛЕТОК

**Гусев К.А.*, студ. 4 курса, Данилов Л.Г.**, студ. 4 курса**

Руководители: **Пивоварова Н. С.**, научный сотрудник, к. фарм. н., **Маймистов Д. Н.**, ст. преподаватель

*Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

**Кафедра Генетики и Биотехнологии Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9, Российская Федерация

***E-mail*:** konstantin.gusev@pharminnotech.com, lavrentydanilov@gmail.com

Биопечать позволяет воспроизводить особые структуры животного мира. Биопечать растительными клетками является перспективной технологией. Она позволит нарабатывать лекарственные материалы и вырабатывать устойчивые сорта растений.

***Ключевые слова:*** *3D биопечать, биоматериалы, биотехнология растений, клеточная инженерия*

### Введение

За последние 20 лет современная наука далеко продвинулась в интегрировании технологии точного манипулирования объектами в различных областях науки. В биотехнологии этот процесс начался относительно недавно. Использование метода стало возможным, благодаря возможности культивирования *in vitro* плюрипотентных и тотипотентных клеток с последующей дифференцировкой в необходимые клетки [3]. В процессе биопечати происходит формирование различных структур, которые в большей или меньшей степени повторяют ткани или части тканей организма. В ходе воссоздания структуры ткани происходит высев клеток на подложку или каркасные структуры из обычных или биоразлагаемых материалов. В результате роста и дифференцировки под воздействием специфических факторов формируются двухмерные и трехмерные ткани, различные пленочные объекты, такие как бактериальные маты.

В основе 3D печати лежат несколько технологий, каждая из которых имеет свои достоинства и недостатки. Однако все эти технологии объединяет идея послойного воссоздания объекта, что достигается за счет постепенного нанесения клеточных элементов на специальную подложку с питательными веществами. Клетки наносятся различными методами: при помощи струйной печати суспензией клеток, магнитная печать клетками, экструзия клеток или клеточных сфероидов [1]. Последний метод является наиболее распространенным и большинство современного оборудования приспособлено к печати сфероидами [2].

Технологии 3D печати используются непродолжительное время, однако, несмотря на это уже достигнуты важные результаты: получены различные искусственные ткани и части органов (кожа, хрящ, печень, трахеи и др.) [4], [5]. Основное применение данных культур – тестирование фармакологических и косметических препаратов, а также использование органов или их частей для трансплантации [5]. При этом используются животные стволовые клетки. Таким образом, на сегодняшний день использование животных клеток для биопечати является наиболее изученным. Исследования же биопринтинга растительными клетками наоборот имеют единичный характер.

Основное отличие клеток и тканей высших растений от клеток животных и микроорганизмов – «тотипотентность» – свойство соматических клеток воспроизводить все типы клеток, присущих целому растению [6]. В биотехнологии используется метод культуры изолированных органов, тканей и клеток растений, выращиваемых в стерильных условиях на питательных средах (плотных и жидких) [7].

Благодаря тотипотентности растительные клетки способны размножаться, образуя неорганизованную клеточную массу – «каллус», которая способна формировать зародышевые структуры, почки, побеги, а на их основе – растения-регенеранты. Для получения культивируемых каллусных клеток экспланты помещают в условия in vitro на питательные среды, содержащие микро- и макросоли, источники углеводного и азотного питания, а также фитогормоны. После этого ткани дедифференцируются (теряют специализацию и возвращаются к состоянию тотипотентных клеток). В дальнейшем при определённых условиях такие клетки способны к неорганизованному росту или вторичной дифференциации. Культивируемые изолированно клетки и ткани, как правило, сохраняют способность к синтезу вторичных веществ, свойственных тому виду растения, из которого они получены [7]. По сравнению с использованием дикорастущего или выращиваемого сырья применение метода культивирования растительных тканей позволяет сократить время выращивания, получить стандартное по содержанию БАВ сырьё вне зависимости от климатических и географических условий произрастания, регулировать скорость роста и биосинтеза БАВ оптимизируя условия культивирования, а также повысить продуктивность клеточных линий. К настоящему времени из растительных тканей выделены более 40 групп химических соединений: алкалоиды, антрахиноны, витамины, гормоны, сердечные гликозиды, фенолы, стероиды, флавоноиды и др. Известно, что пролиферирующие каллусные клетки растений, за редким исключением, содержат вторичных соединений меньше, чем органы целого растения. Однако, в результате разработки технологий, позволяющих осуществлять направленный синтез БАВ путем создания оптимальных условий, генетически-модифицированных организмов и методов культивирования, получают так называемые штаммы-суперпродуценты. В них содержание БАВ в несколько раз выше, чем в исходных органах растения. При поверхностном культивировании каллусы накапливают вторичные метаболиты в количестве большем, чем растущие в суспензионной культуре [8]. Однако при культивировании в жидких средах наблюдается агрегация клеток, что приводит к значительному снижению биосинтеза ценных БАВ. В последнее время возрос интерес к иммобилизованным клеткам. Существует несколько способов иммобилизации: в инертном субстрате, адсорбция на поверхности инертного субстрата, в том числе с помощью биологических молекул, ковалентное связывание с субстратом. При таком культивировании клетки растут во взаимном контакте, что обеспечивает установление химических и физических градиентов, регулирующих метаболизм. При иммобилизации клетки дольше сохраняют жизнеспособность, питательная среда, циркулирующая вокруг клеток, замедляет их рост и повышает выход вторичных метаболитов. Метод применим для клеток, которые секретируют или могут быть принуждены к секреции продукта в питательную среду без накопления в вакуолях или пластидах [7].

Таким образом, к настоящему времени, культивирование растительных клеток и тканей *in vitro* является основой для развития биотехнологии растений. Ключевыми направлениями, требующими особого внимания для дальнейшего развития прикладных областей биотехнологии клеток растений, являются исследование биосинтетических процессов и способов их управления, изучение биохимических механизмов регулирования синтеза продуктов вторичного метаболизма, а также совершенствование методов выделения БАВ. Дальнейшее развитие этого направления имеет большое значение для фундаментальной науки, а также окажет значительное влияние на формирование прикладных наук [9].

Как говорилось ранее, клетки при помощи, которых осуществляется печать являются тотипотентными, и способны дифференцироваться в любую необходимую ткань растения. Для иммобилизации суспензионная культура клеток наносится на питательную подложку из среды с питательными элементами и фитогормонами, осуществляющими направленную дифференцировку растительных клеток. Основными методами печати растительными клетками на сегодняшний день являются технологии струйной пьезо печати и печати отдельными клетками или клеточными сфероидами. Наиболее распространен для печати растительными клетками метод печать сфероидами, при этом большой размер растительных клеток позволяет печатать одиночными клетками. В ходе печати экструзия клеток может происходить как на плоский субстрат, так и на трехмерную биоразлагаемую матрицу.

**Применение технологий 3D печати клетками растений**

Существует большой потенциал для применения 3D печати растений, как в коммерческой, так и в фундаментальной науке. Генетическая модификация растительных клеток и создание культур с заданными свойствами позволяет увеличивать количество производимых метаболитов. Создание же определенной трехмерной структуры позволит обеспечить растительные клетки большим притоком питательных веществ и кислорода, что в свою очередь позволит увеличить биосинтез вторичных метаболитов. При этом за счет создания определенных трехмерных структур обеспечивается отведение вторичных метаболитов, которые могут быть токсичными для клеток растения [9].

Производя 3D печать клетками разных видов растений можно получать отдаленные межвидовые растительные гибриды с заданными свойствами.

Еще одно немаловажное прикладное значение 3D печати растительными клетками – создание тест-культур для изучения влияния различных факторов. К ним относятся: влияние биохимических агентов (таких как инсектицидов, различных удобрений, противогрибковых препаратов и др.), проверка новых сортов на устойчивость к различным вредителям, в том числе грибам и насекомым.

Также важно отметить, что используя технологии 3D печати мы можем получать высокоупорядоченные структуры. Вкупе с тем фактом, что у растительных клеток имеется хорошо развитая клеточная стенка, это в свою очередь может позволить получать различные изделия от микрофильтров из целлюлозы, до полноценных строительных материалов [8].

И немаловажным плюсом можно назвать то, что растительные клетки более жизнеспособны и стрессоустойчивы, чем животные. Они являются прекрасным объектом для отработки методологических подходов и новых методов технологии 3D печати, которые в дальнейшем могут быть экстраполированы на клеточные культуры животных.

**Заключение**

На сегодняшней день можно говорить, что биопечать клетками растений находится в начальной стадии развития. Однако это направление имеет огромные перспективы в различных областях, как прикладного, так и фундаментального направления.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Alomari M., Mohamed F.H., Basit A.W., Gaisford S. Personalised dosing: printing a dose of one's own medicine // International Journal of Pharmaceutics. – 2015. – Vol. 494 (№ 2). – P. 568-577.

2. Mironov, V. Organ printing: Tissue spheroids as building blocks / V. Mironov, R.P. Visconti, V. Kasyanov, G. Forgacs et al // Biomaterials. – 2009. – №30 (12). – P. 2164-2174.

3. Ma X. Deterministically patterned biomimetic human iPSC-derived hepatic model via rapid 3D bioprinting / X. Ma, X. Qu, W. Zhu, Y.S. Li et al. // PNAS. – 2015. – Vol. 113 (№8). – P. 2206-2211.

4. Lee V. Design and Fabrication of Human Skin by Three-Dimensional Bioprinting / V. Lee, G. Singh, J.P. Trasatti, C. Bjornsson et al. //Tissue Engineering. Part C, Methods. – 2013. – №20(6). – P. 473-484.

5. Mir T.A. Three-Dimensional Bioprinting: Toward the Era of Manufacturing Human Organs as Spare Parts for Healthcare and Medicine / T.A. Mir, M. Nakamura // Tissue Engineering Part B: Reviews. – 2017. DOI:10.1089/ten.teb.2016.0398.

6. Takahashi K. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors / K. Takahashi, S. Yamanaka // Cell. – 2006. – Vol. 126, №4. – P. 663-676.

7. Krujatz F., Lode A., Seidel J., Bley T., Gelinsky M., Steingroewer J. Additive Biotech–Chances, challenges, and recent applications of additive manufacturing technologies in biotechnology // New Biotechnology – 2017 – Volume 39 (P. B) – P. 222-231.

8. Mukund R. S., Amritpal S. S., Piunno K., Praveen K. S., A. Maxwell P. Jones. Application of 3D printing to prototype and develop novel plant tissue culture systems // Plant Methods. – 2017. – 13:6.

9. Hu E., Childress, W., Tierschb T. R. 3-D printing provides a novel approach for standardization and reproducibility of freezing devices // Cryobiology. – 2017. – Vol. 76 – P. 34-40.

**SUMMARY**

***PROSPECTS OF 3D TECHNOLOGIES IN PLANT CELL BIOTECHNOLOGY***

**Gusev K. A.[*], Danilov L. G.[**], 4th year students**

***Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**

**14, Professora Popova Street, St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

****Department of Genetics and Biotechnology, St. Petersburg State University;**

**Universitetskaya nab. 7/9, 199034, St. Petersburg, Russia**

Bioprinting allows us to reproduce the special structures of the natural world. Bio-printed with plant cells is a promising technology. It will allow us to develop medicinal materials and produce sustainable plant varieties.

***Key words:*** biomaterials, 3D bioprinting, plant biotechnology, tissue engineering.

**REFERENCES**

1. Alomari M., Mohamed F.H., Basit A.W., Gaisford S. Personalised dosing: printing a dose of one's own medicine // International Journal of Pharmaceutics. – 2015. – Vol. 494 (№ 2). – P. 568-577.

2. Mironov, V. Organ printing: Tissue spheroids as building blocks / V. Mironov, R.P. Visconti, V. Kasyanov, G. Forgacs et al // Biomaterials. – 2009. – №30 (12). – P. 2164-2174.

3. Ma X. Deterministically patterned biomimetic human iPSC-derived hepatic model via rapid 3D bioprinting / X. Ma, X. Qu, W. Zhu, Y.S. Li et al. // PNAS. – 2015. – Vol. 113 (№8). – P. 2206-2211.

4. Lee V. Design and Fabrication of Human Skin by Three-Dimensional Bioprinting / V. Lee, G. Singh, J.P. Trasatti, C. Bjornsson et al. //Tissue Engineering. Part C, Methods. – 2013. – №20(6). – P. 473-484.

5. Mir T.A. Three-Dimensional Bioprinting: Toward the Era of Manufacturing Human Organs as Spare Parts for Healthcare and Medicine / T.A. Mir, M. Nakamura // Tissue Engineering Part B: Reviews. – 2017. DOI:10.1089/ten.teb.2016.0398.

6. Takahashi K. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors / K. Takahashi, S. Yamanaka // Cell. – 2006. – Vol. 126. – №4. – P. 663-676.

7. Krujatz F., Lode A., Seidel J., Bley T., Gelinsky M., Steingroewer J. Additive Biotech–Chances, challenges, and recent applications of additive manufacturing technologies in biotechnology // New Biotechnology. – 2017. – Vol. 39 (P. B) – P. 222-231.

8. Mukund R. S., Amritpal S. S., Piunno K., Praveen K. S., A. Maxwell P. Jones. Application of 3D printing to prototype and develop novel plant tissue culture systems // Plant Methods. – 2017 – 13:6.

9. Hu E., Childress, W., Tierschb T. R. 3-D printing provides a novel approach for standardization and reproducibility of freezing devices // Cryobiology – 2017 – Vol. 76 – P. 34-40.

## ОРГАНИЗАЦИЯ И ПРОЕКТИРОВАНИЕ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА (РЕГИОНАЛЬНЫЙ ИНЖИНИРИНГОВЫЙ ЦЕНТР)

**Дворяшин Ю.С., магистр 1 года обучения**

Руководитель: **Колодязная В.А.**, к.б.н., доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail***: dvoryashin_1996@mail.ru

При проектировании фармацевтических предприятий на предпроектном этапе принимаются инженерные и универсальные решения, изложенные в графическом и текстовом формате и отвечающие требованиям и правилам стандарта Good Manufacturing Practice (GMP).

***Ключевые слова****: проектирование, предпроектный анализ.*

Большинство зарубежных, а в последнее время и российских, компаний перед началом полноценного проектирования предпочитает получить максимум информации о том, насколько выгодна будет предла-

гаемая к реализации инвестиционная идея. Для этого на ранней стадии проводится аналитическая работа, называемая предпроектным анализом. Иногда это делается своими силами, но для профессиональной оценки существуют специализированные организации с квалифицированными опытными специалистами и собственной методологией работы.

**Предпроектный анализ – это проводимое на начальном этапе проектирования функциональное исследование, а также сопоставление данных об ожидаемых функциях и облике продукта, объекта, пространства (среды)**.

Предпроектный анализ должен проходить с учетом следующих моментов: требования рынка, обеспечение экономической эффективности предприятия, соблюдение экологических требований [2, 3].

На данном этапе можно получить общее понятие экономического и финансового потенциала, социальной значимости, места размещения объекта строительства с разных точек зрения (инфраструктурной, эстетической, санитарно-гигиенической, логистической).

Цели, поставленные исходя из задач проектирования промышленного предприятия, следует сверять со стратегическими целями предприятия или же выстраивать непосредственно на их основе.

Основными целями на этом этапе являются:

1. Общий анализ идеи (предпосылки, состав участников, поддержка государственными структурами и финансовыми организациями, наличие предварительного графика работ).

2. Оценка жизнеспособности начинания, объекта инвестирования, его способность в будущем выйти на получение прибыли (норма рентабельности, срок окупаемости, финансовая устойчивость).

3. Изучение потенциала клиента, на которого рассчитан инвестиционный проект (потребности рынка и конкурентоспособность продукции, изучение конкурентной среды).

4. Поиск возможных инвесторов и источников финансирования.

5. Проработка условий кредитования или инвестирования.

6. Предварительное рассмотрение возможных рисков (на инвестиционной, производственной и завершающей фазе) и пути их страхования.

7. Определение требуемых технологий и материалов, поиск поставщиков и партнерских организаций [3].

Планирование целей осуществляется, как правило, на уровне руководства предприятия в узком или в расширенном составе. В процессе проведения небольшой серии целенаправленных совещаний с заслушиванием докладов ведется поиск подлежащих утверждению результатов проектирования на базе текущих обобщенных данных, известных показателей и специальной информации. На основе оценок, сравнений, обсуждения вариантов, экстраполяционных расчетов и пр., касающихся поставленных целей и путей их решения, выстраивается глобальная постановка задачи.

Задачами проектирования промышленного предприятия могут включать следующие ключевые по содержанию моменты:

- Описание проекта;
- Описание проблем (исходное положение);
- Формулирование целей (кратко-, средне- и долгосрочных);
- Путь решения (принцип решения);
- Допустимые издержки и рамки финансирования;
- Сроки (проектирования, реализации, ввода в эксплуатацию);
- Постановка задач (ход проектирования, инжиниринг);
- Управление проектом/организация работ по проекту.

Большие потребности в изменениях, обозначаемые в ходе планирования целей, нередко наталкиваются на явно ограниченные ресурсы (например, капитал, структура производственных площадей и помещений, отводимые сроки), в результате чего поиск и разработка компромиссных решений составляют существенную часть, как планирования целей, так и последующих этапов проектирования [1].

В ходе выполнения научно-исследовательской работы по представленной тематике результаты планирования целей будут изложены в анализе имеющихся возможностей и приемлемых альтернатив (технико-экономическое обоснование), нуждающимся в подтверждении (или принятии решения) руководством при проектировании конкретного производства.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Грундиг К.Г. Проектирование промышленных предприятий: Принципы. Методы. Практика / К. Г. Грундиг; Пер. с нем. – М.: Альпина Бизнес Букс, 2007. – 340 с.

2. Проектный предпроектный анализ [Электронный ресурс]. – Режим доступа – URL: https://proektoved.com/osnovnye/proektnyj-analiz.html (Дата обращения 20.02.2018)

3. Левченко, И.И. Проектный и предпроектный анализ: программа лекционного курса и методические указания к выполнению аналитической части курсового проекта. / И.И. Левченко – Томск: Изд-во Том. гос. архит.-строит. ун-та. – 2010. – 22 с.

**SUMMARY**

***ORGANIZATION AND DESIGN OF BIOPHARMACEUTICAL PRODUCTION (REGIONAL ENGINEERING CENTER)***

**Dvoryashin Yu. S., 1st year master student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Design of the pharmaceutical enterprises at the pre-design stage, engineering and universal solutions are made, set out in a graphic and text format and meeting the requirements and rules of the Good Manufacturing Practice (GMP) standard.

***Key words:*** design, pre-design analysis.

**REFERENCES**

1. Grundig, K. G. Design of industrial enterprises: Principles. Methods. Practice / K. G. Grundig; translation from German. – M.: Alpina Biznes Buks Publ., 2007. 340 p.

2. Design pre-design analysis [Electronic resource]. – Available at – URL: https://proektoved.com/osnovnye/proektnyj-analiz.html (Date of circulation on February 20, 2018)

3. Levchenko, I. I. Design and pre-Design analysis: the program of lecture courses and methodical instructions to performance of the analytical part of the course project. / I. I. Levchenko– Tomsk: Publishing house Tom. state Archite.-builds. UN-TA. – 2010. – 22 p.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНОГО МАЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА МЕТФОРМИНА НА СОДЕРЖАНИЕ ГЛИКОГЕНА В СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦАХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ОЖИРЕНИИ

**Дзейтова Л.М., студ. 4 курса, Артемьев А.А., студ. 4 курса, Белых М.А., асп. 2 года обучения**
Руководители: **Спасенкова О.М.,** доцент, кандидат медицинских наук,
**Анисимова Н.А.,** доцент, кандидат биологических наук.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail:*** leyla966@inbox.ru

Исследовано содержание гликогена в мышечной ткани мышей линии C57bl/6 в норме и при неалкогольной жировой болезни печени. Изучено влияние малобена и препарата сравнения метформина в группе животных с высококалорийной диетой на концентрацию гликогена в мышечной ткани.

***Ключевые слова:*** *ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, энергетический обмен, гликоген, метформин, малобен.*

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила ожирение и избыточный вес как «...патологическое или чрезмерное накопление жира, которое может негативно повлиять на здоровье…» и объ-

явила эту патологию глобальной эпидемией. По мнению ряда исследователей, причиной избыточного веса и ожирения является нарушение метаболизма вследствие изменения энергетического баланса между потребляемыми и расходуемыми калориями, что связано с высококалорийным питанием, нарушением пищевого поведения, увеличением размеров порций, повышенным содержанием в пище жиров и сахаров, низким содержанием витаминов, минералов и других микроэлементов. Другими важными патогенетическими факторами развития этой «эпидемии» считают сидячий образ жизни, низкую физическую активность и прогрессирующую гиподинамию, охватывающие все сферы жизни современного человека. В Российской Федерации в настоящее время не менее 30% трудоспособного населения имеют избыточную массу тела, из них 25% страдают ожирением [1]. Избыточный вес влияет не только на качество жизни человека, его эстетическую сторону, но является причиной развития таких тяжелых заболеваний, как сахарный диабет 2-го типа, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). При НАЖБП происходит нарушение энергетического обмена между жировой тканью, скелетной мускулатурой и печенью, однако молекулярные обменные процессы при данной патологии изучены недостаточно. Изучение процессов энергетики в мышечной ткани при НАЖБП открывает возможности поиска эффективных лекарственных средств для предупреждения развития, а также для лечения данной патологии.

Цель исследования: изучение влияния нового экспериментального соединения – производного малоновой кислоты (4,4'-(пропандиамидо) дибензоат натрия, малобен) на метаболизм гликогена в скелетных мышцах мышей при НАЖБП в сравнении с действием лекарственного препарата метформина гидрохлорида.

**Экспериментальная часть**

Исследования выполнены на мышах-самцах линии C57bl/6 массой 18-22 г. Животные были разделены на 4 группы. Интактные животные получали стандартный корм, а группа контроля – высокожировой рацион при избытке легко усваиваемых углеводов, который создавался путём добавления к стандартному корму (63%) топленого свиного жира (19%), сахарозы (10%) и изолированного соевого белка (8%) [2]. Третья и четвертая группы на фоне высокожировой диеты получали ежедневно внутрижелудочно растворенную в воде очищенной субстанцию малобена (10 мг/кг) или метформина гидрохлорид (Sigma-Aldrich) (300 мг/кг) соответственно. Интактные и контрольные животные ежедневно получали воду очищенную в эквиобъемном количестве. Длительность эксперимента составляла 24 недели.

В каждой из 4 вышеописанных групп было проведено количественное определение гликогена в скелетных мышцах экспериментальных животных. Методика количественного определения гликогена основана на способности выделенного из тканей полисахарида, образовывать окрашенные комплексы с йодом в присутствие насыщенного раствора кальция хлорида. В основе биохимического метода исследования лежит использование йодного реактива (реактива Крисмана): 30 мл насыщенного кальция хлорида ($CaCl_2 \cdot 6H_2O$) смешивали с 0,5 мл раствора йода в калия йодиде [3].

Анализ полученных данных (таблица) показывает, что при жировой дистрофии печени мышечные запасы гликогена падают в 4 раза по сравнению с интактной группой животных. В группе животных, получающих метформин на фоне высокожировой диеты, уровень гликогена возрос в 1,5 раза по сравнению с группой контроля (НАЖБП), однако по сравнению с интактной группой оставался ниже в 2,6 раза. В группе животных, получающих малобен на фоне высокожировой диеты, уровень гликогена, наоборот, снизился по сравнению с интактными животными в 6,3 раза и по сравнению с группой контроля (НАЖБП) в 1,6 раз.

**Таблица**

**СОДЕРЖАНИЕ ГЛИКОГЕНА В СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦАХ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ**

| Группа мышей | Количество экспериментальных животных в группе | Гликоген скелетных мышц, мг/г ткани |
|---|---|---|
| 1. Интактные мыши (стандартный корм) | **8** | **0,48±0,04** |
| 2. Контроль, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) (высококалорийная диета) | **10** | **0,12±0,01** |

| Группа мышей | Количество экспериментальных животных в группе | Гликоген скелетных мышц, мг/г ткани |
|---|---|---|
| 3. Высококалорийная диета+лекарственный препарат метформин | **7** | **0,18±0,02** |
| 4. Высококалорийная диета+экспериментальное вещество, производное малоновой кислоты | **7** | **0,076±0,01** |

Коэффициент Стьюдента $P < 0.05$

**Выводы**

1. Лекарственный препарат метформин достоверно активирует синтез гликогена в мышечной ткани мышей на фоне высококалорийной диеты в 1.5 раза;

2. Экспериментальное соединение малобен снижает запасы гликогена в 1.6 раза в мышечной ткани у животных на фоне высокалорийной диеты;

3. Лекарственный препарат метформин и экспериментальное соединение малобен показывают разные эффекты влияния на обмен гликогена в скелетных мышцах мышей линии C57bl/6 при неалкогольной жировой болезни печени, что, по-видимому, связано с различными механизмами воздействия данных препаратов на обмен углеводов и требует дальнейшего изучения.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Разина, А.О. Проблема ожирения: современные тенденции в России и в мире / А.О. Разина, С.Д. Руненко, Е.Е. Ачкасов // Журнал «Вестник Российской академии медицинских наук». – 2016. – 71(2). – С. 154-159.

2. Xu, B. L. et al. Effects of caloric intake on learning and memory function in juvenile c57bl/6j mice // Biomed Res Int. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://dx.doi.org/10.1155/2015/759803

3. Давченко, Е.О. Новый методический подход к определению концентрации гликогена в тканях и некоторые комментарии по интерпретации результатов / Е.О. Давченко, А.А. Чиркин // Судебно-медицинская экспертиза. – 2010. – №3. – С. 25-28.

**SUMMARY**

***COMPARATIVE EVALUATION OF ACTIVITY OF DERIVATIVE MALONIC ACID AND METHORMINE ON THE CONTENT OF GLYCOGEN IN SKELETAL MUSCLES OF EXPERIMENTAL ANIMALS IN OBESITY***

**Dzeytova L.M., 4th year student, Artemiev A.A., 4th year student,**
**Belych M.A., 2nd year postgraduate student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The content of glycogen in muscles of C57bl / 6 mice normal and in non-alcoholic fatty liver disease. The effect of maloben and of metformin in the group of animals with high-calorie diet on the concentration of glycogen in the muscles.

***Key words:*** obesity, non-alcoholic fatty liver disease, energetic metabolism, glycogen, metformin, maloben.

**REFERENCES**

1. Razina, A.O. Obesity: Current Global and Russian Trends / A.O. Razina, S.D. Runenko, E.E. Achkasov // Annals of the Russian academy of medical sciences. – 2016. – 71(2). – C.154-159.

2. Xu, B. L. et al. Effects of caloric intake on learning and memory function in juvenile c57bl/6j mice // Biomed Res Int. Available at: http://dx.doi.org/10.1155/2015/759803

3. Davchenko, E.O. A new methodical approach to determining the concentration of glycogen in tissues and some comments on the interpretation of the results / E.O. Davchenko, A.A. Chirkin // Forensic medical examination. – 2010. – №3. – P. 25-28.

## ВЛИЯНИЕ МАЛОБЕНА НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У МЫШЕЙ ЛИНИИ C57BL/6C НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

**Дзейтова Л.М., студ. 4 курса, Заблоцкая А.О., студ. 4 курса, Белых М.А., асп. 2 года обучения**
Руководители: **Спасенкова О.М.,** доцент, кандидат медицинских наук, **Анисимова Н.А.,** доцент, кандидат биологических наук.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail:*** leyla966@inbox.ru

Исследовано содержание холестерина и триацилглицеридов (ТАГ) в сыворотке крови мышей линии C57bl/6 в норме и при неалкогольной жировой болезни печени. Изучено влияние малобена и препарата сравнения метформина в группе животных с высококолорийной диетой на концентрацию холестерина и ТАГ в сыворотке крови экспериментальных животных.

***Ключевые слова:*** *неалкогольная жировая болезнь печени, триглицериды, холестерин, метформин, малобен.*

Статистические данные последних 10 лет показывают, что распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) составляет 20-25% трудоспособного населения, а среди больных с ожирением – 90%. Данное заболевание тесно связано с развитием таких патологических состояний, как дислипидемия, атеросклероз и сахарный диабет 2-го типа. Патогенез НАЖБП до конца не изучен. Основные компоненты гепатоцеллюлярных липидов представлены триглицеридами. Накопление жировых капель в гепатоцитах может быть следствием избыточного поступления жирных кислот в печень или результатом усиленного синтеза последних в самих гепатоцитах из ацетиКоА. Снижение синтеза или секреции липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и экспорта триглицеридов в составе ЛПОНП приводит к формированию стеатоза печени. На фоне уже существующей жировой дистрофии, активируются реакции окисления свободных жирных кислот и образуются продукты перекисного окисления липидов, реактивные формы кислорода, что приводит к повреждению клеток печени, формированию стеатогепатита, а в последующем и фиброза печени [1].

Целью исследования: изучение влияния нового экспериментального соединения – производного малоновой кислоты (4,4'-(пропандиамидо)дибензоат натрия, малобен) на метаболизм триглицеридов и холестерина у мышей линии C57bl/6 при НАЖБП по сравнению с действием препарата метформина гидрохлорида.

### Экспериментальная часть

Исследования выполнены на мышах-самцах линии C57bl/6 массой 18-22 г. Животные были разделены на 4 группы, в каждой из которых находилось от 7 до 12 животных. Модель жировой болезни печени у экспериментальных животных создавалась путем введения в рацион питания больших количеств легко усваиваемых углеводов, а также добавления к стандартному корму (63%) топленого свиного жира (19%), сахарозы (10%) и изолированного соевого белка (8%) [2]. Интактные животные получали стандартный корм. Третья и четвертая группы на фоне высокожировой диеты получали ежедневно внутрижелудочно растворенную в воде очищенной субстанцию малобена (10 мг/кг) или метформина гидрохлорид (Sigma-Aldrich) (300 мг/кг) соответственно. Длительность эксперимента составляла 24 недели. Интактные и контрольные животные ежедневно получали воду очищенную в том же количестве, что и экспериментальные.

В каждой из 4 вышеописанных групп проводили оценку количественного содержания триацилглицеридов и холестерина. В качестве исследуемого материала выступала сыворотка крови лабораторных животных. Для анализа были использованы экспресс-методы с применением наборов НПФ «АБРИС+». Принцип количественного определения холестерина в исследуемых пробах представляет собой колориметрический метод. Холинэстераза гидролизует эфиры холестерина. Холестерин под действием холестериноксидазы окисляется с выделением перекиси водорода, образующая в реакции с 4-аминофеназоном в присутствие фенола хинонимин. Интенсивность окраски конечного продукта прямо пропорциональна концентрации холестерина. Для количественного определения ТАГ использовали также колориметрический метод, который включал в себя последовательное ферментативное превращение ТАГ под действием липазы, глицеролкиназы, глицерофосфатоксидазы в пероксид водорода. Образующаяся перекись водоро-

да, как и в случае количественного определения холестерина, вступала в реакцию с 4-аминофеназоном в присутствие фенола с выделением окрашенного продукта хинонимина.

Анализ полученных данных (таблица) показывает, что при жировой дистрофии печени уровень холестерина и ТАГ сыворотки крови по сравнению с интактной группой животных увеличивается в 1,3 и 1,6 раза соответственно. Метформин и малобен незначительно снижают уровень холестерина сыворотки крови в группах животных с высококалорийной диетой в 1,17 и 1,1 раза. В этих же группах наблюдается выраженное снижение ТАГ под действием метформина и малобена в 1,46 и 1,55 раза соответственно.

**Таблица**

**СОДЕРЖАНИЕ ХОЛЕСТЕРИНА И ТАГ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ**

| Группа мышей | Содержание холестерина, ммоль/л | Содержание ТАГ, ммоль/л |
|---|---|---|
| 1. Интактные мыши (стандартный корм) | **2,16±0,14*** | **0,77±0,05*** |
| 2. Контроль, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) (высококалорийная диета) | **2,85±0,13*** | **1,21±0,06*** |
| 3. Высококалорийная диета+лекарственный препарат метформин | **2,42±0,20** | **0,83±0,07*** |
| 4. Высококалорийная диета+экспериментальное вещество, производное малоновой кислоты | **2,63±0,22** | **0,78±0,07*** |

*$P < 0,05$

**Выводы**

1. Экспериментальное вещество малобен и препарат сравнения метформин умеренно снижают уровень холестерина в сыворотке крови у животных в группе с высококалорийной диетой;

2. Препарат сравнения метформин снижает концентрацию ТАГ в сыворотке крови животных на фоне высокалорийной диеты в 1,46 раза, а экспериментальное соединение малобен – в 1,55 раза;

3. Под действием малобена в группе мышей с высококалорийной диетой показатель ТАГ сыворотки крови достигает значение нормы, что свидетельствует о его высокой эффективности действия на обмен нейтральных жиров.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Ивашкин, В.Т., Маевская М.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2016. – 26(2). – С. 24-42.

2. Xu, B. L. et al. Effects of caloric intake on learning and memory function in juvenile c57bl/6j mice // Biomed Res Int. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://dx.doi.org/10.1155/2015/759803

**SUMMARY**

***INFLUENCE OF MALOBEN ON SOME INDICES OF LIPID EXCHANGE IN C57BL / 6 MICE WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE***

**Dzeytova L.M., 4th year student, Zablotskaya A.O., 4th year student,**
**Belych M.A., 2nd year postgraduate student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The content of cholesterol and triacylglycerides (TAG) in the blood serum of C57bl / 6 mice normal and in non-alcoholic fatty liver disease. The effect of maloben and of metformin in the group of animals with high-calorie diet on the concentration of cholesterol and TAG in the blood serum of experimental animals.

***Key words:*** non-alcoholic fatty liver disease, triacylglycerides, cholesterol, metformin, maloben.

**REFERENCES**

1. Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association // The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2016. – 26(2). – P. 24-42.

2. Xu, B. L. et al. Effects of caloric intake on learning and memory function in juvenile c57bl/6j mice // Biomed Res Int. Available at: http://dx.doi.org/10.1155/2015/759803

## МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БЕЛКОВ

**Душенькина А.Г., студ. 3 курса**
Руководитель: **Красовицкая И.А.**, ассистент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** anastasija.dushenkina@pharminnotech.com

Представлены широко используемые методы определения концентрации общего белка в растворах. В работе установлено, что выбор метода зависит от цели исследования и требуемой чувствительности. Показано, что наиболее часто используемыми являются колориметрические методы.

***Ключевые слова:*** *белки, пептиды, спектрофотометрия, колориметрия, флуорометрия.*

Белки являются необходимыми компонентами всех живых организмов и играют важную роль в жизнедеятельности клетки. Среди них различают: транспортные белки, ферменты, иммуноглобулины, гормоны, белки-ингибиторы и многие другие.

Несмотря на различия в составе, физико-химических свойствах, структуре и выполняемых функциях, белкам присущи общие характеристики: они содержат атомы водорода, углерода, азота, кислорода; состоят из аминокислот, соединенных пептидными связями; обладают способностью поглощать свет в ультрафиолетовой области спектра; ведут себя сходно в некоторых химических реакциях.

Благодаря общности этих свойств были разработаны методы определения общего белка в растворах, представляющие

В данной работе рассматриваются методы, широко используемые для проведения исследований в различных областях биотехнологии (например, в инженерной энзимологии) и аналитических методиках (гель-хроматографический анализ, гель-электрофорез и др.).

### Методы определения белка

К основным методам определения общего белка относятся: спектрофотометрический, колориметрические и флуорометрический.

*Спектрофотометрический метод* базируется на способности ароматических аминокислот (триптофана, тирозина, фенилаланина) поглощать ультрафиолетовый свет с максимумом при длине волны 280 нм. Количество белка в растворе определяют, измеряя величину оптической плотности при этой длине волны. Так как белки различаются по числу ароматических аминокислот в составе, их поглощение в ультрафиолетовой области спектра может довольно сильно различаться. Условно считают, что при концентрации «усредненного» белка в растворе, равной 1 мг/мл, величина оптической плотности при 280 нм равна 1,0 (при толщине кюветы 1,0 см) [1,4].

Определению белка данным методом может мешать присутствие в растворе нуклеотидов и нуклеиновых кислот, поэтому предварительно измеряют оптическую плотность раствора при 260 нм (для учета светопоглощения соединений нуклеотидной природы). Содержание белка (С, мг/мл) находят по формуле Калькара:

$$C = 1{,}45 * A_{280} - 0{,}74 * A_{260}, \text{ (мг/мл)},$$

где А – оптическая плотность раствора, измеренная при 280 и 260 нм соответственно.

При использовании данного методического подхода становится возможным получить точные результаты при условии, что содержание нуклеиновых кислот не превышает 20% от уровня белка.

*Колориметрические методы* базируются на измерении интенсивности светового потока, прошедшего через окрашенный раствор.

Биуретовый метод [1,2,5] основан на способности растворов белка окрашиваться в фиолетовый цвет при взаимодействии с раствором сульфата меди в щелочной среде. Окрашенные растворы колориметрируют на фотоэлектроколориметре в кюветах с длиной оптического пути 5 мм, пользуясь зеленым светофильтром (длина волны 540 нм). Интенсивность окраски раствора пропорциональна концентрации белка в нём, которая определяется по калибровочному графику. Чувствительность метода – 2-10 мг/мл [3].

Этот метод считается одним из самых точных и специфичных, так как на биуретовую реакцию присутствие в растворе ароматических аминокислот (тирозина, триптофана), фенолов и мочевой кислоты не влияет.

Для количественного определения низких концентраций белка широко используют метод Лоури [1,3]. В данном методе сочетаются две реакции: биуретовая реакция и реакция Фолина (реактив Фолина-Чокальтеу).

Данный метод основан на том, что в щелочной среде ионы $Cu^{2+}$ образуют комплекс с пептидными связями, переходя в $Cu^{+}$. Одновалентные ионы меди реагируют с реактивом Фолина (фосфомолибденовая кислота с фенолом), образуя нестабильный продукт, переходящий в молибденовую синь с максимумом светопоглощения при 750 нм. Увеличение светопоглощения при 750 нм пропорционально концентрации белка. Рассчитывается концентрация белка по калибровочной кривой. Метод очень чувствителен к наличию в растворе посторонних восстановителей, что затрудняет его использование при определении белка в неочищенных препаратах. Чувствительность к белку – 10 – 100 мкг/мл.

Метод Лоури примерно в 100 раз чувствительнее биуретового [2] поэтому его обычно используют для определения низких концентраций белка (в пределах 10–60 мг/л).

Существенным недостатком при использовании метода Лоури является то, что большое число различных соединений может исказить картину действительного содержания общего белка и его фракций в растворе. Другой недостаток – использование нескольких реактивов с небольшим сроком годности [2].

Большой интерес представляет метод Брэдфорда [1,2]. Важной особенностью является способность используемого в данном случае красителя связываться с пептидами, содержащими не менее 15 аминокислот, благодаря чему он не дает окрашенного комплекса со свободными аминокислотами и низкомолекулярными олигопептидами.

Метод Брэдфорда основан на связывании с белками кислого красителя кумасси синего. Спектр поглощения красителя при связывании с белками меняется. Интенсивность окраски имеет линейную зависимость от концентрации белка в пробе, в диапазоне 1-10 мкг/мл. Оптическую плотность измеряют при длине волны 595 нм. Так как белки по своей способности связывать красители различаются, необходимо строить калибровочный график с использованием того белка, концентрацию которого в дальнейшем предполагается определять.

Данный метод в 10 раз чувствительнее метода Лоури, что позволяет использовать его при совсем малых концентрациях.

Перспективный и высокочувствительный *флуорометрический метод* [1,2] основан на включении в структуру белка флюорогенной (т.е. способной к флюоресценции) метки. Например, о-фтальдегид, реагируя с первичными аминогруппами белка, образует комплекс, способный к испусканию света (475 нм) при его возбуждении световым потоком с длиной волны 390 нм. Чувствительность метода на порядок выше, чем у спектрофотометрического и биуретового методов (т. е. до 1 мг/л) [1,2].

**Выводы**

Из приведенного обзора методов определения общего белка можно сделать Вывод, что в каждом конкретном случае для проведения исследования может быть выбран тот или иной метод анализа. Выбор зависит от цели исследования и требуемой чувствительности.

В научно-исследовательских лабораториях чаще используют колориметрические методы, в частности метод Брэдфорда, так как они достаточно просты и имеют высокую чувствительность.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. Ч. 1. – Изд. 13-е. – М.: Изд-во «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2015. – 757-772 с.
2. Методы определения общего белка в сыворотке (плазме) крови [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://biosafety-center.com.
3. Козлов, А. В. Определение белка в сыворотке крови [Электронный ресурс]/Terra Medica//Медицина: науч.-метод. журн. – 2005. – №3. – Режим доступа: http://discovery-med.com/ld3_2005/kozlov.htm.
4. Методы определения общего белка в сыворотке крови [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.clinlab.info/Biochemistry/Serum-total-protein-measurements-54.
5. Общий белок [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://biokhimija.ru/belkovyj-obmen/obchi-belok.html.

**SUMMARY**

***METHODS OF DETERMINING PROTEINS***

**Dushenkina A.G., 3rd year student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Methods of determining the concentration of total protein in solutions are widely used. In the work it is established that the choice of method depends on the purpose of the study and the required sensitivity. It is shown that the most frequently used are colorimetric methods.

***Key words:*** proteins, peptides, spectrophotometry, colorimetry, fluorometry.

**REFERENCES**

1. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Part 1. – Ed. 13th. – Moscow: Publishing house “Scientific Center for Expertise of Means of Medical Application”, 2015. – 757-772 p.
2. Methods for determining the total protein in blood serum (plasma) [Electronic resource]. – Access mode: http://biosafety-center.com.
3. Kozlov, AV Determination of protein in blood serum [Electronic resource] / Terra Medica // Medicine: scientific-method. journal. – 2005. – №3. – Access mode: http://discovery-med.com/ld3_2005/kozlov.htm.
4. Methods for determination of total protein in blood serum [Electronic resource]. – Access mode: http://www.clinlab.info/Biochemistry/Serum-total-protein-measurements-54.
5. Common protein [Electronic resource]. – Access mode: http://biokhimija.ru/belkovyj-obmen/obchi-belok.html.

## БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ВЫХОДА БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ

**Еманов С.О., студ. 5 курса**
Руководитель: **Дергоусова Т.Г.**, канд. фарм. наук, доцент
Ростовский государственный медицинский университет,
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, Российская Федерация

***E-mail**:* stanislave21@gmail.com

Бактериальная целлюлоза является полимером, превосходящим по свойствам природную целлюлозу. Основное её применение направлено для использования в медико-биологической отрасли. В настоящей работе проведена систематизация сведений о культивировании целлюлозо-синтезирующих бактерий. Целью нашей работы был обзор литературы об основных современных путях повышения выхода бактериальной целлюлозы в биотехнологическом производстве.

***Ключевые слова:*** *бактериальная целлюлоза, выход бактериальной целлюлозы, биотехнология бактериальной целлюлозы, биосинтез бактериальной целлюлозы.*

В настоящее время бактериальная целлюлоза все больше привлекает внимание специалистов различных областей как уникальный полусинтетический материал. По своим свойствам бактериальная целлюлоза превосходит растительную, волокна бактериологической целлюлозы более длинные, широкие и прочные, чем волокна растительной целлюлозы. Из-за особенностей технологического процесса, получаемый материал отличают повышенная эластичность и отсутствие примесей лигнина, гемицеллюлозы, пектина и восков, которые всегда сохраняются даже после самой тщательной очистки хлопковой целлюлозы.

Бактериальная целлюлоза образует достаточно прочную гелевую пленку с определенной архитектурой из кристаллических микрофибрилл [1]. Такая архитектура позволяет удерживать недоступное для растительной целлюлозы количество воды. Если в ходе биосинтеза добавить желатин, то образуется плотная и однородная пленка с высокой прозрачностью и повышенной гигроскопичностью.

Бактериальная целлюлоза имеет высокую химическую стабильность и механическую прочность[1], превосходно сохраняет форму. Кроме этого, бактериальная целлюлоза нетоксичная, является инертной для организма человека [1].

Все эти положительные свойства бактериальной целлюлозы позволили уже распространиться широкому её применению в ряде отраслей народного хозяйства в мировой практике. Чаще всего бактериальная целлюлоза используется как альтернатива растительной целлюлозе, однако новые области ее применения ещё не исчерпаны.

Для максимального выхода бактериальной целлюлозы используется штамм Gluconacetobacter hansenii GH-1/2008 [2], который зарегистрирован во Всероссийской коллекции промышленных микроорганизмов как продуцент биологической целлюлозы.

В результате анализа литературы 3,1 [1, 2] было выяснено, что при культивировании штамма в поверхностных условиях бактериальная целлюлоза синтезируется в виде пленок различной прозрачности с продуктивностью 13,5 г/л, а в глубинных условиях – в виде глобул с биомассой полимера 8,83 г/л, что ниже, чем при поверхностной ферментации. Кроме того, глубинные культуры, например, в реакторах с мешалкой, обнаруживают высокий процент мутаций бактерий в направлении нецеллюлозных штаммов. На основании результатов оценки прочности и адсорбционных свойств также целесообразно рекомендовать получение полимера в виде пленок при культивировании штамма в поверхностных условиях.

Наибольшую продуктивность штамм имеет в следующей питательной среде: сахароза – 7, кокосовое молоко – 0,1, дрожжевой экстракт – 0,5, $Na_2HPO_4$ – 0,27, $K_2HPO_4$ – 0,2, $(NH_4)_2SO_4$ – 0,3, моногидрат лимонной кислоты – 0,115, спирта – 0,5; pH = 4,0 [2].

Содержание растворенного кислорода в культуральной среде важно для клеточного метаболизма, и выход и качество бактериальной целлюлозы зависят от содержания растворенного кислорода [3]. В культурах, питающихся партиями, сообщалось о максимальной концентрации бактериальной целлюлозы при 10% насыщении растворенного кислорода [4].

При этом ведущими факторами являются концентрация сахарозы и кислорода. Учитывая, что продуцент бактериальной целлюлозы Gluconacetobacter hansenii является облигатным аэробом, то концентрация растворенного кислорода в питательной среде является очень важным фактором, влияющим на биосинтез целлюлозы.

Таким образом, можно выделить следующие пути повышения выхода бактериальной целлюлозы:

1) Добавление этанола в культуральную среду. Этанол может подавлять спонтанную мутацию бактерий, продуцирующих целлюлозу, в мутанты, не продуцирующие целлюлозу. В дополнение к этому этанол может также использоваться в качестве дополнительного источника углерода [2];

2) Исследования по влиянию витаминов, таких как пиридоксин, никотиновая кислота, п-аминобензойная кислота и биотин, показали, что эти витамины являются наиболее стимулирующими витаминами для биотехнологического производства бактериальной целлюлозы [5];

3) Изменение источника углерода на обработанную $H_2SO_4$ мелассу, вязкий побочный продукт переработки сахарного [6];

4) Источник азота также важен для продуцирующих целлюлозу бактерий, поскольку он может обеспечить не только аминокислоты, но также витамины и минеральные соли для бактерий. Наиболее предпочтительными источниками азота являются дрожжевой экстракт и пептон, которые являются основными компонентами модельной среды, разработанной Хестрином и Шраммом [7];

[1] Когда полимер влажный

5) Для сокращения периода культивирования можно использовать встряхивание культуры. Химическая структура бактериальной целлюлозы, полученная в статических условиях и при встряхивании, идентична, однако при этом типичное 3-4-недельное время культивирования бактерий сокращается до 2-4 дней [8].

Таким образом, из данных научной литературы нами были определены основные современные пути повышения выхода бактериальной целлюлозы в биотехнологическом производстве для медико-фармацевтической отрасли. Данный обзор будет являться теоретической основой для нашего научного эксперимента при поиске инновационных экономически эффективных путей повышения выхода бактериальной целлюлозы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Получение бактериальной целлюлозы на среде с мелассой / Н.Б. Сапунова, А.О. Богатырева, М.В. Щанкин, Е.В. Лияськина, В.В. Ревин // Вестник Казанского технологического университета.– 2016. – №24. – С.154–156.

2. Фан Ми Хань. Биотехнология бактериальной целлюлозы с использованием штамма – продуцента Gluconacetobacter hansenii GH – 1/2008 : дисс. … канд. биол. наук. – Москва. – 2013. – 162 с.

3. Grande, C.J. Nanocomposites of bacterial cellulose/hydroxyapatite for biomedical applications / C.J. Grande, F.G. Torres, C.M. Gomez, M.C. Bano // Acta Biomater. – 2009. № 5(5). – P. 1605–1615.

4. Hernane, S. Barud. Antimicrobial Bacterial Cellulose-Silver Nanoparticles Composite Membranes / S. Barud Hernane, Thais Regiani, Rodrigo F. C. Marques, Wilton R. Lustri, Younes Messaddeq, and Sidney J. L. Ribeiro // Journal of Nanomaterials. – 2011. – P. 8.

5. Гладышева, Е.К. Биосинтез бактериальной целлюлозы на ферментативном гидролизате лигноцеллюлозного материала мискантуса / Е.К. Гладышева // Фундаментальные исследования. – 2017. – № 9-2. – С. 290–294.

6. Bielecki, S. Bacterial cellulose, in: Polysaccharides and polyamide in the food industry: Properties, production and patents / S. Bielecki, A. Krystinowicz, M. B. C., Turkiewcz, and H. Kalinowska // Wiley VCH, Weinhein. – 2005. – P. 31–84.

7. Shirai, A. Biosynthesis of a novel polysaccharide by Acetobacter xylinum / A. Shirai, M. Takahashi, H. Kaneko, et al. // Int. J. Biol. Macromol. – 1994. – 16. –. P. 297–300.

8. Thurman, Dow. Patent US4655758 A. Microbial polysaccharide articles and methods of production. – 1987.

## SUMMARY

### *BIOTECHNOLOGICAL WAYS OF INCREASING THE OUTPUT OF BACTERIAL CELLULOSE*

**Emanov S.O., 5th year student**
**Rostov State Medical University,**
**29, Nakhichevansky lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation**

Bacterial cellulose is a polymer superior in nature to natural cellulose. Its main application is directed to use in the medical and biological industry. In the present work, information on the cultivation of cellulose-synthesizing bacteria has been systematized. The purpose of our work was to review the literature on the main modern ways to increase the yield of bacterial cellulose in biotechnology production.

***Key words:*** bacterial cellulose, bacterial cellulose yield, biotechnology of bacterial cellulose, biosynthesis of bacterial cellulose.

## REFERENCES

1. Preparation of bacterial cellulose on medium with molasses / N.B. Sapunova, A.O. Bogatyreva, M.V. Shankin, E.V. LIASYAKINA, V.V. Revin // The Bulletin of the Kazan Technological University. – 2016. – № 24. – P.154-156.

2. Fan Mi Mi Han. Biotechnology of bacterial cellulose using the strain-producer Gluconacetobacter hansenii GH – 1/2008: diss. ... cand. Biol. sciences. – Moscow, 2013. – 162 p.

3. Grande, C.J. Nanocomposites of bacterial cellulose / hydroxyapatite for biomedical applications / C.J. Grande, F.G. Torres, C.M. Gomez, M.C. Bano // Acta Biomater. – 2009. No. 5 (5). – P. 1605-1615.

4. Hernane, S. Barud. Antimicrobial Bacterial Cellulose-Silver Nanoparticles Composite Membranes / S. Barud Hernane, Thais Regiani, Rodrigo F. C. Marques, Wilton R. Lustri, Younes Messaddeq, and Sidney J. L. Ribeiro // Journal of Nanomaterials. – 2011. – P. 8.

5. Gladysheva, E.K. Biosynthesis of bacterial cellulose on an enzymatic hydrolyzate of lignocellulosic material of miscanthus / E.K. Gladysheva // Fundamental research. – No. 9-2. – P. 290-294.

6. Bielecki, S. Bacterial cellulose, in: Polysaccharides and polyamide in the food industry: Properties, production and patents / S. Bielecki, A. Krystinowicz, M. B. C., Turkiewcz, and H. Kalinowska // Wiley VCH, Weinhein. – 2005. – P. 31-84.

7. Shirai, A. Biosynthesis of a novel polysaccharide by Acetobacter xylinum / A. Shirai, M. Takahashi, H. Kaneko, et al. // Int. J. Biol. Macromol. – 1994. – 16. -. P. 297-300.

8. Thurman, Dow. Patent US 4 655 758 A. Microbial polysaccharide articles and methods of production. – 1987.

## ИЗУЧЕНИЕ СОРБЦИОННЫХ СВОЙСТВ МИЦЕЛИЯ *POLYPORUS CILIATUS* В ОТНОШЕНИИ НЕКОТОРЫХ ТЯЖЁЛЫХ МЕТАЛЛОВ

**Захарова С.А., студ. 4 курса**

Руководители: **Ананьева Е.П.,** канд. биол. наук, зав. каф. микробиологии;

**Дмитриева И.Б.,** докт. хим. наук, доц.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** sofija.zaharova@pharminnotech.com

Изучена способность мицелия базидиомицета *Poliporus ciliatus*, полученного методом глубинного культивирования, сорбировать ионы тяжёлых металлов. Определено количество адсорбированных ионов меди и кобальта, спектрофотометрически определены концентрации ионов. Установлено, что исследуемый мицелий *P. ciliatus* – активный сорбент ионов тяжёлых металлов.

***Ключевые слова:*** *сорбция, десорбция, мицелий, базидиомицет, ионы меди и кобальта.*

Базидиомицеты – высшие грибы с многоклеточным мицелием. Биологическая активность базидиомицетов зависит от компонентов их мицелия, среди которых наибольшее значение имеют полисахариды, иммуномодулирующие протеины (лектины), витамины, вещества с антимикробным действием. Полисахариды базидиомицетов обладают иммуномодулирующей, противоопухолевой, противовоспалительной активностью. Известны антивирусные, антибактериальные и противогрибковые свойства грибов базидиомицетов [1].

Ранее были исследованы некоторые адсорбционные характеристики мицелия базидиомицетов [2], на основе которых можно предположить, что мицелий может быть перспективным сорбентом ионов тяжёлых металлов.

Целью данной работы является изучение коллоидных свойств мицелия базидиомицета и возможности применения его в качестве сорбента ионов некоторых тяжёлых металлов.

### Экспериментальная часть

Объектом исследования выбран *Poliporus ciliatus.* Его мицелий получали методом глубинного культивирования в жидкой питательной среде (далее – «ПС») [3]. В качестве посевного материала использовали культуру, выращенную в статических условиях в той же ПС (10-14 дней при температуре 24 °С). Суспензию посевного материала вносили в колбы (7% от объема ПС). Культуру выращивали в колбах вместимостью 750 мл (объём ПС 100 мл) на лабораторной качалке (n = 220 об/мин). Культивировали 11 суток при температуре 23-24 °С. После ферментации мицелий отделяли фильтрованием на воронке Бюхнера. Полученную биомассу обрабатывали этиловым спиртом для обезвоживания и сушили при комнатной температуре в вытяжном шкафу.

Максимум выхода мицелия составил 5,6 г/л (9 сутки культивирования).

Исследуемыми металлами были медь и кобальт в составе солей $CuSO_4$ и $CoSO_4$ (исходные концентрации 0,35 и 0,32 моль/л). Для дальнейших исследований были приготовлены серии стандартных растворов (на 50 мл).

Методика определения количества вещества (ионов металла) основана на спектрофотометрическом изменении концентрации до и после адсорбции и десорбции. Для каждого раствора была определена аналитическая длина волны (для меди – 325 нм, для кобальта – 540 нм). При данных длинах волн были определены оптические плотности каждого раствора серии стандартных разведений и построены калибровочные графики.

Для сорбции брали навески сухого измельчённого мицелия (по 0,1 г) и добавляли по 50 мл растворов солей различных концентраций. Сорбцию вели в течение 15 минут. После адсорбции фильтровали растворы с мицелием, измеряли оптическую плотность. По калибровочному графику находили концентрации сорбированных растворов. По уравнению $\Gamma = \frac{\Delta C * V}{m}$ [4] находили значения адсорбции, строили изотермы адсорбции в координатах Г – $C_{равн.}$.

Рассмотрим результаты. На рис. 1 представлена изотерма сорбции ионов меди на мицелии базидиомицетов. Медь хорошо сорбируется на исследуемом мицелии. Изотерма сорбции меди в пределах погрешности соответствует изотерме адсорбции Ленгмюра.

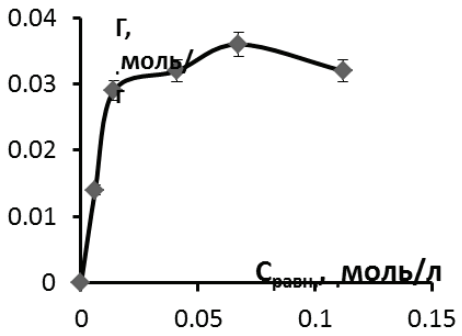



**Рис. 1.** Изотерма сорбции ионов меди на мицелии базидиомицетов

Изучение процессов десорбции (рис. 2) позволило установить, что количество десорбированной меди практически не зависит от величины её адсорбции и, как мы полагаем, соответствует растворимости комплекса меди с активными группами мицелия.

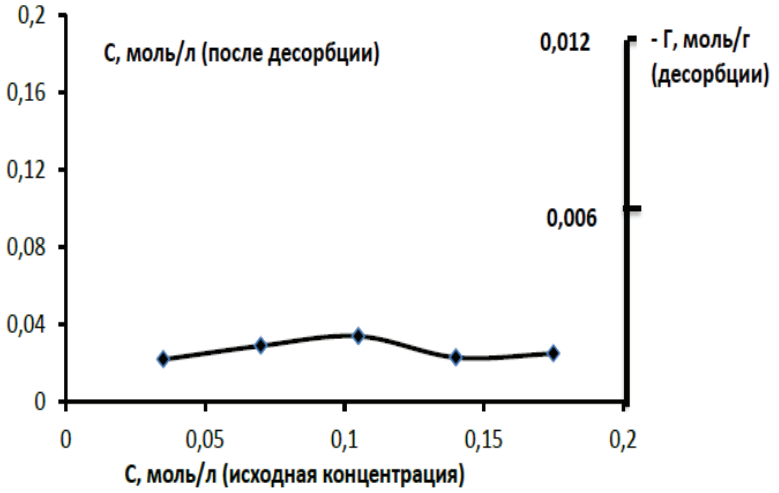



**Рис. 2.** Зависимость величины десорбции меди (-Г) и её содержания в исходных растворах до адсорбции от равновесной концентрации меди после десорбции

Результаты определения адсорбции ионов кобальта на мицелии аналогичны (рис. 3). При исследовании процесса десорбции ионов кобальта установлено, что этот ион в определяемых количествах не десорбируется.

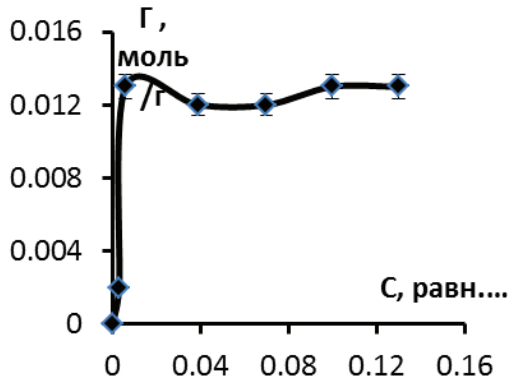



**Рис. 3.** Изотерма сорбции ионов кобальта на мицелии базидиомицетов

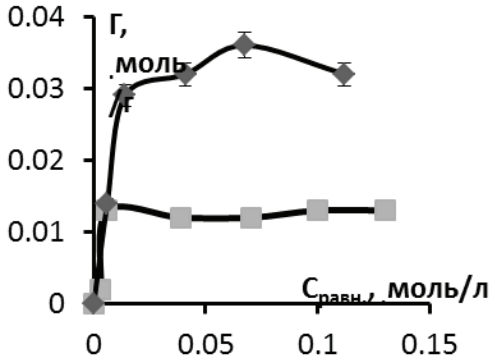



**Рис. 4.** Изотермы сорбции ионов меди и кобальта на мицелии базидиомицетов

**Выводы**

1. Исследуемый мицелий *P. ciliatus* является активным сорбентом в отношении ионов меди и кобальта;
2. Установлено, что количество десорбированной меди практически не зависит от величины её адсорбции;
3. Установлено, что десорбции кобальта в исследованных количествах не происходит.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Разумов, И. А. Высшие базидиальные грибы – продуценты антивирусных соединений. / И. А. Разумов, Е. И. Казачинская, Л. И. Пучкова // Современная микология в России. – Т. 2. – М.: Национальная академия микологии. – 2008. – 518с.

2. Кожемякина, Н. В. Условия культивирования, состав и биологическая активность мицелия *Fl. velutipes* (Fr.) P. Karst. / Н. К. Кожемякина, Е. П. Ананьева, С. В. Гурина, В. А. Галынкин // Прикладная биохимия и микробиология. – 2010. – Т. 46. – №5. – С. 583-586.

3. Бриллиантова, Е. Ю. Исследование адсорбционных свойств мицелия базидиомицета Poliporus ciliatus. / Е. Ю. Бриллиантова, А. С. Чухно, Е. П. Ананьева, С. В. Гурина, А. Н. Банкина // Молодой ученый, 2014. – №18. – С. 116-120.

4. Нецкина, О.В. Практикум по физической химии НГУ. Химическая термодинамика и кинетика. Адсорбция из растворов на твёрдой поверхности: метод. пособие / О.В. Нецкина // Новосиб. гос. ун-т. – Новосибирск: РИЦ НГУ. – 2015. – 17 с.

**SUMMARY**

***STUDY OF POLYPORUS POLYPORUS CILIATUS SORPTION PROPERTIES IN RELATION TO SOME HEAVY METALS***

**Zakharova S. A., 4th year student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14. Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The ability of the mycelium of the basidiomycete *Poliporus ciliatus*, obtained by the method of deep cultivation, to sorb ions of heavy metals was studied. The number of adsorbed metal ions was determined from the change in the ion concentration before and after sorption. The concentration of copper and cobalt ions was determined spectrophotometrically. It is established that the investigated mycelium *P. ciliatus* is an active sorbent of ions of heavy metals.

***Key words:*** sorption, desorption, mycelium, basidiomycete, copper and cobalt ions.

**REFERENCES**

1. Razumov, I. A. Higher basidial fungi – producers of antiviral compounds. / I. A. Razumov, E. I. Kazachinskaya, L. I. Puchkova // Modern Mycology in Russia. – T. 2. – M .: National Academy of Mycology. – 2008. – 518 p.

2. Kozhemyakina, N. V. The conditions of cultivation, composition and biological activity of mycelium *Fl. velutipes* (Fr.) P. Karst. / N. K. Kozhemyakina, E. P. Ananieva, S. V. Gurina, V. A. Galynkin // Applied Biochemistry and Microbiology. – 2010. – T. 46. – №5. – P. 583-586.

3. Brilliantova, E. Y. Investigation of the adsorption properties of the mycelium of the basidiomycete *Poliporus ciliatus*. / E. Y. Brilliantova, A. S. Chukhno, E. P. Ananieva, S. V. Gurina, A. N. Bankina // Young Scientist. – 2014. – № 18. – P. 116-120.

4. Netskina, O.V. Workshop on physical chemistry NSU. Chemical thermodynamics and kinetics. Adsorption from solutions on a solid surface: method. allowance / O.B. Netskina // Novosib. state. un. – Novosibirsk: RIC NSU, 2015. – 17 p.

## ВЫДЕЛЕНИЕ ДЕФЕНСИНОВ ИЗ КУЛЬТУРЫ КЛЕТОК HL – 60

**Као К.Н., магистр 1 года обучения**
Руководитель: **Янкелевич И.А.**, кан. био. наук
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail:*** catherinalilianskaya@gmail.com

Осуществляется культивирование и накопление биомассы культуры клеток HL-60, с целью последующего выделения дефенсинов человека.

***Ключевые слова:*** *дефенсины, антимикробные пептиды, выделение и очистка пептидов.*

Дефенсины – это катионные антимикробные пептиды, продуцируемые нейтрофильными гранулоцитами и клетками барьерных эпителиев, играющие важнейшую роль в реализации противоинфекционной защиты организма [1]. Дефенсины отличаются высоким содержанием положительно заряженных аминокислот с гидрофобными боковыми группами и наличием шести цистеиновых остатков, образующих три внутримолекулярных дисульфитных мостика, которые функционально стабилизируют молекулу от деградации протеазами. В условиях in vitro они проявляют антимикробную, микоцидную и противовирусную активность [2]. В последнее время появляется все больше исследований, в которых исследуется активность дефенсинов отличная от антимикробной. Так было показано, что некоторые дефенсины способны ингибировать АКТГ-индуцированный синтез глюкокортикоидов в клетках коркового слоя надпочечников, а также способны выступать в качестве эндогенных регуляторов иммунного ответа (http://earthpapers.net/fiziko-himicheskaya-harakteristika-i-funktsionalnye-svoystva-defensinov-i-protegrinov). Ввиду важной биологической роли дефенсинов в организме, а также их полифункциональности- дефенсины являются полифункциональными молекулами, перспективными для разработки лекарственных средств на их основе.

Различают 3 основных класса дефенсинов, встречающихся в клетках позвоночных животных: α- и β- и γ-дефенсины, которые отличаются как по своей структуре, так и по биологической. Молекулы различных классов дефенсинов отличаются длиной аминокислотных последовательностей и по паттерну формирования цистеиновых мостиков. В организме человека присутствуют только α- и β-дефенсины [3].

α-Дефенсины были идентифицированы у человека, обезьян и нескольких видов грызунов, и в наибольшем количестве содержатся в полиморфноядерных нейтрофилах, а также в некотором количестве находятся в популяциях макрофагах и клетках Панета [4].

В виду актуальности вопроса поиска способа получения человеческих α-дефенсинов, целью настоящего исследования явился поиск и разработка способа выделения α-дефенсинов из культуры клеток HL-60.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для достижения поставленной цели поставлены следующие задачи: культивирование культуры HL-60, в условиях, обеспечивающих максимальное накопление биомассы клеток; выделение и очистка дефенсинов из полученной биомассы клеток.

Культура HL-60 была получена из лейкоцитов периферической крови у 36-летней женщины с острым промиелоцитарным лейкозом. Это была одна из первых долгосрочных суспензионных культур человеческих миелоидных лейкозных клеток, которые были установлены и широко охарактеризованы в течение последних десятилетий.

Цитологические исследования показали, что клетки HL-60 являются миелобластическими или промиелоцитарными. В культуре клетки яйцевидные или круглые, но иногда экспрессируют псевдоподы и являются гетерогенными по размеру. Клетки HL-60 имеют большие круглые ядра, которые иногда бинуклеируют с различными краями, мелким хроматином и от двух до четырех ядрышек. Цитоплазма является глубоко базофильной с выраженными множественными азурофильными гранулами. Клетки окрашиваются положительно с периодическим кислотно-щелочным реагентом, а иногда и для кислотной фосфатазы, характеристиками зрелых гранулоцитов in vivo, что говорит о вероятном содержании в коетках искомых дефенсинов. [5].

Культивирование клеток проводилось согласно паспорту клеточной культуры в среде RPMI 1640 с добавлением L-глутамина и комплексного антибактериального препарата Пен-Стреп, а также сыворотки эмбрионов коровы (FBS). В результате культивирования была накоплена биомасса клеток культуры HL-60. Биомассу клеток хранили при -20 °C.

На следующем этапе исследования планируется провести экстрагирование внутриклеточных компонентов из полученной биомассы, с целью анализа белково-пептидного состава гранулярного аппарата клеток, а также разработки способа выделения дефенсинов человека.

**Выводы**

Осуществляется культивирование культуры клеток HL-60 с целью последующего экстрагирования, выделения и очистки дефенсинов человека. Накоплена биомасса клеток HL-60 готова к началу препаративного опыта по выделению дефенсинов. Освоены методики, используемые для выделения, очистки и анализа антимикробных пептидов.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Противомикробное и противовирусное действие дефенсинов человека: патогенетическое значение и перспективы применения в лекарственной терапии [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/protivomikrobnoe-i-protivovirusnoe-deystvie-defensinov-cheloveka-patogeneticheskoe-znachenie-i-perspektivy-primeneniya-v (дата обращения: 01.03.2018)

2. Кокряков В.Н. Очерки о врожденном иммунитете; Рос. акад. мед. наук. Науч.-исслед. ин-т эксперимент. медицины. – Санкт-Петербург: Наука, 2006. – 261 с.: ил. – Библиогр.: с. 214-254. – ISBN 5-02-026225-0

3. Янкелевич И.А. Диссертация на тему: “Антимикробные белки и пептиды как эндогенные иммуномодуляторы при экспериментальном стрессе”

4. Defensins: The case of their use against mycobacterial infections [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.hindawi.com/journals/jir/2016/7515687/ (дата обращения: 01.03.2018)

5. Use of HL-60 Cell Line To Measure Opsonic Capacity of Pneumococcal Antibodies [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://cvi.asm.org/content/12/1/19.full (дата обращения: 01.03.2018)

**SUMMARY**

***ISOLATION OF DEFENSINS FROM THE CULTURE OF CELLS HL-60***

**Kao K.N., 1st year master student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St-Petersburg, 197376, Russian Federation**

Cultivation and accumulation of the biomass of HL-60 cell culture is carried out for the purpose of subsequent isolation of human defensins.

***Key words:*** defensins, antimicrobial peptides, isolation and purification of peptides.

**REFERENCES**

1. Antimicrobial and antiviral effects of human defensins: pathogenetic significance and perspectives of use in drug therapy [Electronic resource]. – Access mode: https://cyberleninka.ru/article/n/protivomikrobnoe-i-protivovirusnoe-deystvie-defensinov-cheloveka-patogeneticheskoe-znachenie-i-perspektivy-primeneniya-v (reference date: 01/03/2018)

2. Kokryakov V.N. Essays on innate immunity; Ros. acad. honey. sciences. Науч.-исслед. in-t experiment. medicine. – St. Petersburg: Science, 2006. – 261 p.: ill. – Bibliography: p. 214-254. – ISBN 5-02-026225-0

3. Yankelevich I.A. Dissertation on the topic: "Antimicrobial proteins and peptides as endogenous immunomodulators under experimental stress"

4. Defensins: The case of their use against mycobacterial infections [Electronic resource]. – Access mode: https://www.hindawi.com/journals/jir/2016/7515687/ (reference date: 01/03/2018)

5. Use of HL-60 Cell Line To Measure Opsonic Capacity of Pneumococcal Antibodies [Electronic resource]. – Access mode: http://cvi.asm.org/content/12/1/19.full (reference date: 01/03/2018)

## МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ГИДРОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ ИЗ РАЗЛИЧНОГО СЫРЬЯ

**Князева И.Ю., студ. 3 курса**

Руководитель: **Глазова Н.В.** канд. хим. наук, доц.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, 197376, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* iret.knyazeva@gmail.com

В статье представлены основные методы определения активности гидролитических ферментов, таких как амилаза, протеаза и липаза.

***Ключевые слова**: активность, гидролитические ферменты, амилаза, протеаза, липаза.*

Ферменты – это биологические катализаторы белковой природы, которые образуются в живых клетках и способны активировать различные химические соединения. Характеристикой активности ферментов является скорость, с которой они катализируют ту или иную реакцию. О скорости ферментативной реакции судят или по скорости убыли субстрата, или по скорости образования продукта реакции. Для выражения концентрации фермента и количественной оценки его активности в условных единицах Комиссией по ферментам Международного биохимического союза была рекомендована стандартная международная единица (Е или U): за единицу активности любого фермента принимается то количество его, которое в оптимальных условиях катализирует превращение 1 микромоля субстрата или образование 1 микромоля продукта в минуту (мкмоль/мин). В связи с введением Международной системы единиц (СИ) предложено новое выражение активности фермента в катала х (кат, kat): 1 кат есть каталитическая активность, способная осуществлять реакцию со скоростью, равной 1 молю в 1 с (1 моль/с). Измеряют активность фермента при температуре 25°С, оптимуме pH и концентрации субстрата, превышающей концентрацию насыщения.

Амилаза катализирует 1,4-гликозидные связи крахмала, гликогена и родственных им полисахаридов до мальтозы, декстринов и других полимеров. У человека амилаза секретируется поджелудочной и слюнными железами, небольшая ее активность обнаруживается в тканях печени и скелетной мускулатуры. Также она фильтруется в клубочках почек и содержится в моче. Методы активности амилазы делят на группы:

1. Сахарирующие. Основаны на исследовании сахаров, которые образовались от крахмала, по редуцирующему действию глюкозы и мальтозы;

2. Амилокластические. Основаны на определении остатка нерасщеплённого крахмала, а также по степени интенсивности реакции с йодом;

3. Методы с применением хромогенных субстратов — основаны на использовании комплексов субстрат-краситель, которые под действием α-амилазы распадаются с образованием водорастворимого красителя;

4. Методы, основанные на сопряженных ферментативных реакциях. Активность фермента устанавливается по скорости накопления НАДФН.

В качестве унифицированных утверждены два амилокластических метода: Каравея (со стойким крахмальным субстратом) и Смита-Роэ. Принцип метода: амилаза гидролизует расщепление крахмала с образованием конечных продуктов, не дающих цветной реакции с йодом. Об активности амилазы судят по уменьшению интенсивности окраски [3].

Липаза относится к группе эстераз, гидролизует в эфирные связи с освобождением жирных кислот. Фермент секретируется поджелудочной железой. В сыворотке крови активность низкая. Гидролитическую активность липазы можно определить с помощью различных методов:

1. Титриметрические методы, учитывающие образование жирных кислот в процессе распада их глицериновых эфиров;

2. Сталагмометрические, базирующиеся на регистрации изменения поверхностного натяжения;

3. Турбидиметрические, основанные на оценке степени мутности раствора;

4. Газометрические, состоящие в определении объема CO2, выделяемого под действием освободившихся жирных кислот на гидрокарбонаты;

5. Колориметрические, с использованием хромогенных субстратов. Метод основывается на расщеплении липазой специфического хромогенного субстрата, приготовленного в виде мелкодисперсной эмульсии.

Методы определения активности липазы отличаются по используемому субстрату и основаны на определении количества, освободившихся под действием фермента жирных кислот.

Принцип метода: При определении липазы с использованием оливкового масла в качестве субстрата, активность фермента пропорциональна количеству гидролизованного оливкового масла или количеству жирных кислот, образующихся при гидролизе [2].

При определении активности протеолитических ферментов учитывают количество гидролизованного субстрата (белков) или образующихся продуктов гидролиза (свободных аминокислот).

Метод Ансона. Принцип метода: активность протеаз оценивают по количеству аминокислоты тирозина, образующейся, как и другие протеиногенные аминокислоты, в процессе гидролиза белков под действием этих ферментов. Концентрацию тирозина определяют колориметрическим методом.

Модификационный метод. Модификационный метод с применением субстрата казеина основан на определении скорости ферментативной реакции гидролиза субстрата под действием исследуемых протеолитических ферментов, содержащихся в материале, взятом на анализ. Скорость реакции определяют по количеству образовавшихся аминокислот – тирозина (a-амино-b-оксифенилпропионовая кислота) и триптофана (a-амино-b-индолилпропионовая кислота), которые устанавливают колориметрической реакцией с реактивом Фолина. Этим методом определяют указанные аминокислоты как в свободном, так и в связанном состоянии.

Определение пепсина по Ансону и Мирскому. Данный метод основан на следующих принципах. Гемоглобин подвергают воздействию пепсина, оставшийся гемоглобин осаждают трихлоруксусной кислотой. Фенольные свойства остатка (тирозин), определяемые фотометрически, используют как меру активности фермента.

Определение протеолитических ферментов по Муру и Штейну. Метод основан на том, что содержащие a-аминогруппу аминокислоты дают с нингидридом окрашенную производную – дикетогидриндилидендикетогидриндамин, а также альдегид-аминокислоты и углекислоту [4].

**Вывод**

Вышеуказанные методики позволяют определить активность гидролитических ферментов. Прежде чем преступить к выделению фермента, необходимо избрать и тщательно отработать метод определения активности, под контролем которого производится выбор наиболее эффективных приемов очистки ферментов, а затем и выполнение последовательных стадий его препаративного получения.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Березов, Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия: Учебник. – М.: Медицина. – 1990. – 704 с.

2. Ежова, Г.П., Бабаев А.А. Биомедицинские исследования гомеостаза организма человека. – Н. Новгород: Изд-во ННГУ. – 2010. – 90 с.

3. Амилаза [Электронный ресурс] // Биохимия. – Режим доступа: http://biokhimija.ru/enzymes/amilase – Заглавие с экрана. – (Дата обращения: 25.02.2018).

4. Методы определения активности протеолитических ферментов [Электронный ресурс] // Доступная биология. – Режим доступа: http://www.insidebiology.ru/foms-1059-1.html – Заглавие с экрана. – (Дата обращения: 25.02.2018).

**SUMMARY**

***METHODS OF DETERMINATION OF ACTIVITY OF HYDROLYTIC ENZYMES FROM VARIOUS RAW MATERIALS***

**Knyazeva I.Y., 3rd year student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 19776, Russian Federation**

The main methods for determining the activity of hydrolytic enzymes, such as amylase, protease and lipase, are presented in the article.

***Key words**:* activity, hydrolytic enzymes, amylase, protease, lipase.

**REFERENCES**

1. Berezov T.T., Korovkin B.F. Biological Chemistry: Textbook. – M.: Medicine, 1990. – 704 p.

2. Ezhova G.P., Babaev A.A. Biomedical research of the homeostasis of the human body. – N. Novgorod: Publishing house of the UNN, 2010. – 90 p.

3. Amylase [Electronic resource] // Biochemistry. – Access mode: http://biokhimija.ru/enzymes/amilase – The title from the screen. – (Date of visit: 25.02.2018).

4. Methods for determining the activity of proteolytic enzymes [Electronic resource] // Accessible biology. – Access mode: http://www.insidebiology.ru/foms-1059-1.html – The title from the screen. – (Date of visit: 25.02.2018).

## ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА ХОЛЕСТЕРОЛОКСИДАЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ

**Королева А.А., магистр 2 года обучения**
Руководитель: **Яковлева Е.П.,** докт. биол. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** arina.koroleva@pharminnotech.com

В данной статье приведена характеристика двух микроорганизмов – потенциальных биологических систем для экспрессии фермента холестеролоксидазы. Перечислены достоинства и недостатки каждого. Описана стратегия последующего клонирования.

***Ключевые слова:*** *холестеролоксидаза, бактериальные системы экспрессии, Escherichia coli, Streptomyces sp.*

Холестеролоксидаза – фермент, принадлежащий семейству оксидоредуктаз и участвующий в окисление холестерина до холестенона. Способность к синтезу данного фермента обнаружена у различных видов микроорганизмов, среди которых по продуктивности выделяют актиномицеты [1]. Использование фермента как одного из важных компонентов, входящих в составе тест-систем для диагностики уровня холестерина в крови, обуславливает большой интерес к получению высокоактивного штамма с помощью методов генной инженерии.

Благодаря современным достижениям в молекулярной биологии сверхпродуктивный штамм продуцента может быть сконструирован за более короткие сроки по сравнению с затратным по времени тради-

ционным процессом, включающим в себя многократные циклы химического и УФ мутагенеза с последующим скринингом высокоактивных мутантов.

Среди подходов по усовершенствованию штамма можно выделить следующие направления: улучшение природного штамма микроорганизма и конструирование бактериальной системы для экспрессии. Существует ряд преимуществ использования альтернативных систем экспрессии по сравнению с природными штаммами. Во-первых, данный подход позволяет синтезировать вещества, полученные из микроорганизмов сложных для культивирования. Во-вторых, наиболее распространенные системы экспрессии легче поддаются генетическим манипуляциям, чем природный штамм, что позволяет наиболее эффективно оптимизировать процесс производства. В-третьих, сконструированный микроорганизм может быть генетически более стабильным, что также обеспечивает устойчивость производственных показателей [2].

Таким образом, одним из ключевых моментов в процессе создания рекомбинантного микроорганизма является выбор подходящей системы для экспрессии гена, поскольку именно она определяет технологию, которая необходима для синтеза целевого продукта, в том числе использование различных молекулярных инструментов, оборудования или реагентов. Выбор зависит от слудующих факторов: простоты культивирования и ростовых характеристик объекта, простоты манипуляций с генами и доступности молекулярных инструментов, способности к посттрансляционной модификации, процесса последующего выделения и очистки [3].

На кафедре биотехнологии в качестве продуцента для биосинтеза фермента холестеролоксидаза используется культура *Streptomyces lavendulae*. Этот факт нужно учитывать при выборе биологической системы для экспрессии гена фермента холестеролоксидазы.

В настоящее время *Escherichia coli* является одним из наиболее широко используемых организмов для получения гетерологичного белка. Благодаря чему существует широкий спектр доступных протоколов, различных векторов для экспрессии, сконструированных штаммов и подходов для культивирования. Достоинства и недостатки данного микроорганизма как системы экспрессии приведены в таблице 1 [2,4,5].

**Таблица 1**

**ХАРАКТЕРИСТИКА *ESCHERICHIA COLI* КАК СИСТЕМЫ ЭКСПРЕССИИ**

| **Преимущества** | **Недостатки** |
|---|---|
| • Высокая скорость роста и экспрессии генов;<br>• Высокий выход целевого продукта;<br>• Хорошо изученный геном, что обуславливает простоту генетических модификаций;<br>• Простота культивирования;<br>• Питательные среды получают из простых и недорогих компонентов. | • Отсутствие посттрансляционной модификации;<br>• Образование эндотоксинов;<br>• Образование ацетата приводит к токсичности клеток;<br>• Синтез белка в виде телец включения. Белок является неактивными, требуется рефолдинг;<br>• Для экспрессии генов актиномицетов может потребоваться существенная генетическая модификация гена. |

Несмотря на ряд достоинств данной системы, такой недостаток, как трудности в экспрессии генов актиномицетов, требует рассмотрения также иных подходов.

Бактерии рода *Streptomyces* могут быть использованы в качестве альтернативной системы. Их использование может помочь в преодолении некоторые проблем, связанных с экспрессией генов в *E. Coli.* Бактерии рода *Streptomyces* не образуют телец включения, имеют относительно низкой уровень протеазной активности, хорошо подходят для экспрессии Г-Ц богатых участков генов, которые характерны для генома актиномицетов. В таблице 2 приведены достоинства и недостатки данного микроорганизма как системы экспрессии.

**Таблица 2**

**ХАРАКТЕРИСТИКА РОДА STREPTOMYCES КАК СИСТЕМЫ ЭКСПРЕССИИ**

| **Преимущества** | **Недостатки** |
|---|---|
| • Подходят для экспрессии большинства генов актиномицетов;<br>• Низкая протеолитическая активность;<br>• Не образует тельца включения. | • Медленная скорость роста;<br>• Отсутствие современных инструментов для генетических манипуляций. |

На данный момент наиболее часто используются *Streptomyces lividans* TK 24 и *Streptomyces albus J1074.*

Ранее, для получения высокопродуктивного штамма фермента холестеролоксидазы, проводились работы по изучению естественной изменчивости и индуцированному мутагенезу культуры *Streptomyces lavendulae* под воздействием УФ-облучения, но необходимого увеличение продуктивности штамма добиться не удалось. В связи с чем, представляет интерес получение рекомбинантного штамма-продуцента холестеролоксидазы. Поскольку каждая бактериальная система имеет свои достоинства и недостатки описанные выше, рассматривается возможность изучения экспрессии гена холестеролоксидазы с использованием *Escherichia coli* и *Streptomyces lividans* / *Streptomyces albus*. Для достижения данной цели ранее было осуществлено секвенирование генома *Streptomyces lavendulae*, и был идентифицирован ген, кодирующий синтез холестеролоксидазы. Участок, кодирующий биосинтез холестеролоксидазы был амплифицирован методом ПЦР и успешно клонирован в культуре клеток *Escherichia coli* с помощью плазмиды pUC18, что подтверждено секвенированием плазмиды методом Сенгера. В последующем планируется изучение экспрессии гена холестеролоксидазы в различных штаммах бактерий рода *Streptomyces (S. lividans и S. albus).* Также для наработки фермента и его последующего выделения и очистки планируется провести оптимизацию кодонов гена холестеролоксидазы, полученного из культуры *Streptomyces lavendulae,* и его клонирование в культуре клеток *Escherichia coli* с помощью плазмиды pBAD.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Devi, S. Cholesterol Oxidase: Source, Properties and Applications / S. Devi, S. Kanwar // Insight in enzyme research. – 2017. – №1:5.

2. Zhang, M. Engineering microbial hosts for production of bacterial natural products / M. Zhang, Y. Wang, E. Ang, H. Zhao // Natural Product Reports. – 2016.

3. Advances in applied biotechnology / Edited by Marian Petre – Croatia: InTech, 2012. – 288 p.

4. Demain, A.L. Production of recombinant proteins by microbes and higher organisms / A. L. Demain, P. Vaishnav // Biotechnology Advances. – 2009. – №27. – pp 297 – 306.

5. Rosano, G. Recombinant protein expression in Escherichia coli: advances and challenges / G. Rosano, E. Ceccarelli // Front Microbiol. – 2014. – №5.

## SUMMARY

### *CHOLESTEROL OXIDASE EXPRESSION VIA VARIOUS BIOLOGICAL SYSTEMS*

**Koroleva A.A., 2nd year master student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

In this review comparison of two microorganisms – potential producers of the enzyme cholesterol oxidase is carried out. The advantages and disadvantages of each are listed. The strategy of the subsequent cloning is described.

***Key words:*** Cholesterol oxidase, biological expression system, *Escherichia coli*, *Streptomyces sp*.

## REFERENCES

1. Devi, S. Cholesterol Oxidase: Source, Properties and Applications / S. Devi, S. Kanwar // Insight in enzyme research. – 2017. – №1:5.

2. Zhang, M. Engineering microbial hosts for production of bacterial natural products / M. Zhang, Y. Wang, E. Ang, H. Zhao // Natural Product Reports. – 2016.

3. Advances in applied biotechnology / Edited by Marian Petre – Croatia: InTech. – 2012. – 288 p.

4. Demain, A.L. Production of recombinant proteins by microbes and higher organisms / A. L. Demain, P. Vaishnav // Biotechnology Advances. – 2009. – №27. – pp. 297 – 306.

5. Rosano, G. Recombinant protein expression in Escherichia coli: advances and challenges / G. Rosano, E. Ceccarelli // Front Microbiol. – 2014. – №5.

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ БЕЛКОВОЙ ПРИРОДЫ

**Краснова О.А., Забавкина А.А., студ. 3 курса**
Руководитель: **Котова Н.В.,** канд. хим. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* zabavkina97@mail.ru

В данной статье рассмотрены лекарственные препараты белковой природы, которые используются при лечении заболеваний различной локализации.

***Ключевые слова**: ферменты, ферментные препараты, биологически активные добавки.*

### Ферментные препараты

Говоря о ферментных препаратах, можно выделить основные направления энзимологии:

• устранения дефицита ферментов с помощью компенсации врожденной или приобретенной функциональной недостаточности;

• удаление нежизнеспособных, денатурированных структур, клеточных и тканевых осколков;

• лизис тромбов;

• комплексная терапия злокачественных новообразований.

| Основные разделы | Фермент | Примеры использования |
|---|---|---|
| Заместительная терапия | Панкреатические ферменты | Эндокринная недостаточность поджелудочной железы |
| | Панкреатические ферменты + желчные соли, кислоты, целлюлаза | Предупреждение неприятных ощущений после еды |
| | Гидролитические ферменты (папаин, бромелаин, пакреатические ферменты в сочетании с целлюлазами) | Растворение желчных безжировых камней |
| Хирургия | Протеазы животного и бактериального происхождения | Лечение гнойных заболеваний мягких тканей, костей, легких и плевры, при туберкулезе |
| Онкология | L-аспарагиназа, глутаминаза, аргиназа | Снижает концентрацию метаболитов в опухолевых клетках (АК) |
| Отоларингология | Нуклеазы | Вирусный конъюнктивит, ринит, гнойный бронхит |
| Диагностика | Лактатдегидрогеназа, апартатаминотрансфераза | Инфаркт миокарда |

Пищеварение

Различают следующие группы ферментных препаратов.

• Препараты, содержащие панкреатин (панкреатин, пензитал, мезим форте, панзинорм форте – Н, креон, панцитрат);

• Препараты, содержащие панкреатин, компоненты желчи, гемицеллюлазу и другие компоненты (фестал, дигестал, энзистал, панзинорм форте);

• Препараты растительного происхождения, содержащие папаин, экстракт рисового грибка и другие компоненты (пепфиз, ораза);

• Комбинированные ферменты, содержащие панкреатин в сочетании с растительными энзимами, витаминами (вобэнзим, флогензим);

Все ферментные препараты различаются по активности ферментов, их составу и существуют в разных лекарственных формах.

ЛОР-инфекции

Антибиотики, принятые вместе с комплексными ферментными препаратами, лучше усваиваются, и их действие в процентном отношении увеличивается от 25% до 40% (25% – ампицилина и амоксацилина, 40% – доксацилина).

Комплексный полиферментный препарат Enzyme POWER компании NSP обладает следующими свойствами:
- поддерживает защитные силы организма;
- улучшает обеспечение клеток кислородом и полезными веществами;
- ускоряет физиологическое лечение воспалительного процесса;
- ускоряет рассасывание отеков и гематом, улучшает фибринолиз;
- предотвращает развитие хронических и рецидивирующих воспалений;
- увеличивает локальную концентрацию антибиотиков в тканях;
- стимулирует ликвидацию воспалительного инфильтрата;
- улучшает микроциркуляцию;
- стимулирует фагоцитоз;

Онкология

АСПАРАГИНАЗА (ASPARAGINASE). L-аспарагиназа (L-asparaginase), Лейназа (Leunase). Фермент, оказывающий противоопухолевое действие. Полагают, что механизм действия связан с гидролизом аспарагина, необходимого опухолевым клеткам, что приводит к нарушению синтеза белка и гибели клеток.

**Биологически активные добавки (БАДы)** – это концентраты натуральных или идентичных натуральным биологически активных веществ, предназначенные для непосредственного приема или введения в состав пищевых продуктов. БАД получают из растительного, животного или минерального сырья, а также химическими или биотехнологическими способами.

Успешное применение БАД в различных областях медицины

Классификация БАД, одобренная Министерством здравоохранения Российской Федерации.

| **Оздоровительное действие** | **Примеры БАД и показания к применению** |
|---|---|
| БАД, действующие на центральную нервную систему | • БАД успокаивающего седативного действия:<br>о бальзам "Вечерний" (бессонница, вегетативно-сосудистая дистония);<br>о "Спокойный полёт" (укачивание, нарушения сна);<br>о "Мистик" (высокие психоэмоциональные и физические нагрузки, неврастения)<br>• БАД мягкого тонизирующего действия:<br>о "Мёд тонизирующий с экстрактом женьшеня" (умственное и физическое переутомление);<br>о бальзам "Забайкальский" (переутомление, ОРЗ, ОРВИ, грипп, простуда);<br>о "Женьшень таблетированный" (профилактика простудных заболеваний, сниженный иммунитет)<br>• БАД, улучшающие работу головного мозга:<br>о "НевроСтронг" (энцефалопатия посттравматическая, нарушение концентрации внимания, ослабление памяти);<br>о "Прима-РР" (повышенная раздражительность, переутомление) |
| БАД, влияющие на процессы тканевого обмена | • Моновитамины и их аналоги:<br>о "Витамин С" (переутомление, гиповитаминоз, профилактика простудных заболеваний);<br>о "Бета-каротин" (раны, ожоги, трофические язвы, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки);<br>о "Витамин Е" (атеросклероз, гипертоническая болезнь, предотвращение самопроизвольных выкидышей)<br>• Поливитамины без минеральных комплексов:<br>о "Комплексный биококтейль БИО-2" (гиповитаминоз, послеоперационный и восстановительный период, тяжёлые физические нагрузки);<br>о "Рулин В" (депрессия, нарушения сна, запор, отсутствие аппетита)<br>• Незаменимые жирные кислоты:<br>о капсулы с рыбьим жиром "Био Капе" (утомляемость, снижение зрения, бесплодие);<br>о "Новая жизнь 1000" (атеросклероз, гипертония, инфаркт миокарда)<br>• Аминокислоты:<br>о "Протеин" (мышечная слабость, потеря веса);<br>о "Амитон" (нарушение обмена веществ, ожирение) |

| Оздоровительное действие | Примеры БАД и показания к применению |
|---|---|
| БАД, влияющие на регуляцию иммунных процессов | • Иммунокорректоры:<br>о "Детокс +" (бронхит, пневмония, невроз, алкоголизм, туберкулёз);<br>о "Янтавит" (инсульт, ишемическая болезнь, постинфарктный период, атеросклероз)<br>• Общеукрепляющие БАД:<br>о "Мумивит" (цистит, пиелонефрит, гепатит, ОРВИ, сниженный иммунитет);<br>о "Эктиви" (стресс, депрессия)<br>• БАД, снижающие аллергические реакции:<br>о "Тиеу Фонг" (фурункулёз, дерматит, псориаз, кожный зуд) |
| БАД, влияющие на функции органов пищеварения | • БАД, улучшающие пищеварение:<br>о экстракт артишока (отравления, расстройства пищеварения, атеросклероз);<br>о "Стомал" (изжога, ощущение дискомфорта после еды)<br>• Желчегонные БАД:<br>о "Гепатол" (желчекаменная болезнь, избыточный вес, запор)<br>• БАД, способствующие снижению веса, снижающие аппетит:<br>о "Чай для снижения веса" (избыточная масса тела, запор)<br>• БАД, влияющие на работу кишечника и обладающие слабительным действием:<br>о "Целлотон" (запор, расстройства пищеварения)<br>• БАД; способствующие поддержанию нормальной микрофлоры кишечника:<br>о "Бифилакт" (дисбактериоз, лекарственная аллергия) |

**Вывод**

В статье рассмотрены лекарственные препараты белковой природы и их прикладное значение в медицине.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Энциклопедический справочник. Современные лекарства. – М.: Русское энциклопедическое товарищество, 2005; М.: ОЛМА-ПРЕСС. – 2005 − 300 с.

2. Маюрникова, Л.А. Пищевые и биологически активные добавки : учебное пособие / Л.А. Маюрникова, М.С. Куракин. – Кемерово. – 2006. – 124 с.

3. Пищевые и биологически активные добавки: Учебное пособие. – Томск. – 2005.− 96 с.

4. Ярыгин, В.Н. Биология.: Учеб. для спец. вузов / В.Н. Ярыгин, В.И. Васильева, И.Н. Волков, В.В. Синельщикова; Под ред. В.Н. Ярыгина. – 2-е изд., испр. – М.: Высш. шк.. – 2008. −280с.

5. Слюсарев, А.А. Биология с общей генетикой / А.А. Слюсарев изд. 2-Е, – М.: Медицина. – 2007. − 300 с.

**SUMMARY**

***PROTEIN MEDICATIONS***

**Krasnova O.A., Zabavkina A.A., 3rd year students**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Pharmaceuticals used to treat diseases of various location are considered in this article.

***Key words**:* enzymes, enzyme preparations, biologically active additives.

**REFERENCES**

1. The encyclopedic reference book. Modern medicines. – Moscow: Russian Encyclopedic Association, 2005. – M.: OLMA-PRESS. – 2005-300p.

2. Mayurnikova, L.A. Food and biologically active additives: a textbook / L.A. Mayurnikova, M.S. Kurakin. – Kemerovo. – 2006. – 124 p.

3. Food and biologically active additives: Textbook. – Tomsk: 2005. – 96 p.

4. Yarygin, V.N. Biology: Proc. for spec. universities / V.N. Yarygin, V.I. Vasilieva, I.N. Volkov, V.V. Sinelshchikova; Ed. V.N. Yarygina. – M.: Higher Education. – 2008. – 280p.

5. Slyusarev, A.A. Biology with general genetics / A.A. Slyusarev ed. 2-E. – M.: Medicine. – 2007. – 300p.

## ЭЛЕКТРОФОРМОВАНИЕ НЕТКАНЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА ИЗ РАСТВОРОВ РАЗБАВЛЕННЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ

**Крыжановская В.С., студ. 3 курса; Торкунова Е.А., студ. 3 курса**

Руководители: **Пошина Д.Н.**, канд. тех. наук;

**Глазова Н.В.**, канд. хим. наук, доц.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** ingenuous@mail.ru

Проведено электроформование хитозана бескапиллярным методом из разбавленных растворов уксусной, молочной, лимонной и янтарной кислот. В равных условиях формования вид кислоты оказывает влияние на ход процесса и морфологию полученных волокон.

***Ключевые слова:*** *хитозан, нетканые материалы, электроформование.*

Благодаря биосовместимости и биодеградируемости хитозана нетканые материалы на его основе широко применяются в биомедицине в качестве раневых покрытий, для регенерации костных хрящевых тканей и доставки лекарственных средств [1]. Существующие технологии включают формование хитозана из концентрированных растворов уксусной, муравьиной или трифторуксусной кислот с добавлением полиэтиленоксида (ПЭО), инициирующего процесс; формование из водных сред менее стабильно и требует большего содержания ПЭО в растворе [2]. Формование хитозана из разбавленных растворов органических кислот позволит повысить экологическую безопасность производства и биосовместимость продукта, так как используемые кислоты являются промежуточными метаболитами клеточной активности. На процесс электроформования влияет множество различных факторов, включая свойства полимерного раствора, параметры процесса и условия окружающей среды. Поэтому подбор оптимальных условий необходимо производить для каждого формовочного раствора.

Цель работы – определить влияние параметров растворов хитозана в различных органических кислотах на качество нановолокна, получаемого в условиях бескапиллярного электроформования.

### Экспериментальная часть

В работе использовали хитозан из панциря краба производства Biolog Heppe GmbH (Германия). Молекулярную массу хитозана (M=80000) рассчитывали из уравнения Марка-Куна-Хаувинка: $[\eta]=3{,}41\times10\text{-}3\times M^{1{,}02}$ [3], где [η] – характеристическая вязкость раствора хитозана в 2%-ной уксусной кислоте с 0,3 M NaCl, определенная с помощью капиллярного вискозиметра Уббелоде при температуре 20 °C. Степень ацетилирования хитозана определяли обратным потенциометрическим титрованием (DA=0,14).

Для электроформования были приготовлены растворы хитозана в уксусной, молочной, лимонной и янтарной кислотах следующего состава: содержание хитозана – 2 %, кислоты – 2 %, этанола – 5 %, ПЭО – 0,2 % (10 % от массы хитозана). Этанол добавляли для повышения летучести растворителя и снижения поверхностного натяжения растворов [4]. Незначительную нерастворимую часть хитозана отделяли центрифугированием. Удельную электропроводность растворов (УЭП) определяли при помощи кондуктометра HANNA EC 215. Динамическую вязкость(η)определяли при помощи вискозиметра Гепплера типа ВН. Поверхностное натяжение (σ) измеряли с помощью тензиометра дю Нуи методом отрыва кольца.

Электроформование волокон выполняли на установке NanoSpider NS Lab 500 (Чехия), схема установки представлена на рис. 1.

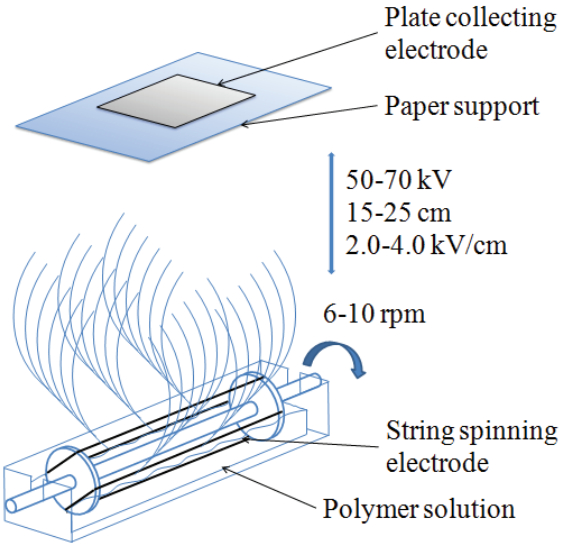



**Рис. 1.** Схема установки электроформования и условия процесса

В технологии NanoSpider реализуется бескапиллярное электроформование нановолокон из растворов полимеров. Высокое напряжение 10-80 кВ индуцирует образование в растворе одноименных электрических зарядов, что приводит к вытягиванию раствора в тонкую струю. Полученные струи отверждаются за счет испарения растворителя и осаждаются на заземленной подложке. На струнном прядильном электроде образуется несколько струй одновременно.

Структуру полученных нановолокон исследовали с помощью атомно-силового микроскопа (АСМ) «СМЕНА» (NT-MDT, Россия). В зависимости от условий процесса формируются гладкие волокна разной толщины (рис. 2а), при нарушении оптимального режима формования могут образовываться дефекты в виде веретенообразных утолщений или бусин (рис. 2 б).

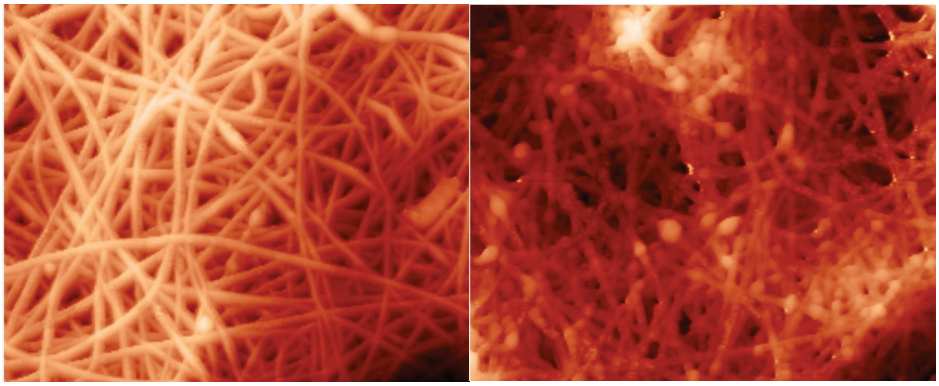


**Рис. 2.** АСМ-изображения нановолокон хитозана из растворов молочной (а) и лимонной (б) кислот; размер области сканирования 20×16 мкм

По данным АСМ с помощью программы ImageJ были получены значения средней ширины нановолокон. Результаты измерений и характеристики растворов представлены в таблице 1. Раствор хитозана в уксусной кислоте имеет большую вязкость, что свидетельствует о более сильном взаимодействии макромолекул в этом растворителе и может быть причиной более качественного формования. Напряженность устойчивого формования использовали для характеристики хода процесса, в случае молочной кислоты она выше, то есть приходиться использовать более высокое напряжение формования, что не сказывается на качестве нановолокна.

**Таблица 1**

**ХАРАКТЕРИСТИКА НАНОВОЛОКОН ХИТОЗАНА, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ РАСТВОРОВ В РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТАХ**

| Кислота | σ, мН/м | η, мПа·с | УЭП, мСм/см | E*, кВ/см | Наличие дефектов | Средняя ширина волокон, нм |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Уксусная | 56,6 | 190 | 2,1 | 2,4 | без утолщений | 570±140 |
| Молочная | 57,6 | 60 | 1,8 | 3,4 | без утолщений | 670±100 |
| Лимонная | 55,6 | 50 | 1,8 | 2,3 | многочисленные бусины | 320±80 560±110(бусины) |
| Янтарная | 55,6 | 55 | 1,6 | 2,6 | несколько бусин | 360±50 |

*E – напряженность электрического поля при устойчивом формовании

**Выводы**

При практически одинаковых параметрах растворов хитозана в различных органических кислотах вид кислоты оказывает влияние на процесс формования и морфологию волокон, вероятно, это связано с различным взаимодействием аниона кислот с макромолекулами хитозана в процессе растворения и формования. Наравне с уксусной кислотой для качественного формования хитозана можно использовать янтарную кислоту, которая за счет наличия двух карбоксильных групп позволяет выполнять сшивку хитозана для придания нерастворимости в широком диапазоне pH. Необходима дальнейшая оптимизация процесса формования.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Qasim S.B., Zafar M.S., Najeeb S., Khurshid Z., Shah A.H., Husain S., Rehman I.U. Electrospinning of chitosan-based solutions for tissue engineering and regenerative medicine // International Journal of Molecular Sciences. – 2018; Vol. 19(2): 407-442.

2. Mengistu Lemma S., Bossard F., Rinaudo M. Preparation of pure and stable chitosan nanofibers by electrospinning in the presence of poly(ethylene oxide) // International Journal of Molecular Sciences. – 2016; Vol. 17: 1790-1806.

3. Gamzazade A.I., Šlimak V.M., Skljar A.M., Štykova E.V., Pavlova S. A., Rogožin S.V. Investigation of the hydrodynamic properties of chitosan solutions. // Acta Polymerica. – 1985; Vol. 36: 420–424.

4. Poshina, D.N. Electrospinning of chitosan fibers from dilute aqueous acid solutions / D.N. Poshina, A.A. Sukhova, K.A. Gusev, Y.A. Skorik // 13-th International conference of young scientists “Modern problems of polymer science”; St.Petersburg. – 2017. – P. 96.

**SUMMARY**

***CHITOSAN ELECTROSPINNING FROM DILUTE ORGANIC ACIDS SOLUTIONS***

**Kryzhanovskaya V.S., Torkunova E.A., 3rd year students**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The non-capillary electrospinning of chitosan from dilute solutions of acetic, lactic, citric and succinic acids was carried out. On the equal conditions the acid type influences the electrospinning process and the morphology of finale fibers.

***Key words:*** chitosan, non-woven materials, electrospinning.

**REFERENCES**

1. Qasim S.B., Zafar M.S., Najeeb S., Khurshid Z., Shah A.H., Husain S., Rehman I.U. Electrospinning of chitosan-based solutions for tissue engineering and regenerative medicine // International Journal of Molecular Sciences. – 2018; Vol. 19(2): 407-442.

2. Mengistu Lemma S., Bossard F., Rinaudo M. Preparation of pure and stable chitosan nanofibers by electrospinning in the presence of poly(ethylene oxide) // International Journal of Molecular Sciences. – 2016; Vol. 17: 1790-1806.

3. Gamzazade A.I., Šlimak V.M., Skljar A.M., Štykova E.V., Pavlova S. A., Rogožin S.V. Investigation of the hydrodynamic properties of chitosan solutions. // Acta Polymerica. – 1985; Vol. 36: 420–424.

4. Poshina, D.N. Electrospinning of chitosan fibers from dilute aqueous acid solutions / D.N. Poshina, A.A. Sukhova, K.A. Gusev, Y.A. Skorik // 13-th International conference of young scientists "Modern problems of polymer science"; St.Petersburg. – 2017. – P. 96.

## ИЗУЧЕНИЕ АНТАГОНИСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ШТАММА *STREPTOMYCESCREMEUS 0729*

**[1]Круглова А.С., студ. 4 курса**

Руководители: [1]**Ананьева Е.П.**, заведующая кафедрой микробиологии, к.б.н.,

[2]**Бойкова И.В.**, ведущий научный сотрудник, к.б.н.

[1]Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

[2]ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт защиты растений», 196608, Санкт-Петербург, г. Пушкин, ш. Подбельского, д. 3, Российская Федерация

***E-mail:*** nastya.ru.95@list.ru

Исследован спектр антагонистической активности актиномицета – продуцента биологически активных веществ, предназначенных для борьбы с фитопатогенными микроорганизмами.

***Ключевые слова:*** *антагонистическая активность, актиномицет, фитопатогены, грибы.*

Актиномицеты (греч. *actis* – луч, *myces* – гриб) – обширная группа одноклеточных грамположительных микроорганизмов, способных к формированию ветвящегося мицелия диаметром 0,4-0,5 мкм, характеризуется высоким (60-75 мол.%) относительным содержанием ГЦ в ДНК. Десять семейств этой группы входят в порядок *Actinomycetales*. Актиномицеты присутствуют в воздухе, пресноводных водоемах и морях, а также их донных осадках. Почвы являются природными субстратами, откуда актиномицеты выделяются в наибольшем числе и разнообразии, принимая активное участие в почвообразовательных процессах. Самой распространенной в природе и хорошо изученной группой актиномицетов является род *Streptomyces*.

Отдельные виды актиномицетов используются как продуценты антибиотиков, витаминов, липидов, протеаз, аминокислот, стероидов. В настоящее время актиномицеты также являются продуцентами биологически активных веществ, которые входят в состав препаратов для борьбы с заболеваниями растений, в том числе являющихся сырьем для фармацевтической отрасли. Основой для применения актиномицетов является их антагонистическая активность в отношении фитопатогенных микроорганизмов, поражающих также лекарственные средства и сырьё.

Целью данного исследования является поддерживающий отбор штамма *Streptomyces cremeus 0729*, выделение наиболее активных клонов и изучение расширенного спектра антагонистической активности.

### Экспериментальная часть

Объектом исследования является штамм *Str. cr. 0729*. Штамм хранится в Государственной коллекции микроорганизмов ВИЗР.

Штамм представляет собой грамположительные бактерии с длинными клетками мицелия и спорами на прямых спороносцах. При росте на плотной питательной среде наблюдали воздушный мицелий серовато-белого цвета и субстратный мицелий бежевого цвета.

На первом этапе работы изучали популяционный состав штамма *Str. cr. 0729,* для этого был произведён моноклоновый рассев на агаризованной питательной среде с кукурузным экстрактом и крахмалом в

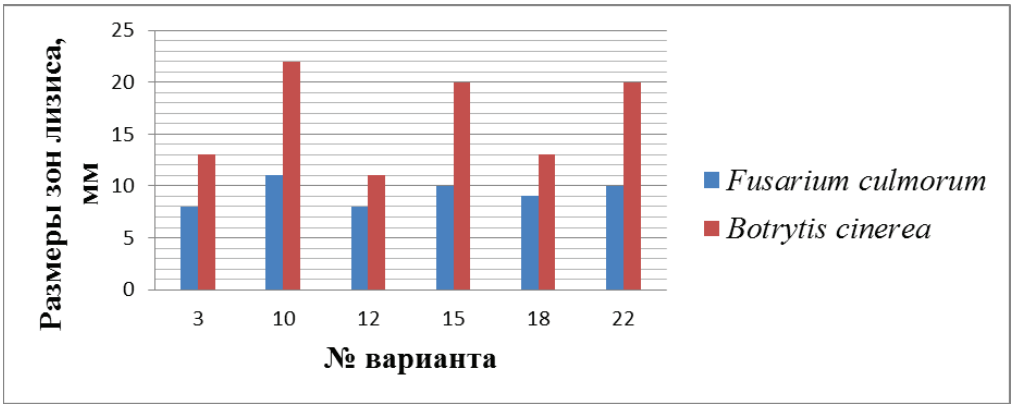
чашках Петри. Через 7 суток роста при температуре 28$^0$С выросшие изолированные колонии пересевали в пробирки со скошенной средой. Для данной работы отобрали 30 отдельных колоний штамма *Str. cr. 0729*.

На втором этапе работы проводили культивирование штамма на искусственной жидкой соево-глюкозной среде в течение четырёх суток при температуре 26-28 °С при постоянном перемешивании [1].

Следующим этапом было определение антагонистической активности выделенных вариантов в узком спектре для дальнейшего отбора наиболее активных в отношении фитопатогенных грибов – возбудителей болезней. Оценку активности проводили на возбудителях опасных заболеваний растений, грибах *Fusarium culmorum* и *Botrytis cinerea* методом лунок, оценивая размеры зон лизиса тест-культурна чашках Петри. Была использована среда Чапека, культуру фитопатогена наносили на чашки Петри в виде суспензии, равномерно распределяли по всей поверхности и затем в толще агаровой пластинки делали лунки и вносили в них культуральную жидкость исследуемого актиномицета [2]. Термостатирование проводили в течение пяти суток при температуре 28–30 °С. По результатам этой проверки были отобраны 6 наиболее активных вариантов. Результаты представлены на диаграмме.

**Диаграмма**

**АНТАГОНИСТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ КУЛЬТУРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ИССЛЕДУЕМОГО ШТАММА НА КУЛЬТУРЫ *FUSARIUMCULMORUMИBOTRYTISCINEREA***




Отобранные активные варианты были исследованы на широком спектре патогенов – *Alternaria alternata, Bipolaris sorokiniana, Colletotrichum falcatum, Col. lagenarium, Fusarium graminearum, Fus. redolence, Fus. sambucinum, Fus. solani, Fus. sporotrichella*.

**Таблица 1**

**АНТАГОНИСТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ КУЛЬТУРАЛЬГОЙ ЖИДКОСТИ ИССЛЕДУЕМОГО ШТАММА НА КУЛЬТУРЫ ГРИБОВ**

| № варианта | Размеры зон лизиса, мм | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | *Alt. alt.* | *B. sor.* | *Col. falc.* | *Col. lag.* | *Fus. gram.* | *Fus. red.* | *Fus. samb.* | *Fus.solani* | *Fus. sp.* |
| 3 | 8 | 13 | 13 | 12 | 9 | 11 | 10 | 7 | 12 |
| 10 | 10 | 15 | 14 | 11 | 8 | 12 | 12 | 9 | 14 |
| 12 | 9 | 15 | 12 | 10 | 8 | 11 | 10 | 8 | 13 |
| 15 | 9 | 13 | 14 | 12 | 9 | 10 | 12 | 8 | 15 |
| 18 | 9 | 13 | 13 | 11 | 9 | 9 | 11 | 7 | 12 |
| 22 | 10 | 14 | 15 | 11 | 10 | 12 | 13 | 9 | 15 |

Полученные данные показали, что из исследованных вариантов наиболее активен вариант № 22. Поэтому для следующего этапа работы был выбран именно он. Наибольшая активность выбранного варианта штамма *Str. cr. 0729* наблюдается в отношении гриба *Bipolaris sorokiniana*, который поражает хлебные зла-

ки, вызывает корневую гниль, тёмно-бурую пятнистость листьев, загнивание всходов и так называемый «чёрный зародыш» семян [3].

Ранее было показано, что биологически активные вторичные метаболиты находятся в мицелии штамма, поэтому методом экстракции этиловым спиртом получили экстракт из наиболее активного варианта № 22, высушили и исследовали его антагонистическую активность в отношении широкого спектра грибов [4].

**Таблица 2**

**АНТАГОНИСТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЭКСТРАКТА ИССЛЕДУЕМОГО ШТАММА НА КУЛЬТУРЫ ГРИБОВ**

| Конц., мг/мл | Размеры зон лизиса, мм | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | *Alt. alt.* | *B. cin.* | *Col. falc.* | *Col. lag.* | *Fus. culm.* | *Fus. red.* | *Fus. samb.* | *Fus.solani* | *Fus. sp.* |
| 0,1 | 12 | 15 | 14 | 13 | 12 | 13 | 11 | 10 | 15 |
| 0,5 | 16 | 20 | 19 | 18 | 16 | 17 | 16 | 15 | 19 |

В результате изучения антагонистического действия экстракта штамма *Str. cr. 0729* было доказано, что его активный комплекс метаболитов обладает ингибиторной активностью в отношении широкого спектра фитопатогенных микроорганизмов и может использоваться в дальнейшем для получения препаратов, направленных на борьбу с патогенными грибами.

**Выводы**

1) В результате стабилизирующего отбора штамма *Str. cr. 0729* получили вариант с высокой антагонистической активностью в отношении широкого спектра патогенных грибов;

2) Определили спектр антагонистической активности культуральной жидкости и этанольного экстракта из мицелия штамма *Str. cr. 0729*.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Анисимова О.С. Автореф. канд. дисс. – 2008 г.

2. Билай В.И. Методы экспериментальной микологии. – 1982 г. – с. 271-273.

3. Великанов Л.Л., Хасанов Б.А. Таксономия формальных родов Helminthosporium, Bipolaris, Drechslera, Exserohilum и Curvularia / В кн. Новое в систематике и номенклатуре грибов (под. ред. Ю.Т. Дьякова и Ю.В. Сергеева). –2003. – С. 304-341.

4. Бойкова И.В. Автореф. канд. дисс. – 1998 г.

**SUMMARY**

***STUDY OF ANTAGONISTIC ACTIVITY OF STRAIN STREPTOMYCES CREMEUS 0729***

**Kruglova A.S., 4th year student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

We have studied the spectrum of antagonistic activity of actinomycetes – producers of biologically active substances, intended for controlling plant diseases.

***Key words:*** antagonistic activity, actinomycetes, phytopathogens, fungus.

**REFERENCES**

1. Anisimova O.S. The author's abstract of the candidate's dissertation. – 2008.

2. Bilai V.I. Methods of Experimental Mycology – 1982. – p. 271-273.

3. Velikanov L.L., Khasanov B.A. Taxonomy of formal races Helminthosporium, Bipolaris, Drechslera, Exserohilum and Curvularia / In book New in the taxonomy and nomenclature of fungus (under red. Yu.T. Dyakova and Yu.V. Sergeeva). -2003. – p. 304-341.

4. Boykova I.V. The author's abstract of the candidate's dissertation. – 1998.

## ВЫДЕЛЕНИЕ И ФРАКЦИОНИРОВАНИЕ КОМПЛЕКСА ПЕПТИДОВ ИЗ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ОРГАНОВ ЖИВОТНЫХ

**Кулькова В.О., студ. 4 курса**
Руководитель: **Глазова Н.В**., канд. хим. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* kulkova-valeriya@mail.ru

В последние годы одним из развивающихся направлений в промышленной биотехнологии становится получение лекарственных препаратов на основе сырья животного происхождения. В статье рассматривается технология выделения и очистки комплекса пептидов из предстательной железы половозрелых бычков. Предложены изменения в условиях осаждения пептидов. Проведен качественный и количественный анализ экстракта простаты.

***Ключевые слова:*** *экстракт простаты половозрелых бычков, высаливание, гель-хроматография, гель-электрофорез.*

Проблема сохранения здоровья и увеличения продолжительности жизни человека является наиболее приоритетной и отнесенной к категории государственной важности. Несомненно, обеспечение качества жизни человека взаимосвязано с наличием доступных и эффективных препаратов, а также с выбором правильной тактики лечения.

Биологически активные вещества животного происхождения все больше и больше приобретают значимый статус в фармацевтике и медицине. За последние годы на фармацевтическом рынке появилось огромное количество препаратов на основе животного сырья. Многие из них по своему фармакологическому действию не уступают синтетическим и лекарственным препаратам. Также технологические методики получения препаратов на основе БАВ животных нередко оказываются экономически более выгодными, в частности они не требуют специализированного оборудования. Широкий спектр биологической активности и «мягкость» действия также являются основными преимуществами препаратов данной категории.

Одним из перспективных лекарственных препаратов, на основе животного сырья, является простаты экстракт сухой (ПЭС, он же Сампрост), получаемый из простат половозрелых бычков и применяемый для восстановления функции предстательной железы. Основным действующим веществом субстанции является комплекс биорегуляторных пептидов молекулярной массой до 20 кДа, однако исходное сырье содержит огромное количество белковых и небелковых компонентов с большей молекулярной массой, которые способны вызывать неспецифические реакции организма. На данный момент выделение и очистка комплекса пептидов из предстательной железы органов половозрелых бычков осуществляется на основе патента РФ №2579313, обладателем которого является ООО «Самсон-Мед». Технология включает в себя экстракцию уксусной кислотой полипептидных фракций, осаждение высокомолекулярных балластных белков ацетоном с последующей многоступенчатой очисткой.

Известно, что ацетон относится к группе токсичных веществ, требует особых условий работы и специальной подготовки персонала. Таким образом, **целью данной работы** является модернизация имеющейся патентной технологии – проверка возможности высаливания высокомолекулярных балластных белков сульфатом аммония, то есть исключение ацетона из стадии осаждения.

### Экспериментальная часть

Объектом исследования является экстракт предстательной железы быков и половозрелых бычков, полученный на основе патента РФ №2579313.

В качестве эксперимента было выбрано четыре степени высаливания (осаждения). Количество добавляемого сульфата аммония (таблица 1) рассчитывалось исходя из данных заводской технологии ООО «Самсон-Мед».

**Таблица 1**

**КОЛИЧЕСТВО КРИСТАЛЛИЧЕСКОГО СЕРНОКИСЛОГО АММОНИЯ ДЛЯ ВЫСАЛИВАНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СТЕПЕНЯХ НАСЫЩЕНИЯ**

| Степень насыщения | Количество сульфата аммония (г/100мл) |
|---|---|
| 0,048 | 2,63 |
| 0,14 | 7,68 |
| 0,23 | 12,27 |
| 0,36 | 19,33 |

Отстаивание происходило в течение 24 часов, полученная надосадочная жидкость центрифугировалась в течение 10 мин со скоростью 4000 об/мин и осветленный супернатант отправлялся на дальнейший анализ.

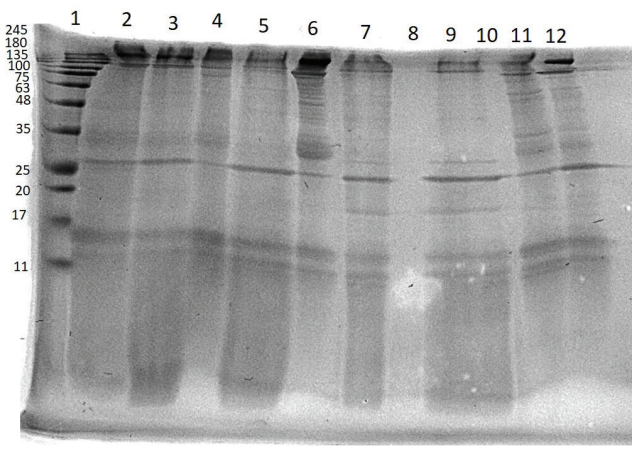
Для количественного определения белка в полученных пробах был применен метод определения белка по Лоури [1]. Также проводился количественный анализ по методу Бредфорда [1].

Фракционирование супернатантов, полученных при различных степенях насыщения, проводилось по молекулярным массам с помощью использования метода гель-хроматографии. Принцип метода основан на том, что при нанесении смеси белков на колонку с гелем, крупные молекулы движутся вместе с фронтом растворителя, проходя между гранул геля. А более мелкие молекулы, способные проникать в поры гранул геля, на некоторое время задерживаются в них, с чем связано замедление их движения по колонке. В качестве молекулярно-ситового геля использовался сефадекс марки G-75. Параметры хроматографической колонки следующие: d * H = 0,1 * 20 (см). Калибровка колонны была проведена исходя из серии стандартных растворов пептидов: ДНК-за, РНК-за, Цитохром С, Альбумин, Пепсин, Химотрипсин.

Помимо гель-хроматографии качественный анализ выделенных пептидов проводился методом гель-электрофореза. Эксперимент проводился на установке Bio-Rad MiniPROTEAN Tetra System. Предварительно были подготовлены пластины с гелем. Каждый образец (включая молекулярный маркер BLUelf Prestained Protein Ladder) был внесён в дорожку («карман»). Разделение белковых молекул по молекулярным массам происходит под действием электрического тока. Интерпретация проводится путём сравнения дорожки молекулярных маркеров, для которой известны значения молекулярных масс по каждой полосе, с дорожками анализируемых проб.

**Результаты**

Выполнена серия ступенчатого высаливания высокомолекулярных балластных белков в экстракте предстательной железы половозрелых бычков сульфатом аммония. Все супернатанты, полученные при различных степенях насыщения, исследовались методом гель-электрофореза, результаты представлены на рисунке 1.




| № п/п | Разведение пробы, раз | Описание |
|---|---|---|
| 1 | - | Маркеры: BLUelf Prestained Protein Ladder |
| 2 | 10 | Экстракт от 14.02.18 |
| 3 | - | Надосадочная после 0,048 |
| 4 | - | Осадок после 0,048 |
| 5 | - | Надосадочная после 0,14 |
| 6 | - | Осадок после 0,14 |
| 7 | - | Надосадочная после 0,23 |
| 8 | - | - |
| 9 | - | Надосадочная после 0,36 |
| 10 | - | Осадок после 0,36 |
| 11 | - | Проба после гельхроматографии №6 |
| 12 | - | Проба после гельхроматографии №11 |

**Рис. 1.** Гельэлектрофореграмма супернатанта, полученного после высаливания экстракта простаты, при различных степенях насыщения

Как видно из рисунка 1, наиболее результативное высаливание произошло при степени насыщения 0,14: высокомолекулярные фракции удалились по максимуму, при этом низкомолекулярные остались в достаточном количестве.

Интерпретация гель-хроматографического анализа свидетельствует о разделении на фракции экстракта предстательной железы по молекулярным массам, а также подтверждает возможность высокоэффективного удаления высокомолекулярных пептидов с молекулярной массой более 50 кДа.

Основываясь на полученных результатах, можно утверждать, что очищенная надосадочная жидкость экстракта простаты подлежит дальнейшей очистке мембранными и сорбционно-хроматографическими методами.

**Выводы**

Выявлена возможность высаливания высокомолекулярных балластных белков в экстракте предстательной железы половозрелых бычков сульфатом аммония, как альтернатива осаждению ацетоном.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Государственная фармакопея XIII издания [Электронный ресурс] / Режим доступа: http://pharmacopoeia.ru/gosudarstvennaya-farmakopeya-xiii-online-gf-13-online/

2. Способ получения средства для восстановления функции предстательной железы // Патент России № 2579313. 2016. Бюл. №10 / С.А. Сальникова, О.В. Бубнова, И.У. Макаев и др.

**SUMMARY**

***SELECTION AND FRACTIONATION OF THE COMPLEX OF PEPTIDES FROM THE PROSTATE GLAND OF ANIMAL ORGANS***

**Kulkova V.O. 4th year student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

In recent years, one of the developing areas in industrial biotechnology is the production of medicines based on raw materials of animal origin. The technology of isolation and purification of a complex of peptides from the prostate gland of sexually mature bulls is considered in the article. Changes in the conditions of peptide precipitation are proposed. A qualitative and quantitative analysis of the prostate extract was carried out.

***Key words:*** extract of bulls prostate, salting-out, gel-chromatography, gel-electrophoresis.

**REFERENCES**

1. State Pharmacopeia of the XIII edition [Electronic resource] / Available at: http://pharmacopoeia.ru/gosudarstvennaya-farmakopeya-xiii-online-gf-13-online/

2. A method for producing a remedy to restore the function of the prostate // Patent of Russia № 2579313. 2016. Bull. №10 / S.A. Salnikova, O.V. Bubnova, I.U. Makaev and etc.

## ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ВВЕДЕНИЯ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ЛАКТОФЕРРИНА НА ЭКСПРЕССИЮ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

**Курашкина Е.А. *, студ. 3 курса**
Руководители: **Янкелевич И.А.** *,**к.б.н., с.н.с.; **Алешина Г.М.**** в.н.с., доцент
* Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
**ФБГНУ «ИЭМ», 197376, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12, Российская Федерация

***E-mail:*** elizaveta-kurashkina@yandex.ru

Проведено выделение и очистка человеческого лактоферрина с целью последующего изучения его влияния на экспрессию Toll-подобных рецепторов в условиях стресса.

***Ключевые слова:*** *лактоферрин, Toll-подобные рецепторы, стресс.*

Лактоферрин (ЛФ) – это природный мультифункциональный протеин, известный своим антимикробным, противоопухолевым и противовоспалительным действием. Так, например, доказано, что ЛФ увеличивает активность клеток натуральных киллеров [1], а также может стимулировать Т-клеточный иммунный ответ [2]. Помимо вышеупомянутых свойств, немаловажным фактом является то, что ЛФ нормализует стресс-индуцированное повышение экспрессии гена паттерн-распознающего рецептора TLR-4, являющегося индуктором выработки цитокинов, хемокинов и развитию воспаления. Однако механизм, лежащий в основе иммуномодулирующих свойств ЛФ, а также роль рецепторной системы распознавания паттернов в этом процессе пока не ясны.

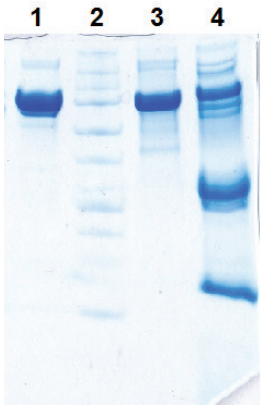
Целью данного исследования является изучение динамики изменений экспрессии Толл-подобных рецепторов (TLR-2, TLR-3) в ответ на стрессирующее воздействие, и влияния ЛФ человека на эти стресс-индуцированные изменения.

Для достижения настоящей цели были поставлены следующие задачи:

1. Выделение и очистка ЛФ человека.
2. Изучение экспрессии генов TLR-2 и TLR-3 при стрессе.
3. Изучение влияния превентивного введения ЛФ на экспрессию генов TLR-2 и TLR-3.

**Экспериментальная часть**

На первом этапе работы было произведено выделение и очистка лактоферрина из человеческого молока путём проведения следующих операций: обезжиривание цельного молока, осаждение казеина, выделение очищенного ЛФ. Ниже приведена электрофореграмма анализа полученной в результате очистки пробы человеческого лактоферрина, анализ проводился методом электрофореза в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия (рис. 1). В качестве контроля при проведении электрофореза использовали очищенный ЛФ человека и стандарт молекулярного веса (Thermo Scientific PageRuler™ Unstained Low Range Protein Ladder). Из электрофореграммы видно, что выделение лактоферрина из человеческого молока проведено успешно, в очищенной пробе (дорожка 1) отсутствуют балластные белково-пептидные компоненты, присутствующие в исходном молоке (дорожка 4). Полученный ЛФ не уступает по чистоте контрольному и выделен в количестве 10 мг.




1 – ЛФ на последней стадии очистки

2 – стандарт молекулярных масс

3 – контроль

4 – проба исходного цельного молока

**Рис. 1**. Электрофореграмма анализа чистоты выделенного человеческого ЛФ

Вторым этапом данной работы стало изучение экспрессии генов паттерн-распознающих рецепторов TLR-2 и TLR-3 в условиях экспериментального стресса. Данные исследования показали достоверное понижение экспрессии генов TLR-2 и TLR-3 через 3 часа после аппликации стресса [3]. На полученной модели системного ответа Толл-подобных рецепторов организма на стресс планируется оценить влияние превентивного введения ЛФ человека на экспрессию TLR-2 и TLR-3.

**Вывод**

Успешно проведено выделение и очистка лактоферрина из человеческого молока. Разработана модель исследования для изучения модуляции экспрессии системы Толл-подобных рецепторов (TLR-3, TLR-4) *in vivo*.

Настоящее исследование позволит расширить представление о роли Толл-подобных рецепторов в реализации стресс-реакции, а также изучить модулирующее действие человеческого лактоферрина на эту систему.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Shau H, Kim A, Golub SH. «Modulation of natural killer and lymphokine-activated killer cell cytotoxicity by lactoferrin» J Leukoc Biol. – 1992.

2. Mulder AM, Connellan PA, Oliver CJ, Morris CA, Stevenson LM. Bovine lactoferrin supplementation supports immune and antioxidant status in healthy human males. Nutr Res. – 2008.

3. Янкелевич, И.А. Экспрессия Толл-подобных рецепторов в условиях экспериментального стресса / И.А. Янкелевич – Спб.: Сборник тезисов ЗИМНЯЯ МОЛОДЁЖНАЯ ШКОЛА ПИЯФ. – 2018 – С. 192.

**SUMMARY**

***THE STUDY OF THE EFFECT OF THE INJECTION OF HUMAN LACTOFERRIN ON THE EXPRESSION OF TOLL-LIKE RECEPTORS***

**Kurashkina E., 3rd year student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The investigation of extraction and purification of lactoferrin from human milk with the aim of prospective testing of the expression of toll-like receptors after the injection of the purified substance.

***Key words:*** lactoferrin, toll-like receptors, stress.

**REFERENCES**

1. Shau H, Kim A, Golub SH. «Modulation of natural killer and lymphokine-activated killer cell cytotoxicity by lactoferrin» J Leukoc Biol. – 1992.

2. Mulder AM, Connellan PA, Oliver CJ, Morris CA, Stevenson LM. Bovine lactoferrin supplementation supports immune and antioxidant status in healthy human males. Nutr Res. – 2008.

3. Yankelevich I.A. The expression of Toll-like receptors under the conditions of the experimental stress. Compilation of theses WHINTER YOUTH SCHOOL PINF, 2018 – C. 192

## ВЫДЕЛЕНИЕ И ОЧИСТКА ПРОКАЛЬЦИТОНИНА ИЗ ГЕННОМОДИФИЦИРОВАННЫХ КЛЕТОК *E. COLI*. ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ ДЛЯ КАЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА ЦЕЛЕВОГО ПРОДУКТА

**Кухарева А.П., студ. 4 курса**
Руководитель: **Миргородская О.А.**, д.х.н., ведущий научный сотрудник;
**Янкелевич И.А**., доцент кафедры биотехнологии
Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение Научно-исследовательский институт Гриппа Министерства здравоохранения Российской Федерации
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 15/17, Российская Федерация

***E-mail*:** aleksandra.kuhareva@pharminnotech.com

Разработаны методики выделения и очистки рекомбинантного прокальцитонина человека из генномодифицированной клетки *E. Coli*, а также масс-спектрометрической проверки последовательности полученного белка.

***Ключевые слова:*** *прокальцитонин, сепсис, масс-спектрометрия, диагностика, E. Coli.*

Прокальцитонин (ПКТ) является прогормоном кальцитонина, состоящим из 116 аминокислот. Данный белок выделяется С-клетками щитовидной железы, а также в паренхимальных клетках печени, почках, легких, адипоцитах, которые, в отличие от С-клеток, не имеют специфических ферментов для расщепления ПКТ, что приводит к повышению его концентрации в крови. При бактериальном сепсисе уровень ПКТ резко возрастает в течение 2-6 часов, что делает целесообразным его использование в качестве биологического маркера бактериальной инфекции [1].

Для проведения соответствующей диагностики используется метод иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием антител. Для данного анализа необходимо получить рекомбинантный ПКТ человека, пригодного для иммунизации животных с последующим получением антител.

**Экспериментальная часть**

Генетическая конструкция, несущая ген ПКТ была заказана в ООО «Евроген». Последовательность была оптимизирована и фланкирована сайтами рестрикции EcoRi (на 5´-конце) и BamHi (на 3´-конце). Результирующая последовательность, была клонирована в экспрессионный вектор pET302-NT/His. В результате моделирования ожидалось, что белок будет экспрессироваться в цитоплазме. Полученная плазмида pET302+PCT была использована для трансформации экспрессионного штамма клеток E.Coli BL21(DE3) Star методом электропорации. Положительный клон был отобран методом Colony PCR с использованием стандартных праймеров T7/T7 term

После экспрессии определялось в каком виде экспрессировался белок (в растворимой или нерастворимой форме). Отобранные образцы клеток в буфере подвергали обработке ультразвуком, центрифугировали и разделяли на растворимую и нерастворимую фракции. Каждую фракцию анализировали с помощью SDS-PAGE в геле 17% PAAG.

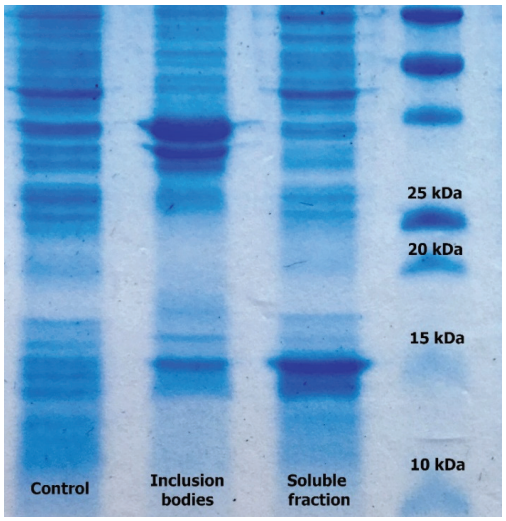



**Рис. 1.** Результат анализа с помощью SDS-PAGE

На рис. 1: в качестве контроля использовались неиндуцированные клетки, *inclusion bodies* – нерастворимая фракция, *soluble fraction*- растворимая фракция, четвертая дорожка- маркеры молекулярных масс.

На основе полученного результата можно сделать Вывод, что полученный белок экспрессируется в растворимом виде в цитоплазме и имеет размер около 14 кДа, что соответствует теоретически рассчитанному.

Для очистки целевого продукта ПКТ клетки штамма-продуцента ресуспендировали в буфере. К суспензии добавляли коктейль ингибиторов протеаз (Sigma). Клетки разрушали, обрабатывая суспензию в ультразвуковом дезинтеграторе MSE на ледяной бане. Полученный лизат центрифугировали и супернатант, содержащий целевой белок, фильтровали через шприцевой фильтр-насадку. Полученный фильтрат очищали методом металл-аффинной хроматографии с помощью колонки HisTrap TALON crude. В ходе элюции собирали фракции объемом 1 мл. Собранные фракции анализировали методом электрофореза в

полиакриламидном геле (окрашенном Кумасси G-250) по методу Лэммли. Распределение целевого белка по фракциям показано на рис. 2.

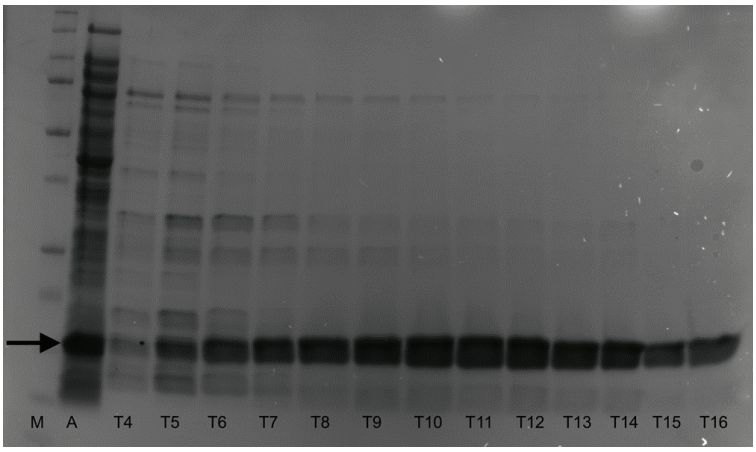



**Рис. 2.** Электрофореграмма фракций с ПКТ

На рис. 2: М – маркеры мол. масс Bio-Rad Dual Xtra; А – бактериальный лизат; Т4 – Т16 – фракции, содержащие целевой белок. Стрелкой отмечен бэнд ПКТ.

Однако данный анализ не подтверждает качественный состав белка. Для подтверждения последовательности была предложена масс-спектрометрическая проверка методом MALDI-MS. Способ идентификации – триптический гидролиз ПКТ и последующая проверка образовавшихся в ходе гидролиза пептидов. MALDI-MS проводилась в режиме RP 500-3500 Да. MALDI-MS гидролизата ПКТ представлен на рис. 3.

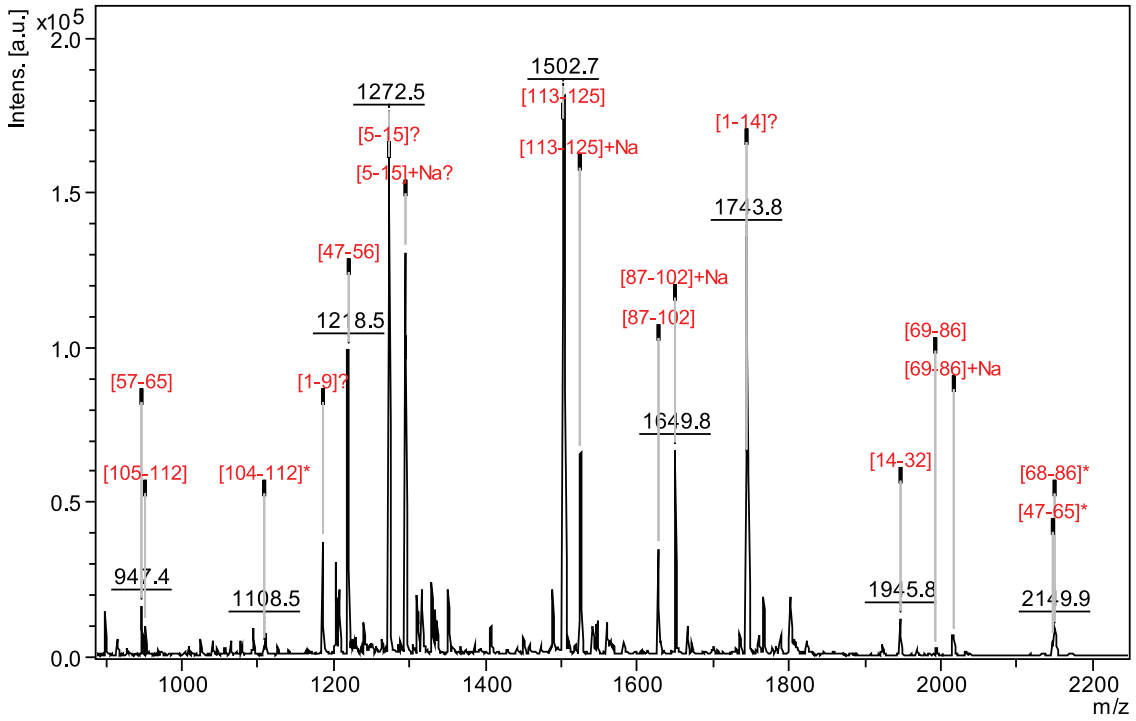



**Рис. 3.** MALDI-MS триптического гидролизата ПКТ

Красным указаны пептиды ПКТ; «*» отмечены пептиды с недоразрывами; «?» отмечены пептиды, не относящиеся к гидролизным, но идентифицированные по массам из исходной последовательности.

Идентификация обнаруженных пептидов производилась путем сравнения масс задетектированных ионов с массами, получаемыми по теоретическому гидролизу в программе «Bruker Sequence Editor».

Последовательность рекомбинантного ПКТ:

MHHHHHHVNA PFRSALESSP ADPATLSEDE ARLLLAALVQ NYVQMKASEL EQEQEREGSS LDSPRSKRCG NLSTCMLGTY TQDFNKFHTF PQTAIGVGAP GKKRDMSSDL ERDHRPHVSM PQNAN

Зеленым выделены пептиды, идентифицированные по трипсинолизу ПКТ, желтым – последовательность, идентифицированная с помощью поиска по массе программой «Mass Search». Помимо ионов триптических пептидов в спектре были обнаружены ионы, которые соответствуют фрагментам ПКТ. Их идентификация проводилась с помощью программы «Bruker Sequence Editor». Вместе данные пептиды составляют неопределяемый по трипсинолизу фрагмент. Таким образом, нетриптические пептиды перекрывают N-концевую область, содержащую His-tag и не идентифицированную по трипсинолизу. Перекрывание составляет 97%, последовательность подтверждена.

**Вывод(ы)**

Создан штамм-продуцент, экспрессирующий рекомбинантной прокальцитонин человека. Разработана методика анализа аминокислотной последовательности полученного белка методом MALDI-MS.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations / K.L. Becker [et al.] // Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 36. – P. 941-952.

**SUMMARY**

***PROCALCITONIN ISOLATION AND PURIFICATION FROM GENE MODIFIED E. COLI CELLS. APPLICATION OF MASS-SPECTROMETRY FOR QUALITATIVE ANALYSIS OF DESIRESD PRODUCT***

**Kukhareva A.P**, **4th year student**
**Ministry of Healthcare of the Russian Federation Research Institute of Influenza WHO National Influenza Centre of Russia**
**15/17, Prof. Popov street, Saint-Petersburg, 197376, Russian Federation**

Procedures have been developed for the isolation and purification of recombinant human procalcitonin from gene modified E. Coli cells and mass-spectrometry sequence analysis of produced protein.

***Key words:*** *procalcitonin, sepsis, mass-spectrometry, diagnostics, E. Coli.*

**REFERENCES**

1. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations / K.L. Becker [et al.] // Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 36. – P. 941-952.

## ФЕРМЕНТЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ – ИСТОЧНИК ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Лисун Е.А., магистр 1 года обучения**
Руководитель: Котова Н.В., канд. биол. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail***: katerina.lisun@gmail.com

Согласно требованиям законодательства Российской Федерации, все мясоперерабатывающие предприятия должны утилизировать отходы своей продукции. Выбрасывания отходов в окружающую среду или не правильно утилизированные отходы мясного производства загрязняют грунтовые и поверхностные воды, воздух, в результате чего снижается качество продукции и растет заболевание, как животных, так и населения. В данном обзоре рассматриваются компонентный состав поджелудочной железы крупного

рогатого скота, функции и работа ферментов протеаз, а также современные методы выделения и очистки ценных для фармацевтического производства ферментов протеаз из поджелудочной железы крупного рогатого скота (сорбционно-хроматографические и мембранные методы).

***Ключевые слова:*** *ферменты, протеазы, крупный рогатый скот, поджелудочная железа, сорбционно-хроматографические и мембранные методы.*

**В мясной промышленности в процессе переработки животноводческого сырья получается основная продукция (мясо и мясопродукты) и отходы (кровь, кость, субпродукты II категории, жир-сырец, рого-копытное сырье, шкуросырье, непищевое сырье, каныга), которые являются вторичным сырьем (ВС).**

Ежегодно в мясной отрасли России образуется около 1 млн. т вторичных ресурсов, из которых промышленно перерабатывается около 20 %.

После переработки крупного рогатого скота остаётся не менее ценное вторичное сырьё: поджелудочная железа, семенники и др. Данное сырьё богато полезными ферментами, которые можно при должной схеме выделения и очистки использовать в качестве лекарственных средств либо в дополнение их состава.

В поджелудочной железе обнаружены следующие белки: альбумины, глобулины и нуклеопротеиды. Благодаря большому содержанию в ней нуклеопротеидов, ее можно использовать как сырье для получения нуклеиновых кислот. В поджелудочной железе установлено присутствие аминокислот, пуриновых оснований, инозита, молочной кислоты, летучих жирных кислот, жиров, лецитина.

В поджелудочной железе содержится 17% жира. Поэтому при переработке железы необходимо тщательно отделять жир от ткани железы, а затем еще обезжирить получаемые сухие ферментные порошки. В противном случае эти порошки нельзя долго хранить в связи с их быстрой порчей.

В поджелудочной железе обнаружены минеральные соли кальция, магния, железа, марганца и др., а также цинк, который входит в состав инсулина.

Поджелудочный сок представляет собой слабощелочную жидкость (pH 7,3 – 8,7). В нём содержатся белки и минеральные соли. Щелочность обусловлена щелочными солями, среди которых преобладает бикарбонат натрия. В белковой части поджелудочного сока обнаружены ферменты, действующие на белки, жиры и углеводы.

Ферментами поджелудочного сока, ускоряющими гидролиз белков и продуктов их распада, являются трипсин, карбоксиполилептидаза, протаминаза; ускоряющими гидролиз жиров – липаза и углеводов – амилаза.

Наиболее важным ферментом, действующим на белки, является трипсин. Трипсин в поджелудочной железе вырабатывается в неактивном состоянии в форме трипсиногена.

Среди ферментов поджелудочной железы преобладают протеолитические ферменты (пепсин, гастриксин, химозин, трипсин, химотрипсин, эластаза).

Протеазы, протеиназы, протеолитические ферменты – ферменты из класса гидролаз, которые расщепляют пептидную связь между аминокислотами в белках.

Протеазы разделяют на шесть групп по строению активного центра фермента: сериновые, треониновые, цистеиновые, аспартатные, металлопротеазы и глутаминовые.

Ферменты протеазы в настоящее время активно используются для создания лекарственных средств. Необходимо добиться ещё более простого и дешёвого способа выделения данных ферментов из поджелудочной железы крупного рогатого скота. Для этого пилотной версией проекта будет являться выделение и очистка ферментов протеаз из поджелудочной железы Северных оленей, оставшейся после переработки основного животного сырья.

Современными и наиболее эффективными методами выделения и очистки белковых веществ являются сорбционно-хроматографические и мембранные методы.

Хроматография основана на распределении веществ между двумя фазами – неподвижной (твёрдая фаза или жидкость, связанная на инертном носителе) и подвижной (газовая или жидкая фаза, элюент).

В зависимости от природы процесса, обусловливающего распределение сорбатов между подвижной и неподвижной фазами:

• Адсорбционная хроматография – разделение за счёт адсорбции основано на различии адсорбируемости компонентов смеси на данном адсорбенте;

• Распределительная хроматография – разделение основано на различии в растворимости сорбатов в подвижной и неподвижной фазах или на различии в стабильности образующихся комплексов;

• Ионообменная хроматография – разделение основано на различии констант ионообменного равновесия;

• Осадочная хроматография – разделение основано на различной растворимости осадков в подвижной фазе;

• Аффинная хроматография – основана на биоспецифическом взаимодействии компонентов с аффинным лигандом;

• Эксклюзионная хроматография – разделение основано на различии и проницаемости молекул разделяемых веществ в неподвижную фазу. Компоненты элюируются в порядке уменьшения их молекулярной массы.

К мембранным методам разделения относятся: диализ и электродиализ, обратный осмос, микрофильтрация и ультрафильтрация. В основе этих методов лежит явление осмоса – диффузии растворённых веществ через полупроницаемую перегородку, представляющую собой мембрану с большим количеством мелких отверстий – пор, диаметр которых не превышает 0,5 мкм.

Под мембраной обычно принято понимать высокопористую или беспористую плоскую или трубчатую перегородку, оформленную из полимерных или неорганических материалов и способную эффективно разделять частицы различных видов (ионы, молекулы, макромолекулы и коллоидные частицы), находящиеся в смеси или растворе. Использование мембран позволяет создавать экономически высокоэффективные и малоотходные технологии.

## Выводы

Переработка отходов мясной промышленности, использование животного сырья в целях создания лекарственных средств в настоящее время очень актуально. Мясное производство развивается всё больше и больше, масштабы растут, отходов, богатых ценными ферментами становится больше, соответственно, производителям требуются методы, которые позволят сэкономить на переработке отходов, а также привнести полезность в создание лекарственных средств, перейти в концепции «Cradle to cradle».

Основываясь на данных проблемах, в настоящее время необходимо изучить более подробно состав поджелудочной железы крупного рогатого скота, а также методы выделения и очитки из неё полезных для фармацевтических производств ферментов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Москвин, Л.Н. Классификация методов разделения. Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2017.

2. Гончаров, В.Д. Мясомолочная промышленность России: проблемы развития [Текст] // Экономика сельскохозяйственных и перерабатывающих предприятий. – 2013. – № 9. – С. 25-27.

3. Файвишевский, М.Л. Отходы – в доходы [Текст] // Агробизнес – Россия. – 2013. – № 4. – С. 33-35.

4. Zoltán A. Tökés, Wang Chee Woon and Susan M. Chambers. Digestive enzymes secreted by the carnivorous plant Nepenthes macferlanei L. Planta, 1974. – Vol. 119. – N 1. – pp. 39-46.

## SUMMARY

### *ENZYMES OF THE PANCREAS – A SOURCE OF MEDICINES*

**Lisun E.A., 1st year master student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

According to the requirements of the legislation of the Russian Federation, all meat-processing enterprises must utilize the waste products of their products. Disposal of waste in the environment or improperly disposed waste of meat production pollutes ground and surface water, air, resulting in reduced quality of products and disease, both animals and the population. In this review, the component composition of the pancreas of cattle,

the functions and work of protease enzymes, as well as modern methods for isolating and purifying valuable enzymes for pharmaceutical production, in particular proteases, from the pancreas of bovine animals (sorption chromatography and membrane methods).

***Key words:*** enzymes, proteases, cattle, pancreas, sorption chromatography and membrane methods.

**REFERENCES**

1. Moskvin L.N. Klassifikatsija metodov razdelenija. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta, 2017.

2. Goncharov V.D. Mjasomolochnaja promishlennost' Rossii: problemi razvitija [Text] // Economica sel'skohozjajstvennih I pererabativajuschih predprijatij. – 2013. – №9. – S. 25-27.

3. Fajvishevskij Othodi M.L. – v dohodi [Text] // Agrobiznes – Rossija. – 2013. – №4. – S. 33-35.

4. Zoltán A. Tökés, Wang Chee Woon and Susan M. Chambers. Digestive enzymes secreted by the carnivorous plant Nepenthes macferlanei L. Planta, 1974, Volume 119, Number 1, 39-46.

## БИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ШТАММА *STREPTOMYCES IMBRICATUS* ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БИОПРЕПАРАТА ДЛЯ ЗАЩИТЫ РАСТЕНИЙ

**Лукашевич Е.О.*, магистр 2 года обучения**
Руководители: **Яковлева Е.П.***, д.б.н., проф.;
**Бойкова И.В.****, к.б.н., в.н.с.
* Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
**ФГБНУ «ВИЗР»,196608, Санкт-Петербург, г. Пушкин, ш. Подбельского, д. 3, Российская Федерация

***E-mail:*** Ekaterina.Lukashevich@pharminnotech.com

Изучено действие имбрицина на фитопатогенные микроорганизмы – возбудители болезней растений.

***Ключевые слова:*** *имбрицин, антибиотик, стрептомицеты, фитопатогенные грибы.*

Антибиотики – большой класс природных соединений обладающих высокой биологической активностью и специфичностью действия. Антибиотики широко используются не только в медицине и ветеринарии как химиотерапевтические средства, но и в других областях практической деятельности человека – в растениеводстве для борьбы с фитопатогенными организмами, наносящими большой вред сельскому хозяйству [1].

Особую группу составляют противогрибковые макролидные неполиеновые антибиотики природного происхождения, к которым, в частности, относится антибиотик немедицинского назначения имбрицин, продуцент которого – *S. imbricatus* ЛИА 0112/90.

В литературе встречаются отдельные сведения об использовании имбрицина для борьбы с вилтом хлопчатника и некоторыми другими заболеваниями [2]. Также было показано, что имбрицин и его соли проявляли рострегулирующее действие на культурах клеток высших растений. Однако систематических исследований эффективности имбрицина против фитопатогенных микроорганизмов не проводили.

Целью данной работы является обоснование использования антибиотика имбрицина для защиты растений от болезней.

### Экспериментальная часть

Объект данного исследования – антибиотик немедицинского назначения имбрицин.

На первом этапе работы провели оценку фунгицидной активности данного антибиотика. В качестве тест-культур использовали фитопатогенные грибы *Rhizoctonia solani, Sphaeropsis malorum, Fusarium oxysporum* и другие. Оценивали эффективность культуральной жидкости *S. imbricatus* ЛИА 0112/90 – продуцента антибиотика. Эксперимент проводили методом лунок, диаметр лунки составлял 9 мм. Результаты приведены в таблице 1.

**Таблица 1**

**АНТАГОНИСТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КУЛЬТУРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ *S. IMBRICATUS* ЛИА 0112/90**

| № | Тест-культура | Средние значения зон лизиса грибов, мм |
|---|---|---|
| 1 | Rhizoctonia solani | 20 |
| 2 | Sphaeropsis malorum №14 | 23,7 |
| 3 | Fusarium oxysporum 11Д | 20 |
| 4 | Fusarium sambucinum 9Д № 31 | 17,7 |
| 5 | Fusarium sporotrichiella 64709 №33 | 22,7 |
| 6 | Colletotrichum lagenarium | 38,5 |

Приведенные в таблице данные свидетельствуют о том, что имбрицин проявляет высокую антагонистическую активность против испытанных фитопатогенных грибов.

На следующем этапе работы проводили выделение имбрицина из культуральной жидкости методом экстракции из мицелиальной массы изопропиловым и этиловым спиртом. Компонентный состав полученных экстрактов сравнивали методом тонкослойной хроматографии. В результате обнаружено, что активный комплекс изопропанольного экстракта содержит четыре компонента, а этанольного экстракта три компонента. Последующие опыты проводили с сухими экстрактами.

Следующим этапом работы было выявление минимальной действующей концентрации сухих экстрактов в отношении фитопатогенных грибов. Эксперимент проводили методом лунок, диаметр лунки составлял 9 мм. Полученные данные для антагонистической активности изопропанольного экстракта приведены в таблице 2.

**Таблица 2**

**АНТАГОНИСТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ИЗОПРОПАНОЛЬНОГО ЭКСТРАКТА МИЦЕЛИАЛЬНОЙ МАССЫ *S. IMBRICATUS* ЛИА 0112/90**

| № | Тест-культура | Средние значения зон лизиса грибов, мм | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 10 мг/мл | 5 мг/мл | 1 мг/мл | 0,5 мг/мл |
| 1 | Rhizoctonia solani | 26,5 | 21 | 14,5 | 0 |
| 2 | Alternaria alternata №1 | 26 | 18 | 13 | 0 |
| 3 | Fusarium graminearum | 17,5 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | Fusarium sporotrichiella 64709 №33 | 31 | 27,5 | 23,5 | 12 |
| 5 | Sphaeropsis malorum №14 | 31,5 | 22 | 15,5 | 0 |

Из приведенных данных видно, что изопропанольный экстракт проявляет активность против фитопатогенных грибов в концентрациях 1-10 мг/мл, а против *F. sporotrichiella* в концентрации 0,5 мг/мл. Антагонистическая активность этанольного экстракта в отношении этих же тест-грибов была на 15-20 % ниже.

Следующей задачей исследования было выявление фиторегуляторной активности выделенных экстрактов имбрицина. Опыт проводили на овощных культурах: огурец, томат, редис, тыква, перец, кабачок. Семена обрабатывали растворами имбрицина в концентрации 1000 мг/мл, 500 мг/мл, 100 мг/мл, 50 мг/мл, 10 мг/мл. Определяли энергию прорастания семян исследуемых культур. Опыт проводили в четырех повторностях. На огурце опыт проводили от обработки семян до стадии урожая. В таблице 3 приведены значения энергии прорастания для семян огурца.

**Таблица 3**

**ЭНЕРГИЯ ПРОРАСТАНИЯ СЕМЯН ОГУРЦА, ОБРАБОТАННЫХ ИЗОПРОПАНОЛЬНЫМ ЭКСТРАКТОМ ИМБРИЦИНА**

| Повторность | Средние значения длин проростков, мм | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1000 мг/мл | 500 мг/мл | 100 мг/мл | 50 мг/мл | 10 мг/мл | контроль |
| 1 | 15,6 | 10 | 16,82 | 37,5 | 31,6 | 25 |
| 2 | 20,5 | 9 | 5,3 | 10 | 33,9 | 20,7 |
| 3 | 21,3 | 19 | 24,8 | 27,8 | 43,3 | 24,6 |
| 4 | 4,6 | 13,4 | 25 | 14,5 | 32 | 21,5 |
| Среднее значение | 15,5 | 12,85 | 22,98 | 22,45 | 35,2 | 22,95 |

Данные, приведенные в таблице, свидетельствуют о стимулирующей активности имбрицина в концентрации 10 мг/мл на растения огурца.

Опыт продолжали до стадии урожая, регулярно определяя показатели роста и развития растения: ассимиляционную поверхность листьев, высоту растения, количество листьев, количество завязей, количество плодов. Сравнительная оценка ростстимурирующих свойств изопропанольного и этанольного экстрактов имбрицина показала следующее: изопропанольный экстракт, в отличии от этанольного, проявляет высокую фиторегуляторную активность в отношении растения огурца. Возможно это связано с присутствием компонента, который содержится только в изопропанольном экстракте имбрицина.

**Выводы**

1. Показана высокая антагонистическая активность культуральной жидкости имбрицина в отношении широкого спектра фитопатогенных грибов;

2. Проведена сравнительная оценка двух методов выделения активного комплекса имбрицина изопропанолом и этанолом;

3. Методом тонкослойной хроматографии изучен компонентный состав этанольного и изопропанольного экстрактов;

4. Установлено что оба экстракта обладают высокой антагонистической активностью в отношении широкого спектра фитопатогенных грибов, вызывающих опасные заболевания сельскохозяйственных растений;

5. Показано, что изопропанольный экстракт обладает высокой фиторегуляторной активностью в отношении растения огурца.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Белахова, В.В. Противогрибковый антибиотик немедицинского назначения имбрицин: получение, физико-химические свойства, структурные особенности и применение в промышленности и сельском хозяйстве (обзор) / В.В. Белахова, Е.П. Яковлева, В.А. Колодязная, И.В. Бойкова // Экологическая химия. – 2017. – №5. – С. 233–248.

2. Мамедова, Р.С. Актиномицеты-антагонисты и их действие на возбудителя вертициллезного вилта и хлопчатник, Ташкент. – 2000.

3. Atta, Houssam M., Production, Purification, Physico-Chemical Characteristics and Biological Activities of Antifungal Antibiotic Produced by Streptomyces antibioticus, American-Eurasian Journal of Scientific Research, 2010.

**SUMMARY**

***THE BIOLOGICAL SUBSTANTIATION OF APPLYING THE STREPTOMYCES IMBRICATUS STAMP FOR OBTAINING BIOPREPARATE FOR PROTECTION OF PLANTS***

**Lukashevich E.O., 2nd year master student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The effect of imbricin on phytopathogenic microorganisms – causative agents of plant diseases – has been studied.

***Key words:*** imbricin, antibiotic, streptomycetes, phytopathogenic fungi.

**REFERENCES**

1. Antifungal antibiotic of non-medical imbricin: preparation, physico-chemical properties, structural features and application in industry and agriculture (review) / V.V. Belakhova, E.P. Yakovleva, V.A. Kolodyaznaya, I.V. Boikova // Ecological Chemistry. – 2017. – №5. – P. 233-248.

2. Mamedova R.S., Actinomyces like a antagonist, and their activity on pathogen of verticillated wilt and cotton-plant, Tashkent, 2000.

3. Atta, Houssam M., Production, Purification, Physico-Chemical Characteristics and Biological Activities of Antifungal Antibiotic Produced by Streptomyces antibioticus, American-Eurasian Journal of Scientific Research, 2010.

## ГИДРОЛИТИЧЕСКИЕ ФЕРМЕНТЫ В СОСТАВЕ НАТИВНОГО РАСТВОРА *MEDUSOMYCES GISEVII LINDAU*

**Лунева Н.М., магистр 2 года обучения**
Руководитель: **Глазова Н.В.**[1], к.х.н., **Серкова А.Н.** [2] , к.ф.н.
[1]Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
Санкт-Петербург, 197376, ул. Профессора Попова, 14, Российская федерация
[2]ЗАО «Фарм-Холдинг» ГК Герофарм, 198515, ул. Связи, д.34 лит.а,
Санкт-Петербург, пос. Стрельна, Российская федерация

***E-mail:*** nataliya.luneva@pharminnotech.com

Чайный гриб (*Medusomyces Gisevii Lindau*) представляет собой симбиоз микроорганизмов, который широко применяется в различных сферах промышленности. Известно, что симбиоз является продуцентом различных гидролитических ферментов. В статье рассмотрено изучение ферментного состава нативного раствора, которое проводили с применением ингибиторов протеаз, чтобы исключить возможность расщепления пептидных связей иных ферментов смеси.

***Ключевые слова:*** *чайный гриб, нативный раствор, протеаза, ингибиторы.*

### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Чайный гриб (*Medusomyces Gisevii Lindau)* представляет собой симбиоз микроорганизмов: уксуснокислых бактерий и дрожжей [1]. Объект исследования – нативный раствор чайного гриба, который получили после фильтрации культуральной жидкости с помощью фильтра обеззоленного «Красная лента» диаметром 7.0 см. Наработку культуральной жидкости проводили на полусинтетической питательной среде: 1 литр воды, 20 грамм зеленого чая, 20 грамм глюкозы. Культивирование проводили при температуре 27-32°С, при влажности 75%, в течение 5 суток, в защищенном от солнечных лучей месте.

Для определения протеолитической активности использовали модифицированный метод Ансона [2]. Ранее общий белок определяли методом Лоури [3], однако было показано, что этот метод дает недостоверные результаты, так как в растворе белок связан с пигментом, сильно усиливающим окраску. По этой причине в данном исследовании использовали метод Бредфорда [4].

Использовали ингибиторы различной природы: синтетические и природные. В качестве источника природных ингибиторов кислых протеаз использовали экстракт из клубней и кожуры картофеля [6], в качестве синтетического ингибитора применяли PMSF (фенилметилсульфонилфторид, который обладает специфическим действием на сериновые протеазы). Ингибитор протеаз из клубней картофеля получали путем экстрагирования из мелко порубленной кожуры и клубня трис-буфером при pH 4,0, в течение 1 часа [5].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В предыдущих публикациях отмечено [4], что в полученном нативном растворе присутствуют протеазы. Согласно литературным данным [1], в состав нативного раствора чайного гриба входят и некоторые иные гидролитические ферменты (амилазы, липазы). Предположили, что они могут быть подвержены ингибированию протеазой путем расщепления пептидных связей. Чтобы определить иные ферменты в составе нативного раствора чайного гриба проводили исследования влияния ингибиторов кислых протеаз как при их добавлении в начале процесса культивирования чайного гриба, так и при их добавлении в его нативный раствор. Результаты исследований приведены на рисунках 1 и 2, в виде зависимости А/Б = f(t), где А = Ai/Ci; Б = Аисх/Сисх; t – время культивирования, сутки. $C_i$ – концентрация общего белка во фракции, мг/мл; $C_{исх}$ – концентрация общего белка в исходной пробе, мг/мл, $A_i$ – активность фермента во фракции, ЕД/мл; $A_{исх}$ – активность фермента в исходной пробе, ЕД/мл.

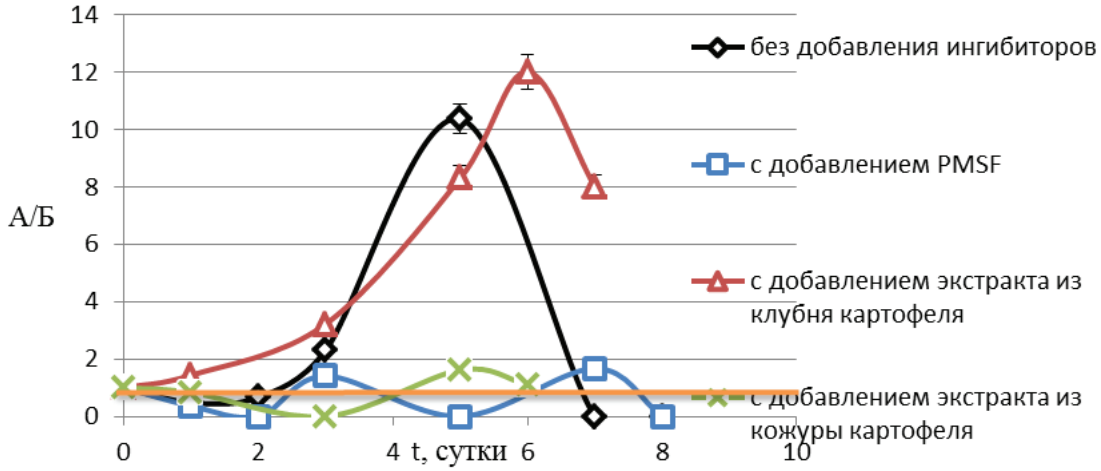



**Рис. 1.** Зависимость относительной удельной активности кислой протеазы (А/Б) в нативном растворе чайного гриба от времени культивирования и присутствия ингибиторов протеаз различной природы

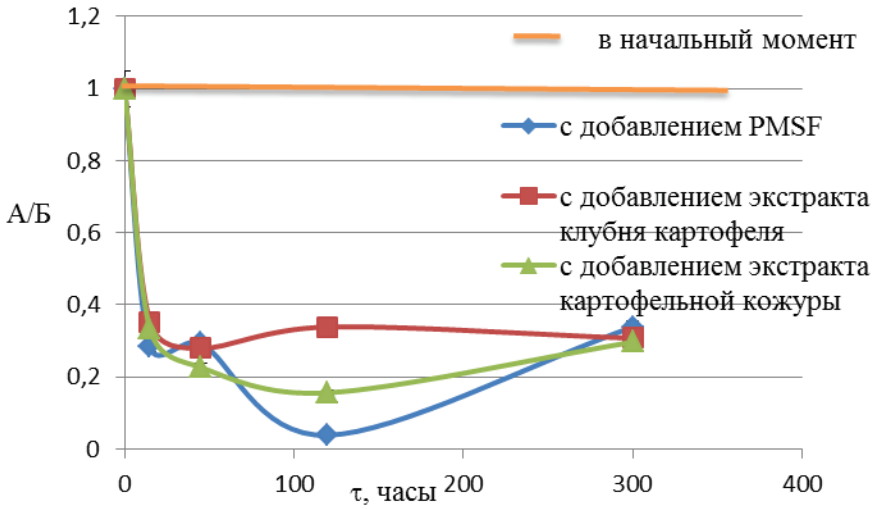



**Рис. 2.** Изменение относительной удельной активности (А/Б) во времени в нативном растворе чайного гриба после добавления ингибиторов протеаз различной природы

Как видно из данных, представленных на рисунке 1, подобранные ингибиторы оказывают видимое влияние на синтез протеаз в процессе культивирования чайного гриба: и синтетический ингибитор (PMSF) и природный ингибитор, содержащийся в кожуре картофеля, позволяют значительно уменьшить накопление активных протеаз в процессе культивирования чайного гриба. Однако было отмечено, что экстракт из клубня картофеля может способствовать синтезу протеаз.

Согласно данным, представленным на рисунке 2, при добавлении ингибиторов в нативный раствор удельная активность кислой протеазы резко снизилась в сравнении с исходной, значит, исследуемые ингибиторы взаимодействуют с протеазами нативного раствора.

После успешного ингибирования протеаз в нативном растворе чайного гриба проводили исследование на наличие активности липолитических и амилолитических ферментов. Однако предположение, основанное на литературных данных, о наличии других гидролитических ферментов, кроме протеаз, в нативном растворе подтверждено не было.

## Выводы

Изучено влияние ингибиторов различной природы на кислую протеазу из нативного раствора чайного гриба: синтетический ингибитор (PMSF) и ингибитор, содержащийся в кожуре картофеля, снижают накопление активных протеаз, экстракт из клубня картофеля может способствовать синтезу протеаз. Однако после снижения активности кислой протеазы не были подтверждены литературные данные о наличии других гидролитических ферментов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Даниелян, Л.Т. Чайный гриб (*Kombucha*) и его биологические особенности / Л.Т. Даниелян. – М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2005. – 176 с. [Электронный ресурс]. Систем. требования: Adobe Reader. – URL: http://www.skif.biz/files/b32901.pdf (дата обращения: 09.01.2018).

2. Биссвангер, Х. Практическая энзимология / Х. Биссвангер. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. – 2011. – 328 с.

3. Лунева, Н. М. Увеличение выхода активных протеолитических ферментов, синтезируемых чайным грибом (Medusomyces Gisevi Lindau), подбором состава питательной среды / Н.М. Лунева, А.Н. Серкова, Н.В. Глазова // Сборник VII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 24-25 апреля 2017 г. – СПб: Изд-во СПХФА. – 2017. – 361-363 с.

4. Государственная фармакопея Российской Федерации, XIII издание, часть 1. – Изд-во: Научный центр экспертизы средств медицинского применения,2014

5. Habib, H. Plant protease inhibitors: a defense strategy in plants / H. Huma, M.F. Khalid // Biotechnology and Molecular Biology Review. – 2007.

6. Валуева, Т.А. Ингибитор химотрипсина и трипсина из клубней картофеля / Т.А. Валуева, Е.Л. Гвоздева, Н.Г. Герасимова, И.А. Парфёнов, Т.А. Ревина // Прикладная биохимия и микробиология. М. – 2011. – Том 47, № 3

## SUMMARY

### *THE INHIBITION OF PROTEOLYTIC ENZYMES IN THE BATIVE SOLUTION OF MEDUSOMYCES GISEVI LINDAU*

**Luneva N.M., 2nd year master student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Kombucha (*Medusomyces Gisevi Lindau*) is a symbiosis of microorganisms widely applied in various industrial spheres. It is known that this symbiosis may produce various hydrolytical enzymes. The investigation of the enzymatic composition of Kombucha's native solution with the use of protease inhibitors is discussed in the article.

***Key words:*** kombucha, chaynyy grib, native solution, proteases, inhibitors.

**REFERENCES**

1. Daniyelyan, L.T. Chaynyy grib (Kombucha) i yego biologicheskiye ossobennosti /L.T. Daniyelyan. – M.: OAO Izd-vo "Meditsina", 2005. – 176 s. [Elektronnyy resurs]. Sistem. trebovaniya: Adobe Reader. – URL: http://www.skif.biz/files/b32901.pdf (data obrasheniya: 09.01.2018).
2. Bissvanger, H. Practicheskaya enzymologia / H. Bissvanger. – M.: BINOM. Laboratoria znaniy, 2011. – 328 p.
3. Luneva, N. M. Uvelicheniye vihoda activnih proteoliticheskih fermentov, sinteziruyemyh chyainym gribom (Medusomyces Gisevi Lindau), podborom sostava pitatel'noy sredy / N.M. Luneva, A.N. Serkova, N. V. Glazova // Sbornik VII Vserossiyskoy nauchnoy konferentsii studentov I aspirantov s mezhduarodnim uchastiyem «Molodaya farmatsiya – potentsial budushchego», Sankt-Peterburg, 24-25 aprelya 2017 г. – SPb: Izd-vo SPHFA. – 2017. – 361-363 p.
4. State pharmacopoeia of Russian Federation, XIII ed., part 1. – Izd-vo: Nauchnyy tsentr ekspetizy sredstv meditsinskogo primeneniya. – 2014.
5. Habib, H. Plant protease inhibitors: a defense strategy in plants / H. Huma, M.F. Khalid // Biotechnology and Molecular Biology Review. – 2007.
6. Valuyeva, T.A. Ingibitor khimotripsina i tripsina iz klubney kartofelya / T.A. Valuyeava, E.L. Gvozdeva, N.Г. Geracimova, I.A. Parfyonov, T.A. Revina // Prikladnaya biokhimiya i microbiologiya. M. – 2011. – T. 47. – № 3.

## ПОДДЕРЖИВАЮЩИЙ ОТБОР И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ШТАММА *STREPTOMYCES AURANTIACUS* 775 – ПРОДУЦЕНТА БАВ

**Матвеева Л.Р., студ. 4 курса**
Руководители: **Гурина С.В.,** докт. биол. наук, доцент кафедры микробиологии
**Бойкова И.В.**, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической защиты растений ВИЗР, д.б.н.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** lidija.matveeva@pharminnotech.com

Проведен поддерживающий отбор *Streptomyces aurantiacus* штамм 775 с целью выделения наиболее активных вариантов, обладающих фунгицидным действием в отношении фитопатогенных грибов.

***Ключевые слова:*** *поддерживающий отбор, стрептомицеты, биопрепараты, фунгицидная активность.*

Высшие актинобактерии (актиномицеты) рода *Streptomyces* являются обитателями почвенных экосистем и активными антагонистами в отношении многих микроорганизмов. В результате длительной селекции природных штаммов стрептомицетов и других актиномицетов были получены продуценты многих антибиотиков, применяемых в медицине. Кроме того, стрептомицеты – перспективные микробные объекты для получения живых биопрепаратов и экстрактов, обладающих антагонистической активностью по отношению к фитопатогенным микроорганизмам. Они обладают мощным ферментативным аппаратом, позволяющим на его основе разрабатывать необходимые эффективные биопрепараты для борьбы с фитопатогенами.

Живые микроорганизмы в составе биопрепаратов подвержены спонтанной изменчивости, поэтому необходим регулярный поддерживающий отбор для сохранения их антагонистической активности. Селекционные штаммы обычно однородны и представлены колониями одного морфологического типа, который составляет 95-99% микробной популяции. Как правило, именно этот тип и обладает наибольшей антагонистической активностью. При многократных пересевах процент малоактивных вариантов в высокоактивном штамме может значительно вырасти.

Малоактивные варианты лучше будут приспособлены для жизни в изолированных условиях, когда не требуется синтезировать биологически активные вещества. Поддерживающий отбор позволяет сохранить генетическую однородность культуры и её антагонистическую активность.

**Экспериментальная часть**

Объектом поддерживающего отбора был штамм *Streptomyces aurantiacus* 775, обладающий фунгицидной активностью.

Для выявления вариантов колоний штамма 775 с высокой фунгицидной активностью делали рассев культуры, выращивали в течение 96 часов на питательной среде 19/6 (крахмал – 10 г/л. $CaCo_3$ – 3г/л, кукурузный экстракт – 10,4г/л, $(NH_4)_2SO_4$ – 3г/л, NaCl – 3г/л, агар-агар – 20г/л, вода – 1 л). Полученные варианты колоний (50 колоний) пересевали в пробирки на плотную среду и затем проводили глубинное культивирование отобранных образцов в колбах Эрленмейера емкостью 750 мл на круговой качалке (220 об/мин) при температуре 28°С в течение 4 суток. Для получения экстракта мицелия его обрабатывали этанолом в течение 30 минут при постоянном перемешивании. Экстракт упаривали и высушивали.

Определяли фунгицидную активность культуральной жидкости и экстрактов в отношении фитопатогенных грибов *Fusarium solani, Fusarium sporotrichioides, Alternaria alternata, Sphaeropsis malorum, Cochliobolus sativus*. В среде Чапека на чашке Петри, засеянной одним из видов фитопатогенных грибов, вырезали круглые лунки диаметром 8 мм, вносили в них по 0,05 мл культуральной жидкости, инкубировали посевы и проводили замеры диаметра зоны задержки роста гриба. Было выделено два наиболее активных штамма.

После нескольких пересевов был проверен экстракт штамма 775 в концентрации 0,5% и 0,25% (табл. 1).

**Таблица 1**

**ФУНГИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ КУЛЬТУРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ И ЭКСТРАКТОВ В КОНЦЕНТРАЦИИ 0.5 И 0.25 *STREPTOMYCES AURANTIACUS* ШТАММ 775**

| Название гриба | Диаметр задержки роста гриба, мм | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Культуральная жидкость | | Экстракт 0,5% | | Экстракт 0,25% | |
| **Fusarium solani** | 20 | - | - | - | 23 | - |
| **Fusarium sporotrichioides** | 27 | 25 | 25 | 23 | 27 | 27 |
| **Alternaria alternata** | 40 | 35 | 30 | 35 | 27 | 23 |
| **Sphaeropsis malorum** | 25 | 25 | 25 | 23 | 23 | 25 |
| **Cochliobolus sativus** | | | 40 | 43 | 45 | 47 |

Активность культуральной жидкости штамма 775 в отношении *Cochliobolus sativus* проверена не была, но экстракт активно подавляет рост гриба. Установлено, что культуральная жидкость и экстракт в концентрации 0,25% подавляют рост гриба *Fusarium solani*, проявляющего устойчивость к противогрибковым препаратам. Экстракты в концентрации 0,5 и 0,25 проявляют аналогичное действие.

**Таблица 2**

**АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ КУЛЬТУРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ *STREPTOMYCES AURANTIACUS* ШТАММ 775**

| Название бактерии | Диаметр задержки роста бактерии, мм | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Staphylococcu aureus** | 20 | 21 | 23 | 23 |
| **Escherichia coli** | - | - | - | - |

С использованием метода лунок была проверена бактерицидная активность культуральной жидкости штамма 775 в отношении *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* (Табл.2). Выявлены варианты штамма *Streptomyces aurantiacus* 775, проявившие свою антагонистическую активность в отношении *Staphylococcus aureus,* но не активные в отношении *Escherichia coli.*

**Выводы:** Проведен поддерживающий отбор *Streptomyces aurantiacus* шт. 775 по показателям его антагонистической активности. Выделены варианты с высокой фунгицидной активностью и выявлено антагонистическое действие в отношении бактерии *Staphylococcus aureus* .

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Захаренко, В.А. Производство, рынок и использование пестицидов (по материалам 6 международной конференции «Пестициды 2015», г. Москва / В.А. Захаренко // Агрохимия. – 2016. – №3. – С. 91-93.
2. Захаренко, В.А. Биопестициды и средства защиты растений с небиоцидной активностью в интегрированном управлении фитосанитарным состоянием зерновых агроэкосистем / В.А. Захаренко // Агрохимия. – 2015. – № 6. – С. 64-76.
3. Михайликова, В.В. Использование средств защиты растений в Российской Федерации/ В.В. Михайликова, Н.С. Стребкова // Агрохимия. – 2015. – № 12. – С. 56-59.
4. Бойкова, И.В. Вторичные метаболиты актиномицетов – основа для создания новых инсектицидных биопрепаратов/ И. В. Бойкова // Вестник защиты растений. – 2016. – № 3. – С. 30-31.
5. Новикова, И.И. Биологическое разнообразие микроорганизмов – основа для создания новых полифункциональных биопрепаратов для фитосанитарной оптимизации агроэкосистем/ И.И. Новикова // Вестник защиты растений. – 2016. – № 3. – С. 120-121.

**SUMMARY**

***SUPPORTING SELECTION AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF THE STRAIN STREPTOMYCES AURANTIACUS – PRODUCER OF BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCES***

**Matveeva L.R., 4th year student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popova St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Supporting selection of Streptomyces aurantiacus strain 775 was carried out in order to isolate the most active variants with fungicidal action against phytopathogenic fungi.

***Key words:*** supporting selection, streptomycetes, biological preparations, fungicidal activity.

**REFERENCES**

1. Zakharenko, V.A. Production, market and use of pesticides (based on the materials of the 6th International Conference “Pesticides 2015”, Moscow / V.A. Zakharenko // Agrochemistry. – 2016. – No. 3. – P. 91-93
2. Zakharenko, V.A. Biopesticides and plant protection products with non-biocidal activity in integrated management of the phytosanitary state of cereal agroecosystems / V.A. Zakharenko // Agrochemistry. – 2015. – №6. – P. 64-76.
3. Mikhaylikova, V.V. Use of protective equipment plants in the Russian Federation / V.V. Mikhaylikova, N.S. Strebkova // Agrochemistry – 2015. – №12. – P. 56-59.
4. Boykova, I.V. Secondary metabolites actinomycetes – the basis for the creation of new insecticidal biopreparations / I.V. Boykova // Bulletin of Plant Protection – 2016. – №3. – P. 30-31.
5. Novikova, I.I. Biological diversity of microorganisms – the basis for the creation of new polyfunctional biopreparations for phytosanitary optimization of agroecosystems / I.I. Novikova // Bulletin of Plant Protection – 2016. – №3. – P. 120-121.

## СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ГИАЛУРОНИДАЗ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ СЫРЬЯ

**Мельникова Я.В., асп. 3 года обучения**
Руководитель: **Глазова Н.В.**, к.х.н., доцент каф. биотехнологии
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail:*** yana.meknikova@pharminnotech.com

Проведен анализ литературы и систематизированы данные по таким свойствам гиалуронидазы, как молекулярная масса и оптимум действия ферментативной активности, представленные различными ис-

следователями с момента открытия фермента. Представлена сводная таблица свойств гиалуронидаз из различных источников сырья.

***Ключевые слова:*** *гиалуронидаза, различные источники сырья, молекулярная масса, оптимум гиалуронидазной активности.*

В 1971 году Карл Майер опубликовал работу, в которой представил 3 группы гиалуронидаз [1] на основе анализа, который был доступен в то время. С появлением новых данных на сегодняшний день мы можем оценить, насколько точна была система Карла Майера, так как она не требует введения никаких изменений.

В соответствии с классификацией по механизму действия выделяют 3 группы гиалуронидаз: тестикулярные гиалуронидазы или эндо-β-N-ацетилгексозаминидазы – гидролазы (1), эндо – β – глюкоронидазы (2) и эндо-β-N-ацетилгексоаминидазы – лиазы, элиминазы (3).

Ферменты 1 группы гидролизуют субстрат гиалуроновую кислоту по β (1→4) гликозидным связям до тетрасахаридов, катализируют реакции трансгликозилирования. К данной группе относят гиалуронидазы, выделенные из спермы и семенников (барана, быка), сыворотки крови (мышей, собаки, человека и др.), яда (пчелы, змеи).

Ферменты 2 группы расщепляют β (1→3) связи в гиалуроновой кислоте, в результате образуются тетрасахариды с глюкуроновой кислотой в конце цепи. К данной группе относят гиалуронидазы, выделенные из слюны пиявок, гельминтов.

Ферменты 3 группы разрушают β (1→4) связи в гиалуроновой кислоте, расщепляют связи кислород–агликон в кислых полисахаридах с образованием остатков ненасыщенных гексуроновых кнслот (ненасыщенных связей). К данной группе относят бактериальные гиалуронидазы.

В таблице представлены свойства гиалуронидаз из различных источников сырья, полученные разными исследователями с момента открытия фермента.

**Таблица**

**СВОЙСТВА ГИАЛУРОНИДАЗ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ СЫРЬЯ**

| Источник фермента | Молекулярная масса, кДа | Метод определения молекулярной массы | Диапазон энзиматической деятельности (максимум) | | Авторы |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | pH | Температура, °C | |
| Сперма барана, буйвола, быка (1) | 89,6 и 81,2 (мономеры) | гельэлектрофорез SDS | | | R. A. P. Harrison [2] |
| | 62 | диск-гельэлектрофорез | 3,5-8,0 (3,8) | 60 мин. при t 42 °C | C.-H. Yang [3] |
| Семенники крупного рогатого скота (1) | 10,7 (протомер) | гельфильтрация | 4,0-4,5 | 37-40 | Л.М. Игонина [4] |
| | Состоит из 4 субъединиц по 14 кДа каждая | метод Арчибальда (по скорости седиментации), диск-гельэлектрофорез, гельэлектрофорез SDS | - | - | A.Ya. Khorlin [5] |
| | ~55 | гельэлектрофорез SDS | - | - | M.O. Kaya [6] |
| | имеет 2 формы – растворимую и мембранно-связанную (в диапазоне – 51,8-122 кДа) | гельэлектрофорез SDS с гиалуроновой кислотой (определение по гиал. акт-ти) | - | - | K. Mio [7] |
| | 60, 75 (растворимые белки) | гельэлектрофорез SDS | 4 | - | M.F. Meyer [8] |
| | 61 (очищенная) 126 (экстракт) | гельфильтрация (Sephadex G 100) | - | - | C.L.Borders [4] |

| Источник фермента | Молекулярная масса, кДа | Метод определения молекулярной массы | Диапазон энзиматической деятельности (максимум) | | Авторы |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | pH | Температура, °C | |
| Норвежский лобстер Nephrops norvegicus (1) | 320 | гельфильтрация на хроматографической колонке | 5.4 (в 50 mM sodium-acetate) | 45 | A.M. Krishnapillai [9] |
| Сыворотка крови мышей (1) | обладает полиморфизмом (электрофорез содержит от 1 до 8 полос в зависимости от вида мыши) | гельэлектрофорез с гиалуроновой кислотой (определение по гиал. акт-ти) | - | - | B. Fiszer-Szafafcz [4] |
| | 83 | гельэлектрофорез SDS с гиалуроновой кислотой (определение гиал.акт-ти) | - | - | K. Mio [7] |
| Сыворотка сирийского хомячка (1) | обладает полиморфизмом (электрофорез содержит 3 полосы) | гельэлектрофорез с гиалуроновой кислотой (определение по гиал. акт-ти) | - | - | B. Fiszer-Szafafcz [4] |
| Сыворотка собаки (1) | электрофорез содержит 1 полосу. | гельэлектрофорез с гиалуроновой кислотой (определение по гиал. акт-ти) | - | - | B. Fiszer-Szafafcz [4] |
| Сыворотка крови человека (1) | электрофорез содержит 1 полосу. В 2 из 200 проб наблюдалась еще 1 слабая полоса | гельэлектрофорез с гиалуроновой кислотой (определение по гиал. акт-ти) | - | - | B. Fiszer-Szafafcz [4] |
| | 57 (Hyal-1) | гельэлектрофорез SDS с гиалуроновой кислотой (определение по гиал. акт-ти) | - | - | K. Mio [7] |
| Печень крысы (1) | обладает полиморфизмом (электрофорез содержит 3 полосы) | гельэлектрофорез с гиалуроновой кислотой (определение по гиал. акт-ти) | - | - | B. Fiszer-szafafcz [4] |
| Яд пчелы Apis mellifera (1) | 35 / 37 | гельфильтрация | 3-12 | - | D. M. Kemeny [10] |
| | 41 | гельэлектрофорез SDS | - | - | |
| | 50 | по уравнениею Сведберга (по данным центрифугирования) | - | - | |
| Яд змеи (1) Agkistrodon Acutus | 33 | гельфильтрация (Sephadex G 75) | 3,5-5,0 | 37 | X. Xun [11] |
| Яд змеи (1) Russell's viper | 14 | гельэлектрофорез SDS | 6,0 | 37-40 | S. Pukrittayakamee [12] |
| Яд скорпиона Heterometrus fulvipes (1) | 82 | гельэлектрофорез SDS | 4,0 | не более 30 | M. Ramaniah [4] |

| Источник фермента | | Молекулярная масса, кДа | Метод определения молекулярной массы | Диапазон энзиматической деятельности (максимум) | | Авторы |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | pH | Температура, °C | |
| Яд каменной рыбы (1) | Synanceja horrida | 62 | гельэлектрофорез SDS, гельфильтрация (Sephadex G 100) | 5,0-9,0 (6,0) | 26-50 (37-40) | C. H. Poh [4] |
| | Synanceja trachynis и Synanceja verrucosa | 15 и 150 | ультрацентифугирование | - | - | L. Austin [13] |
| Гельминты (2) | Ancylostoma spp. | 49 и 87 | гельэлектрофорез с гиалуроновой кислотой (определение по гиал. акт-ти) | 6,0 | - | P. Hotez [4] |
| | Ancylostoma caninum | 62-72 | гельэлектрофорез с гиалуроновой кислотой (определение по гиал. акт-ти) | 6,0 | - | P. Hotez [4] |
| | Anisaris simplex | 40 | | 4,0 | - | |
| Бактериальные (3) | Pseudomonas putida | 70 | не указано | 5,0 | 37 | Н.В. Заинкова [14] |
| | Streptococcus agalactiae | 116 | гельэлектрофорез SDS | 6,3 | 40 | J.-H. Ozegowsky [4] |
| | | 100, 85 | - | 4,5-8,0 (5,0) | - | J. Hoechstetter [15] |
| | Streptococcus dysgalactiae | 117 | гельэлектрофорез SDS | 5,8–6,6 | 37 | A. Hamai [14] |
| | | 125 | гельфильтрация (Sephacryl S-300) | | | |
| | Streptococcus equi | ≈55 | гельэлектрофорез SDS | 5,6 – 5,8 | 40 – 45 | R. Sting [4] |
| | Streptococcus zooepidemicus | | | | | |

Такое разнообразие источников сырья для выделения гиалуронидазы обусловлено важной биологической ролью фермента.

У животных и человека фермент имеет важное значение в процессе оплодотворения. В большом количестве фермент содержится в семенниках и сперматозоидах и находится в области передней акросомальной части головки сперматозоида. При адгезии сперматозоида и яйцеклетки акросома быстро рассасывается, и высвобождаются все акросомальные ферменты, в том числе гиалуронидаза, которые, воздействуя на оболочку яйцеклетки в месте адгезии, облегчают проникновение содержимого сперматозоида, способствуя объединению генетического материала.

Роль гиалуронидазы в сыворотке крови сводится к регуляции отношения между гидролизом гиалуроновых кислот и трансгликолизом.

Гиалуронидазы ядов змей, насекомых, скорпионов увеличивают проницаемость капилляров в месте укуса и ускорению всасывания ядовитых веществ.

Бактериальные гиалуронидазы отвечают за диссеминацию и проникновение болезнетворных бактерий в организмы животных и человека при инфекционных процессах. По аналогии с действием бактериальной гиалуронидазы, гиалуронидаза гельминтов гистолизирует ткань и облегчает проход через эпидермис паразитических нематод.

**Выводы**

Фермент гиалуронидаза играет важную роль в природе. По экспериментальным данным исследователей молекулярная масса гиалуронидазы широко варьируется даже в пределах одного источника сырья, что свидетельствует о сложном составе данного фермента.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Meyer, K. Hyaluronidases / K. Meyer // The Enzimes. – 1971. – № 5. – pp. 307-320.

2. Harrison, R. A. P. Preliminary characterization of the multiple forms of ram sperm hyaluronidase / R. A. P. Harrison // Biochem. J. – 1988. – № 252. – pp. 875-882.

3. Yang, C.-H., Srivastava, P. N. Purification and Properties of Hyaluronidase from Bull Sperm / C.-H. Yang, P. N. Srivastava // The journal of biological chemistry. – 1975. – № 250 (1). – pp. 79-83.

4. Игонина, Л.М. Хроматографическое выделение и изучение свойств фермента гиалуронидазы из семенников крупного рогатого скота: дис. канд. хим. наук : 03.00.04 / Л.М. Игонина. – СПб., 1996. – 134 с.

5. Khorlin, A.Ya. Subunit structure of testicular hyaluronidase / A.Ya. Khorlin, I.V. Vikha, A.N. Milishnikov // FEBS Letters. – 1973. – Vol. 31, № 1. – pp. 107-110.

6. Kaya, M.O. A new affinity method for purification of bovine testicular hyaluronidase enzyme and an investigation of the effects of some compounds on this enzyme / M.O. Kaya, O. Arslan, O. O. Guler // J Enzyme Inhib Med Chem. – 2015. – № 30 (4). – pp. 524-527.

7. Mio, K. Detecting Hyaluronidase and Hyaluronidase Inhibitors / K. Mio et al. // Proteoglycan Protocols. Methods in Molecular Biology. – 2001. – Vol. 171. – pp. 391-397.

8. Meyer, M.F. The soluble hyaluronidase from bull testes is a fragment of the membrane-bound PH-20 enzyme / M.F. Meyer, G. Kreil, H. Aschauer // FEBS Letters. – 1997. – Vol. 413, № 2. – pp. 385-388

9. Krishnapillai, A.M. Characterisation of Norway lobster (Nephrops norvegicus) hyaluronidase and comparison with sheep and bovine testicular hyaluronidase / A.M. Krishnapillai et al. // Food Chemistry. – 1999. – № 65. – pp. 515-521.

10. Kemeny, D. M. The purification and characterisation of hyaluronidase from the venom of the honey bee, Apis mellifera / D. M. Kemeny et al. // Eur. J. Biochem. – 1984. – № 139. – pp. 217-223.

11. Xun, X. Purification and partial characterization of hyaluronidase from five pace snake (Agkistrodon acutus) venom / X. Xun et al. // Toxicon. – 1982. – Vol.20, № 6. – pp. 973-981.

12. Pukrittayakamee, S. The hyaluronidase activities of some Southeast Asian snake venoms / S. Pukrittayakamee // Toxicon. – 1988. – Vol. 26, № 7. – pp. 629-637.

13. Austin, L. Stonefish venom: some biochemical and chemical observations / Austin L., Gillis R. G., Youatt G. // Aust. J. exp. Biol. med. Sci. – 1965. – № 43. – pp. 79-90.

14. Заинкова, Н.В. Получение и сравнительный анализ свойств гиалуронидаз из различных источников: дис. канд. биол. наук : 03.00.04 / Н.В. Заинкова – СПб., 1998. – 142 с.

15. Hoechstetter, J. Characterisation of bovine testicular hyaluronidase and a hyaluronate lyase from Streptococcus agalactiae: dis. dr. rer. nat. / J.Hoechstetter – Regensburg, 2005. – 225 p.

**SUMMARY**

***PROPERTIES AND BIOLOGICAL FUNCTION OF HYALURONIDASE FROM A VARIETY OF SOURCES OF RAW MATERIALS***

**Melnikova I.V., 3rd year postgraduate student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The literature analysis and data systematization, related to such hyaluronidase properties as molecular weight and optimum enzyme activity and presented by investigators from the moment of enzyme discovery, has been taken. A summary table of properties of hyaluronidase obtained from a variety of sources of raw materials is presented.

***Key words:*** hyaluronidase, a variety of sources of raw materials, molecular weight, optimum hyaluronidase activity.

**REFERENCES**

1. Meyer, K. Hyaluronidases / K. Meyer // The Enzimes. – 1971. – № 5. – pp. 307-320.
2. Harrison, R. A. P. Preliminary characterization of the multiple forms of ram sperm hyaluronidase / R. A. P. Harrison // Biochem. J. – 1988. – № 252. – pp. 875-882.
3. Yang, C.-H., Srivastava, P. N. Purification and Properties of Hyaluronidase from Bull Sperm / C.-H. Yang, P. N. Srivastava // The journal of biological chemistry. – 1975. – № 250 (1). – pp. 79-83.
4. Igonina, L.M. Chromatographic isolation and property investigation of the enzyme hyaluronidase from the cattle testes : dis. PhD chemistry / L.M. Igonina – Saint Petersburg, 1996. – 134 p.
5. Khorlin, A.Ya. Subunit structure of testicular hyaluronidase / A.Ya. Khorlin, I.V. Vikha, A.N. Milishnikov // FEBS Letters. – 1973. – Vol. 31, № 1. – pp. 107-110.
6. Kaya, M.O. A new affinity method for purification of bovine testicular hyaluronidase enzyme and an investigation of the effects of some compounds on this enzyme / M.O. Kaya, O. Arslan, O. O. Guler // J Enzyme Inhib Med Chem. – 2015. – № 30 (4). – pp. 524-527.
7. Mio, K. Detecting Hyaluronidase and Hyaluronidase Inhibitors / K. Mio et al. // Proteoglycan Protocols. Methods in Molecular Biology. – 2001. – Vol. 171. – pp. 391-397.
8. Meyer, M.F. The soluble hyaluronidase from bull testes is a fragment of the membrane-bound PH-20 enzyme / M.F. Meyer, G. Kreil, H. Aschauer // FEBS Letters. – 1997. – Vol. 413, № 2. – pp. 385-388.
9. Krishnapillai, A.M. Characterisation of Norway lobster (Nephrops norvegicus) hyaluronidase and comparison with sheep and bovine testicular hyaluronidase / A.M. Krishnapillai et al. // Food Chemistry. – 1999. – № 65. – pp. 515-521.
10. Kemeny, D. M. The purification and characterisation of hyaluronidase from the venom of the honey bee, Apis mellifera / D. M. Kemeny et al. // Eur. J. Biochem. – 1984. – № 139. – pp. 217-223.
11. Xun, X. Purification and partial characterization of hyaluronidase from five pace snake (Agkistrodon acutus) venom / X. Xun et al. // Toxicon. – 1982. – Vol.20, № 6. – pp. 973-981.
12. Pukrittayakamee, S. The hyaluronidase activities of some Southeast Asian snake venoms / S. Pukrittayakamee // Toxicon. – 1988. – Vol. 26, № 7. – pp. 629-637.
13. Austin, L. Stonefish venom: some biochemical and chemical observations / Austin L., Gillis R. G., Youatt G. // Aust. J. exp. Biol. med. Sci. – 1965. – № 43. – pp. 79-90.
14. Zainkova, N.V. Obtaining and comparative analysis of the properties of hyaluronidase from different raw materials: dis. PhD biology / N.V. Zainkova – Saint Petersburg, 1998. – 142 p.
15. Hoechstetter, J. Characterisation of bovine testicular hyaluronidase and a hyaluronate lyase from Streptococcus agalactiae: dis. dr. rer. nat. / J.Hoechstetter – Regensburg, 2005. – 225 p.

## ПОЛУЧЕНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ВЫСОКОСТАБИЛЬНОГО ТРОМБОЦИТАРНОГО ФАКТОРА РОСТА ЧЕЛОВЕКА В КЛЕТКАХ МЕТИЛОТРОФНЫХ ДРОЖЖЕЙ *P. PASTORIS*

**Мистерова А.В., студ. 4 курса**

Руководитель: **Герасимов А.С.**, канд. биол. наук, доцент

Вятский государственный университет, 610000, г. Киров, ул. Московская, д. 36, Российская Федерация

***E-mail:*** zeraxtas@gmail.com

Сконструирован экспрессионный вектор, содержащий мутантный вариант гена тромбоцитарного фактора роста человека. На основе полученного экспрессионного вектора создан штамм-продуцент тромбоцитарного фактора роста человека, в котором аргинин в 32 положении заменен на пролин. Показано, что наличие данной мутации заметно повышает стабильность полипептида, и, как следствие, увеличивает накопление целевого продукта в культуральной жидкости продуцента по сравнению с нативной формой белка.

***Ключевые слова***: *штамм-продуцент, тромбоцитарный фактор роста человека, P. pastoris, синдром диабетической стопы, рекомбинантные белки*.

На начало 2017 года в России насчитывалось 4,348 млн. человек с диагнозом «сахарный диабет» [1]. Эта болезнь сопровождается тяжелыми осложнениями, в числе которых т.н. синдром «диабетической стопы», который часто становится причиной ампутации конечностей. На сегодняшний день для лечения синдрома успешно применяется препарат «Regranex Gel» на основе рекомбинантного тромбоцитарного фактора роста человека (rhPDGFBB).Однако этот препарат чрезвычайно дорог и не производится в России. Эксперименты по разработке технологии получения rhPDGFBB в клетках метилотрофных дрожжей *P. pastoris* показали, что полученный белок крайне нестабилен. Таким образом, препарат на основе нестабильного полипептида будет обладать низкой эффективностью.

Проблему низкой стабильности целевого полипептида, вызванной, вероятно, экспонированием аргинина в 32 положении на поверхности молекулы, можно решить при помощи современных методов генной инженерии, внося определенные точечные мутации в целевой ген, а именно: заменой кодона CGT на кодон CCT (пролин) можно добиться исчезновения сайта протеолиза в данном положении и, как следствие, увеличения стабильности молекулы [2].

Исходя из этого, целью работы является получение rhPDGFBB с улучшенными фармакологическими свойствами.

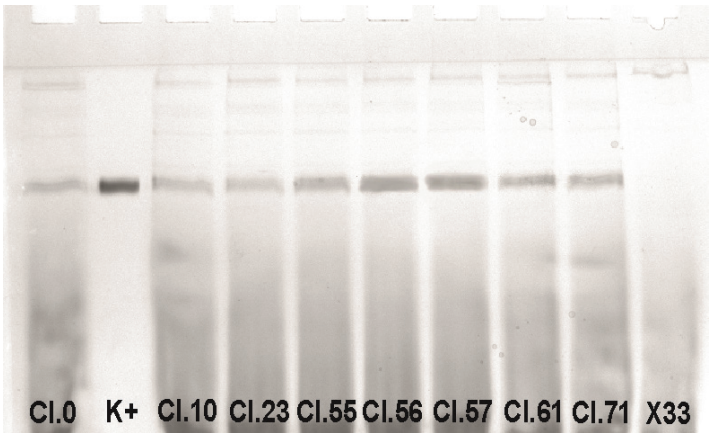
**Экспериментальная часть**

В качестве системы экспрессии использовался штамм *P. pastoris* X33, характеризующийся высокой скоростью утилизации метанола ($Mut^+$). Экспрессионный вектор pVR2Xba (Герасимов А.С. и др.) является аналогом коммерческого вектора pPICZα (Invitrogen, США) и содержит ген устойчивости к антибиотику зеоцину в качестве селективного маркера. Точечная мутация была внесена в целевой ген методом кросс-ПЦР при помощи высокоточной ДНК-полимеразы *Phusion* (ThermoFisher Scientific). ПЦР-продукт выделяли с помощью набора «MinElute PCR Purification Kit» (Qiagen, Германия) и гидролизовали эндонуклеазами *Xho*I и *Xba*I. Полученный фрагмент клонировали в экспрессионный вектор pVR2Xba по соответствующим сайтам при помощи Т4 ДНК-лигазы. Лигазной смесью трансформировали компетентные клетки *E. coli* XL1Blue. Затем 10 ампициллин устойчивых колоний трансформантов использовались для наработки плазмидной ДНК, которую анализировали при помощи секвенирования (ЗАО «Евроген», Россия).

Клетки *P. pastoris* X33 трансформировали экспрессионным вектором pPDGFB_R32P методом электропорации согласно общепринятому протоколу [3]. Отбор трансформантов проводился на плотной питательной среде, содержащей антибиотик зеоцин в концентрации 100 мкг/мл Для дальнейших исследований было отобрано 72 клона. Наличие вставки целевого гена в дрожжевых клетках проводили методом ПЦР-скрининга, используя праймеры на промотор (*AOX1_f*) и на целевой ген (*PD_r*) и *Taq*-полимеразу. В качестве положительного контроля использовали исходный вектор в качестве матрицы. Результаты визуализировали при помощи горизонтального электрофореза в 2% агарозном геле. Определение «дозы гена» проводили одновременным посевом каждого клона на агаризованную среду YPD, с концентрациями зеоцина 100, 500, 1200 и 2500 мкг/мл. Клоны с мультикопийной вставкой экспрессионной кассеты выживали на средах с высокой концентрацией зеоцина, в то время как, клоны с низкой дозой гена погибали на средах с концентрацией зеоцина более 500 мкг/мл. Уровень экспрессии целевого гена анализировали только у высококопийных трансформантов. Сначала клоны выращивали в 3 мл жидкой питательной среды YPD в течение 24 часов при 30 $^0$C и 300 об/мин. Затем 20 мкл суспензии инокулировали 10 мл жидкой питательной среды BMGY, содержащей 1% глицерина в качестве источника углерода. Выращивали культуры в пластиковых пробирках объемом 50 мл при тех же условиях до $OD_{600} \approx 2 – 6$ о.е. Затем клетки собирали центрифугированием (5 минут, 1500×g, 20 $^0$C) и суспендировали в 1,5 мл индукционной среды BMMY, содержащей 1% метанола. Культивировали в планшетах «System Duetz» (Kuhner AG, Швейцария) при тех же условиях в течение 72 часов, добавляя 1% метанола каждые 24 часа. Культуральную жидкость отделяли от биомассы дрожжей центрифугированием (10 минут, 7000×g, 4 $^0$C) и анализировали методом ПААГ-электрофореза в неденатурирующих условиях. В качестве положительного контроля использовали очищенный rhPDGFBB и культуральную жидкость продуцента rhPDGFBB с природной формой. Результаты обработали с помощью программы ImageJ.

**Результаты**

Электрофореграмма показала наличие целевого белка в культуральной жидкости 24 проанализированных клонов. После обработки изображений в программе ImageJ выяснилось, что ориентировочный уровень биосинтеза мутантного белка у лучших клонов (Cl.56, Cl.57) составляет ок. 200 мг/л, тогда как у лучшего продуцента нативного белка он составляет 125 мг/л. Такой результат можно объяснить повышенной стабильностью мутантного rhPDGFBB вследствие удаления сайта протеолиза в районе Arg32. В результате селекционной работы был получен штамм-продуцент мутантного rhPDGFBB с повышенной стабильностью *P. pastoris* X33-PDGFBB-R32P. Получение данного штамма может внести значимый вклад в возможные будущие разработки перспективной отечественной технологии получения лекарственной субстанции rhPDGFBB для лечения синдрома «диабетической стопы».




Анализ содержания целевого белка в образцах культуральной жидкости: Cl.0 – штамма-продуцента нативного PDGFBB, Cl.10 – Cl.71 – трансформантов – продуцентов мутантного PDGFBB, X33 – немодифицированного исходного штамма *P. pastoris*, K+ – препарат очищенного PDGFBB (1 мкг на лунку).

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Дедов, И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. Сахарный диабет. 2017; 20(1): 13 – 41.

2. M. Dai, C. Yu, T. Fang, F. Ling, J. Wang, J. Zhang, J. Ren, J. Xu, X. Zhang,

3. W. Chen. Identification and Functional Characterization of Glycosylation of Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor-BB in *Pichia pastoris*. PLoS One. 2015; 10(12): e0145419.

4. Sambrook J., Green M. R. Molecular cloning: a laboratory manual – 4th ed. V.3. / J. Sambrook, M. R. Green. – New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2012. – 1546 p.

**SUMMARY**

***PRODUCTION OF HIGHLY STABLE RECOMBINANT HUMAN PLATELET-DERIVED GROWTH FACTOR BB IN METHYLOTROPHIC YEAST P. PASTORIS***

**Misterova A.V., 4th year student**
**Vyatka State University;**
**36, Moskovskaya str., Kirov, 610000, Russian Federation**

An expression vector, containing mutant form of human platelet-derived growth factor PDGFB gene has been constructed. Using methylotrophic yeast *P. pastoris* a strain, producing mutant PDGFBB with Arg32 replaced by Pro, has been created. Increased accumulation of mutant rhPDGFBB in culture media has been shown compared to the native rhPDGFBB.

***Key words***: human platelet-derived growth factor, PDGFBB, recombinant proteins, diabetic ulcer, *P. pastoris*.

**REFERENCES**

1. Dedov, I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical analysis based on Federal Diabetes mellitus Register data. Diabetes Mellitus. 2017; 20(1): 13-41.

2. Dai M., C. Yu, T. Fang, F. Ling, J. Wang, J. Zhang, J. Ren, J. Xu, X. Zhang,

3. W. Chen. Identification and Functional Characterization of Glycosylation of Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor-BB in *Pichia pastoris*. PLoS One. 2015; 10(12): e0145419.

4. Sambrook J., Green M. R. Molecular cloning: a laboratory manual – 4th ed. V.3. / J. Sambrook, M. R. Green. – New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2012. – 1546 p.

## ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ШТАММА ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ

**Найденова А.С.*, магистр 2-го года обучения**

Руководители: **Колодязная В.А.***, к. б. н., доц., **Корнаков И.А.****, с. н. с.

* Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

** ЗАО «Фарм-Холдинг», 198515, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34 литера А, Российская Федерация

***E-mail:*** anastasiya.naydenova@pharminnotech.com

*Escherichia coli* является одной из основных прокариотических систем для получения терапевтических рекомбинантных белков. В данной работе рассматривается первый этап оптимизации условий культивирования штамма-продуцента *E.coli* для производства терапевтических антител.

***Ключевые слова***: *фрагменты антител, E.coli, ферментация, масштабирование.*

Рекомбинантные моноклональные антитела являются широко используемым инструментом для научных следований, диагностики и терапии различных заболеваний. В некоторых случаях использование ***фрагментов рекомбинантных антител*** имеет ряд преимуществ [1] по сравнению с применением полноразмерных антител, получаемых с помощью клеток млекопитающих. Фрагменты антител, в отличие от полноразмерных, получают с помощью таких микроорганизмов-продуцентов, как *Escherichia coli*, *Pichia pastoris*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Bacillus sp.* и др. [2]

*E.coli* является одной из основных прокариотических систем для получения рекомбинантных белков терапевтического назначения с относительно высоким выходом. Как продуцент рекомбинантных белков *E.coli* обладает существенными преимуществами. Во-первых, *E.coli* обеспечивает быстрый рост на относительно дешевых средах, включающих в себя пептон, дрожжевой экстракт, также используются минеральные среды. Во-вторых, *E.coli* является хорошо изученным генетиками объектом, при изменении генома которого можно варьировать стратегию экспрессии целевого продукта в зависимости от его свойств и целей исследователей (накопление в периплазматическом пространстве, в цитоплазме в виде телец-включений, а также использование внеклеточного пути). В-третьих, существует возможность получения культур высокой плотности (*high density cultures*), следовательно, высокого выхода целевого продукта. Часто для получения фрагментов терапевтических антител используют штаммы *E.coli*, секретирующие целевой белок в *периплазматическое пространство*, где окислительная среда способствует правильному образованию дисульфидных связей и, таким образом, сборке *функциональных фрагментов антител* [3].

### Экспериментальная часть

Для создания масштабируемой технологии использовался штамм-продуцент *E.coli FS02/pF887* (сконструированный в лаборатории генной инженерии, ЗАО «Фарм-Холдинг»). Данный штамм-продуцент характеризуется способностью к повышенному накоплению целевого белка в периплазматическом пространстве и содержит плазмиду, кодирующую последовательности цепей *Fab*-фрагмента антитела и сиг-

нального пептида (для выхода в периплазматическое пространство), экспрессия которых находится под действием *PhoA* промотора. Отличительная характеристика *PhoA* промотора заключается в том, что индукция (запуск биосинтеза целевого белка) происходит после исчерпания фосфат-ионов в среде.

Ферментации осуществлялись параллельно в двух 5-литровых ферментаторах *Biostat® B* (*Sartorius*). В проведенных ферментациях штамма-продуцента *E.coli* была использована минеральная питательная среда *SM6G* [4] состава: глицерин (40 г/л), $(NH_4)_2SO_4$ (5,2 г/л), $NaH_2PO_4{\cdot}H_2O$ (1,38 г/л), KCl (1,34 г/л), лимонная кислота (4,16 г/л), $MgSO_4{\cdot}7H_2O$ (1,04 г/л), $CaCl_2{\cdot}2H_2O$ (0,25 г/л), в качестве микроэлементов были добавлены $ZnSO_4{\cdot}7H_2O$ ($20{,}7\cdot10^{-3}$ г/л), $MnCl_2{\cdot}4H_2O$ ($24\cdot10^{-3}$г/л), $CuSO_4{\cdot}5H_2O$ ($8{,}1\cdot10^{-3}$ г/л), $CoCl_2{\cdot}6H_2O$ ($3{,}56\cdot10^{-3}$ г/л), $FeCl_3{\cdot}6H2O$ ($100{,}6\cdot10^{-3}$ г/л), $H_3BO_3$ ($0{,}3\cdot10^{-3}$ г/л), $(NH_4)_6Mo_7O_{24}{\cdot}4H_2O$ ($0{,}14\cdot10^{-3}$ г/л), а также пеногаситель Antifoam 204 (0,01%) и антибиотик тетрациклин ($4\cdot10^{-3}$ г/л). Объем среды до 2,8 л доводили очищенной водой. В качестве *подкормки* был использован 80% раствор глицерина, в качестве *корректоров pH* – 25% $NH_4OH$ и 1М $H_2SO_4$. pH процесса соответствовал значению 5,8, начальная температура – 30°С. Концентрация растворенного кислорода поддерживали на уровне 30%, вследствие чего в ходе ферментации непрерывно изменялись параметры перемешивания (400-1500 об/мин) и подачи воздуха (3-10 л/мин). Для подготовки инокулюма был произведен засев штамма-продуцента в 150 мл среды LB (триптон,10 г/л; дрожжевой экстракт, 5 г/л; NaCl, 10 г/л), содержащей также 10 мМ $K_2HPO_4$, 2,5% глицерина, $4\cdot10^{-3}$ г/л тетрациклина. Инокулюм выращивался в шейкере-инкубаторе (180 об/мин, 30 °С) в течение 7 часов до оптической плотности суспензии клеток 3 единицы при $\lambda$=600нм (ОП600=3), затем в полном объеме был внесен в ферментатор. До момента исчерпания источника углерода (17,3 ч) проводилась *batch*-ферментация, затем была подключена подкормка (скорость перистальтического насоса 4%). Пробы КЖ (≈10 мл) отбирали каждый час (хранение при +4°С), 2 мл центрифугировали (13400 об/мин, 4 мин), определяли количество биомассы. Супернатант использовали для определения концентрации фосфат-ионов в среде в ходе ферментации и точки индукции (исчерпание фосфат-ионов, $c(PO_4)$<0,05мМ [5]) методом, основанном на фотометрическом определении ($\lambda$=690 нм) фосфорно-молибденового комплекса, окрашенного в синий цвет. В точке индукции (18,8 ч), было включено охлаждение с 30°С до 20°С за 1,5 ч. Процесс ферментации длился 24 ч (см. рис.), время индукции составило 5 ч. Пробы были использованы для постановки периплазматической экстракции [4] в соотношении 1:5 (т.е. на 1 мг биомассы – 5 мкл фосфатного буфера с pH=5,8) в условиях термошейкера (60°С, 1000 об/мин, 16 ч). Концентрация *Fab*-фрагмента антитела (определяли методом капиллярного электрофореза) в конечной точке составила $16{,}8\cdot10^{-3}$ г/л культуральной жидкости (КЖ).

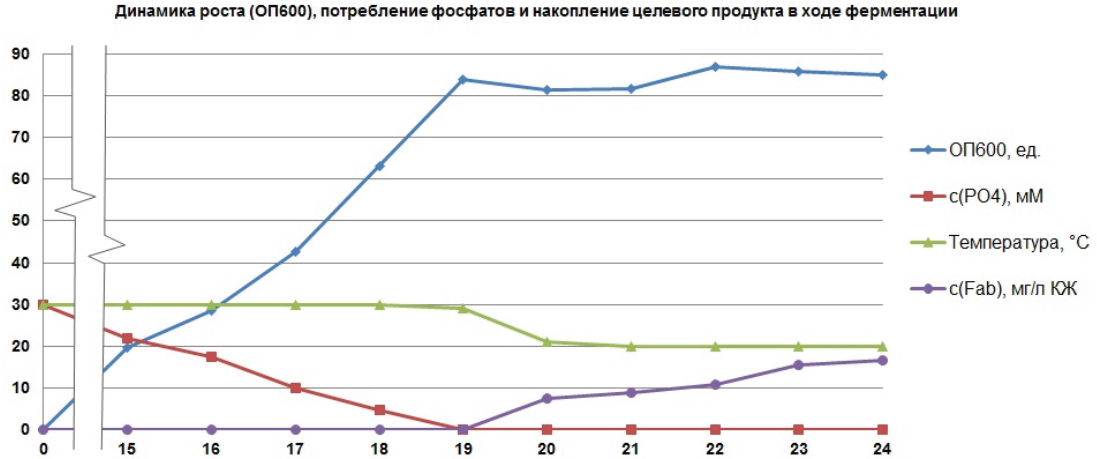



**Рис.** Ферментация штамма-продуцента Fab-фрагмента антитела

Следующей задачей исследований было масштабирование данной лабораторной технологии на промышленные мощности ООО «Герофарм». При проведении процесса в условиях ферментатора Bioengineering (10 л) индукция не запустилась, т.к. в среде не были утилизированы фосфаты (остаточная концентрация составила 11,4 мМ). Это было вызвано тем, что клетки рано вышли в стационарную фазу из-за технических особенностей ферментатора – параметров подачи воздуха и перемешивания (максимумы, соответственно, 7,5 л/мин и 1250 об/мин). Работы по масштабированию технологии на сегодняшний день продолжаются.

**Вывод**

Для успешного масштабирования технологии в условиях реального производства необходимо оптимизировать лабораторную технологию: провести серию экспериментов с уменьшенной начальной концентрацией фосфатов в среде (например, 15 мМ) с соблюдением заводских параметров перемешивания и подачи воздуха.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Nelson, A. Antibody fragments: hope and hype. MAbs. 2010; 2(1): 77-83.
2. Frenzel A., et al. Expression of recombinant antibodies. Frontiers in Immunology. 2013; 4 (217): 1-20.
3. Spadiut O., et al. Microbials for the production of monoclonal antibodies and antibody fragments. Trends in Biotechnology. 2014; 1(32): 54-60.
4. Ellis M., et al. Development of a high yielding *E.coli* periplasmic expression system for the production of humanized Fab' fragments. Biotechnol. Prog. 2017; 33(1): 212-220.
5. Lübke C., et al. Analysis and optimization of recombinant protein production in Escherichia coli using the inducible *pho A* promoter of the *E.coli* alkaline phosphatase. Enzyme Microb. Technol. 1995; 17(10): 923-928.

**SUMMARY**

***OPTIMIZATION OF CULTIVATION CONDITIONS OF THE BACTERIAL STRAIN FOR MANUFACTURING OF THE THERAPEUTICAL ANTIBODIES***

**Naydenova A.S., 2nd year master student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

*Escherichia coli* is one of the key prokaryotic systems for production of therapeutical recombinant proteins. The first stage of optimization of cultivation conditions of the strain-producer *E.coli* for manufacturing of the therapeutical antibodies is considered in this work.

***Key words**:* antibody fragments, *E.coli*, fermentation, scale-up of up-stream process.

**REFERENCES**

1. Nelson, A. Antibody fragments: hope and hype. MAbs. 2010; 2(1): 77-83.
2. Frenzel A., et al. Expression of recombinant antibodies. Frontiers in Immunology. 2013; 4 (217): 1-20.
3. Spadiut O., et al. Microbials for the production of monoclonal antibodies and antibody fragments. Trends in Biotechnology. 2014; 1(32): 54-60.
4. Ellis M., et al. Development of a high yielding *E.coli* periplasmic expression system for the production of humanized Fab' fragments. Biotechnol. Prog. 2017;
5. Lübke C., et al. Analysis and optimization of recombinant protein production in Escherichia coli using the inducible *pho A* promoter of the *E.coli* alkaline phosphatase. Enzyme Microb. Technol. 1995; 17(10): 923-928.

## ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ЭМБРИОНАЛЬНОЙ ВЕКТОРНОЙ ВАКЦИНЫ НА ОСНОВЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ВИРУСА ГРИППА

**[1]Новикова Д.В., магистр 2 курса**
Руководители**: [1]Котова Н.В.**, к.х.н., доц.; **[2]Стукова М.А.,** к.м.н., зав. лабораторией векторных вакцин
[1]Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14
[2]ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России;
197376, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 15/17

***E-mail:*** novikovdar@gmail.com

Целью данного исследования являлись подбор и изучение состава стабилизирующего буфера для лабораторных серий готовой лекарственной формы (ГЛФ) живой рекомбинантной векторной вакцины на

основе аттенуированного вируса гриппа. Стабильность лекарственного средства – одна из важных его характеристик и имеет особое значение для иммунобиологических препаратов, к которым относятся вакцины. Вакцина должна сохранять высокий уровень активности в течение длительного периода хранения, что определяет рентабельность её производства и использования. Разработка состава стабилизирующего буфера является важным технологическим этапом разработки препарата, направленным на сохранение высокой эффективности вакцины в условиях хранения и транспортировки.

***Ключевые слова:*** *живая векторная вакцина, вирус гриппа, стабилизирующий буфер.*

Данное исследование посвящено оптимизации технологии получения ГЛФ препарата живой аттенуированной вакцины на основе гриппозного вектора, содержащего гены возбудителя туберкулёза. Попадая в организм, такой вектор способен индуцировать синтез антигенов *Mycobacterium tuberculosis* и вызывать протективный иммунный ответ. Способный размножаться в эпителиальных клетках верхних дыхательных путей, вакцинный штамм преумножает свою численность уже после попадания в организм и тем самым способствует формированию стойкого и длительного иммунитета, значительно выигрывая в эффективности у инактивированных вакцин.

Разрабатываемый препарат содержит живой вирус – объект высоко лабильный. Вирусные частицы подвержены воздействию различных повреждающих факторов, таких как влияние температуры, pH, влажности, контакту с кислородом воздуха, что может приводить к инактивации живых вирусных частиц в составе вакцины, и в итоге – к значительному снижению ее профилактической эффективности. Данное обстоятельство определяет единственно возможную форму выпуска готовой лекарственной формы вакцины – лиофилизат. Для защиты активного компонента вакцины от неблагоприятных воздействий в состав вакцинного препарата добавляют стабилизаторы. Известно много различных стабилизаторов, которые могут быть использованы для этой цели, чаще всего это сахара, аминокислоты и белки.

В рамках данного исследования на основе литературных данных были подобраны несколько составов стабилизируюшего буфера. В качестве компонентов стабилизирующего буфера были выбраны: 1) раствор гидроксиэтилкрахмала в качестве основы; 2) сахароза [1, 2, 3, 4]; 3) L-глутамин – аминокислота, обладающая буферными свойствами [7]. Данные компоненты были постоянными в составе изучаемых вариантов буфера. Переменными компонентами, вводимыми в состав буфера, были выбраны L-Аргинин, который упоминается в литературе как в качестве стабилизатора [4, 5, 6], так и адъюванта [7]; гидролизат лактальбумина (ГЛА), как альтернатива альбумину сыворотки крови, который является эффективной стабилизирующей добавкой [1, 4]. Аргинин и ГЛА не вошли в состав первого варианта буфера, но были включены по отдельности либо вместе в состав трех вариантов буферных растворов. В качестве активного компонента препарата использовали очищенную вируссодержащую жидкость, накопленную в системе развивающихся куриных эмбрионов (РКЭ).

Для каждого варианта стабилизирующего буфера с введенным активным компонентом был заготовлен ряд аликвот, часть из которых была подвергнута лиофилизации, в результате чего были получены партии готовой лекарственной формы вакцины, которые были заложены на хранение при температуре 2-8°С. Другая часть аликвот была оставлена на хранение в виде субстанции при температуре -70°С. Разделение аликвот на 2 группы выполнено для оценки влияния состава буферной смеси на устойчивость живых вирусных частиц к лиофильной сушке.

Контрольное титрование было проведено сразу после получения ГЛФ. Установлено, что инфекционная активность вируса (титр $ЭИД_{50}$) в ГЛФ по сравнению с жидкой формой каждого из вариантов буферных составов, не содержащих ГЛА, после лиофилизации значительно снизился. Титр вируса в композиции, содержащей только ГЛА, снизился на 35%, а композиции, содержащей и ГЛА и аргинин – на 25%. Полученные данные продемонстрировали, что аргинин и ГЛА оказывают значительное стабилизирующее влияние на устойчивость вируса к лиофилизации.

По плану изучения стабильности ГЛФ вакцины через месяц хранения было проведено контрольное титрование, по результатам которого показано, что титр вируса в лиофилизированных образцах за изучаемый период снизился незначительно по сравнению с исходным титром ГЛФ. Следующее титрование по графику изучения стабильности запланировано через 3 месяца.

**Выводы**

На основании полученных результатов можно сделать предварительный Вывод о том, что введение в состав стабилизирующего буфера ГЛА и аргинина оказывают заметный стабилизирующий эффект при лиофилизации живой аттенуированной вакцины на основе гриппозного вектора. Данные, полученные при изучении стабильности при хранении ГЛФ данного варианта вакцины сроком один месяц при температуре 2–8°С, продемонстрировали незначительное снижение титра вируса.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Gupta, C.K. Stabilization of respiratory syncytial virus (RSV) against thermal inactivation and freeze-thaw cycles for development and control of RSV vaccines and immune globulin [Abstract] / C.K. Gupta, J. Leszczynski, R.K. Gupta, G.R. Siber. Vaccine, Vol.14. – Issue 15. – 1996. – p. 1417-1420.

2. Sarkar, J. Comparative efficacy of various chemical stabilizers on the thermostability of a live-attenuated peste des petits ruminants (PPR) vaccine [Abstract] / J. Sarkar, B.P. Sreenivasa, R.P. Singh, P. Dhar, S.K. Bandyopadhyay Vaccine, Vol. 14. – Issue 15. – 1996. – p. 1417-1420.

3. Mirchamsy, H. Stabilizing effect of magnesium chloride and sucrose on Sabin live polio vaccine. Developments in Biological Standardization / H. Mirchamsy, A. Shafyi, M. Mahinpour, P. Nazari. – 1978. – p. 255-257.

4. White, J. A. Development of a stable liquid formulation of live attenuated influenza vaccine / J. A. White, M. Estrada, E. A. Flood, K. Mahmood, R. Dhereb, D. Chena; Vaccine, Vol. 34. – Issue 32. – 2016.

5. Tsutomu Arakawa. Suppression of protein interactions by arginine: A proposed mechanism of the arginine effects / Tsutomu Arakawa, Daisuke Ejima, Kouhei Tsumoto, Noriyuki Obeyama, Yoshikazu Tanaka, Yoshiko Kita, Serge N. Timasheff. Vaccine, Vol.127. – Issues 1–2. – 2007. – p. 1-8.

6. Chandrakant Tayade. L-Arginine stimulates immune response in chickens immunized with intermediate plus strain of infectious bursal disease vaccine / Chandrakant Tayade, T.N. Jaiswal, S.C. Mishra, Madhuri Koti. Vaccine, Vol. 24. – Issue 5. – 2006. – p. 552-560.

7. Vaccine stabilizer containing L-glutamic acid and L-arginine. United States Patent # 173 534 / W. J. McAleer, H. Z.Markus. – 1982.

**SUMMARY**

***OPTIMIZATION TECHNOLOGY FOR PRODUCING EMBRYONIC VECTOR VACCINES BASED ON RECOMBINANT INFLUENZA VIRUS***

**Novikova D.V., 2nd year master student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The purpose of this study was to select and determine properties of the stabilizing buffer and its components for laboratory batches of final medicinal product of live recombinant vector vaccine based on attenuated influenza virus. Stability of the medicinal product is one of its important characteristics and is of particular importance for immunobiological preparations including vaccines.

Vaccine should maintain the high level of activity for a long period of storage, which determines the profitability of its production and use. The development of the stabilizing buffer composition is an important technological stage of drug development aimed at maintaining the high efficiency of the vaccine under storage and transport conditions.

***Key words:*** live vector vaccine, influenza virus, stabilizing buffer.

**REFERENCES**

1. Gupta, C.K. Stabilization of respiratory syncytial virus (RSV) against thermal inactivation and freeze-thaw cycles for development and control of RSV vaccines and immune globulin [Abstract] / C.K. Gupta, J. Leszczynski, R.K. Gupta, G.R. Siber. Vaccine. – Vol. 14. – Issue 15. – 1996. – p. 1417-1420.

2. Sarkar, J. Comparative efficacy of various chemical stabilizers on the thermostability of a live-attenuated peste des petits ruminants (PPR) vaccine [Abstract] / J. Sarkar, B.P. Sreenivasa, R.P. Singh, P. Dhar, S.K. Bandyopadhyay Vaccine, Vol.14. – Issue 15. – 1996. – p. 1417-1420.

3. Mirchamsy, H. Stabilizing effect of magnesium chloride and sucrose on Sabin live polio vaccine. Developments in Biological Standardization / H. Mirchamsy, A. Shafyi, M. Mahinpour, P. Nazari. – 1978. – p. 255-257.

4. White, J. A. Development of a stable liquid formulation of live attenuated influenza vaccine / J. A. White, M. Estrada, E. A. Flood, K. Mahmood, R. Dhereb, D. Chena; Vaccine. – Vol. 34. – Issue 32. – 2016.

5. Tsutomu Arakawa. Suppression of protein interactions by arginine: A proposed mechanism of the arginine effects / Tsutomu Arakawa, Daisuke Ejima, Kouhei Tsumoto, Noriyuki Obeyama, Yoshikazu Tanaka, Yoshiko Kita, Serge N. Timasheff. Vaccine, Vol. 127. – Issues 1–2. – 2007. – p. 1-8.

## ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИПАЗЫ И МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЕЕ АКТИВНОСТИ В ФЕРМЕНТАТИВНЫХ ПРЕПАРАТАХ

**Парфененкова А.Н., студ. 3 курса**

Руководитель: **Орехова И.А.**, канд. био. наук, доц.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** anna.parfenenkova@pharminnotech.com

В наши дни, в связи с погрешностями людей в питании и ферментативной недостаточностью некоторых слоев населения, спрос на ферментативные препараты возрастает. Это приводит к необходимости идентификации новых источников ферментов с уникальными свойствами и вызывает необходимость применения новых специфических, селективных и чувствительных аналитических методов оценки их активности. В данной работе рассмотрены методы определения активности липаз. Приведена их сравнительная характеристика.

***Ключевые слова:*** *Липаза, ферментативные препараты, ферментативная активность, аналитические методы.*

Липаза (КФ 3.1.1.3 триацилглицеринацилгидролаза), представляет собой водорастворимый фермент, который действует на границе раздела между водной и органической фазами и гидролизует сложные эфиры глицерина и жирных кислот[1].

Растущий промышленный спрос на липазы привел к необходимости конструирования новых высокопродуктивных микробных штаммов, которые могли бы продуцировать липазу. Для оценки ее качества необходимо в первую очередь определить ее активность, необходим подбор аналитического метода оценки активности.

Задача настоящей работы заключается в выборе метода определения активности липазы, позволяющего достичь наибольшей степени точности с целью правильной дозировки ферментативных препаратов в процессе создания лекарственной формы.

Обзор аналитических методов определения активности.

Существует множество различных методов для измерения гидролитической активности липазы. Эти методы могут быть классифицированы следующим образом: Титриметрические; Спектральные (фотометрия, колориметрия, флюориметрия, инфракрасная спектроскопия); Хроматографические; Методы, основанные на радиоактивности; Межфазной тензиометрии; Турбодиметрии; Кондуктометрии; Иммунологические; Остановимся подробнее на некоторых из них:

1. Иммуннологические методы анализа.

Иммуннологические методы известны как высокоспецифичные и чувствительные, они имеют первостепенное значение для количественной оценки липаз. Был разработан ряд наборов тестов на основе ELISA и полезен в диапазоне до 500 нг мл-липазы [2]. Эти методы не подходят для оценки активности липаз, происходящих из разных источников, поскольку они требуют выбора широкого спектра специфических антител.

2. Методы анализа, основанные на радиоактивности.

Существуют 2 основных метода: а) использование меченых субстратов липазы и количественное определение освобожденных продуктов, и б) использование немеченых субстратов и определения свободных

жирных кислот, меченных после освобождения. Обычно используемыми радиоактивными субстратами являются олеоглиглицерины, меченные 14C или 3H, а также аналогичные триглицеридные соединения с иодом-131 [3,4]. Маркировка жирных кислот выполняется с использованием 63Ni [5]. Радиоактивные анализы являются специфическими и чувствительными аналитическими методами, но они не позволяют проводить непрерывный мониторинг и требуют много времени из-за этапов экстракции для удаления жирных кислот. Кроме того, они используют радиоактивные вещества.

3. Колориметрические методы анализа.

Основаны на титриметрических с целью количественной оценки продуктов липолиза. Выделенные свободные жирные кислоты превращаются в синее мыло из комплексов жирных кислот. Цветные конечные продукты экстрагируют в органический растворитель и оценивают спектрофотометрическими измерениями [6]. Повышение чувствительности может быть достигнуто путем выбора подходящих реагентов для окрашивания и подходящих органических растворителей. Метод специфичен для жирных кислот и более чувствителен по сравнению с классическим титриметрическим методом. Недостатки метода связаны с использованием токсичных органических растворителей.

4. Кондуктометрия.

Кондуктометрическая оценка активности липазы основана на измерении изменения проводимости раствора из-за изменения концентрации электрического заряда в результате высвобождения свободных жирных кислот. Надежные результаты были получены с использованием триацетина [7]. Из-за его водорастворимости триацетин является подходящим субстратом. Предельная эквивалентная проводимость высвобожденных ацетатных анионов выше по сравнению с предельно-удлиненными жирными кислотами, увеличивая чувствительность определений. Недостатком метода является то, что триацетин не является специфическим липазным субстратом, а проводимость измерений зависит от высокотемпературной зависимости.

5. Хроматографические методы анализа.

Хроматография – это высокочувствительный метод определения. Анализ активности липазы проводится с помощью тонкослойной хроматографии, газовой хроматографии и высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) посредством измерения уровня липидов и высвобождения из свободных жирных кислот без липолиза. Тем не менее, хроматографические определения остаются дорогостоящими и требуют много времени. Кроме того, они требуют опытного персонала и сложного лабораторного оборудования.

6. Биосенсоры.

Биосенсоры, согласно определению IUPAC, представляют собой «устройства, которые используют специфические биохимические реакции, опосредуемые изолированными ферментами, иммуносистемами, тканями, органеллами или целыми клетками для обнаружения химических соединений обычно электрическими, тепловыми или оптическими сигналами» [8]. Различные биосенсоры были разработаны для определения субстратов липаз и определения продуктов липолиза с использованием иммобилизованных ферментов. Их преимущество – быстрота и чувствительность определений, низкая стоимость оборудования.

**Выводы**

В данной обзорной статье были рассмотрены лишь некоторые из многочисленных методик определения фермента липазы в лекарственных препаратах. Т.к ни один аналитический метод не лишен недостатков можно сделать Вывод о том, что методику следует подбирать исходя из имеющегося лабораторного оборудования, реактивов, а также учитывая навыки и квалификацию персонала. Перспективной сферой исследований является разработка новых тест-систем с повышенной чувствительностью, скоростью и простотой использования.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Moss D. W. Enzymes / D. W. Moss, A. R. Henderson, J. F. Kachmar // Textbook of clinical chemistry / N. W. Tietz, ed. – Philadelphia: WB Saunders Co., 1986. – P. 619–774.

2. European Pharmacopoeia 1997. Third Edition.

3. Briquet-Laugier, V.; Ben-Zeev, O.; Doolittle, M.H. Determining lipoprotein lipase and hepatic lipase activity using radiolabelled substrates, In: Methods in Molecular Biology; Doolittle, M.; Reue, K.; Eds.; Humana Press, Totowa, New Jersey, 1999; pp. 81-94

4. Kropp, J.; Knapp, R. (Jr.); Weyenberg, A.; McPherson, D.; Ambrose, K.; Callahan, A.; Bergmann, K.; Biersack, H-J. Evaluation of pancreatic lipase activity by simple urine analysis after oral administration of a new iodine-131-1abeled triglyceride. Eur. J. Nuc. Med., 1994, 21, 1227-1230.

5. Huang, J.; Roheim, P.S.; Sloop, C.H.; Wong, L. A sensitive, inexpensive method for determining minute quantities of lipase activity. 1989, 179, 413-417.

6. Duncombe, W.G. The colorimetric determination of long-chain fatty acids in the 0.05–0.5”mole range. Biochem. J., 1963, 88, 710.

7. Ballot, C.; Favre-Bonvin, G.; Wallach, J.M. Conductimetric assay of a bacterial lipase using triacetin as a substrate. Anal. Letters, 1982, 15(B13), 1119-1129.

8. IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the “Gold Book”). Compiled by McNaught, A. D.; Wilkinson., A.; Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1997.

## SUMMARY

### *CHARACTERISTICS OF LYPASE AND METHODS FOR DETERMINATION OF ITS ACTIVITY IN ENZYMATIC DRUGS.*

**Parfenenkova A.N., 3rd year student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Nowadays, due to the errors of the people in nutrition and the enzymatic deficiency of certain parts of the population, the demand for enzyme preparations increases. It’s lead to the identification of new sources of enzymes with unique properties and generated a great interest in applying rapid, reliable, specific, selective, and sensitive analytical methods for evaluating their catalytic activity. In this overview, we consider methods for determining lipase activity. Their comparative characteristics are given.

***Key words:*** Enzyme preparations, enzymatic activity, analytical methods.

## REFERENCES

1. Moss D. W. Enzymes / D. W. Moss, A. R. Henderson, J. F. Kachmar // Textbook of clinical chemistry / N. W. Tietz, ed. – Philadelphia: WB Saunders Co., 1986. – P. 619–774.

2. European Pharmacopoeia 1997. Third Edition.

3. Briquet-Laugier, V.; Ben-Zeev, O.; Doolittle, M.H. Determining lipoprotein lipase and hepatic lipase activity using radiolabelled substrates, In: Methods in Molecular Biology; Doolittle, M.; Reue, K.; Eds.; Humana Press, Totowa, New Jersey, 1999; pp. 81-94

4. Kropp, J.; Knapp, R. (Jr.); Weyenberg, A.; McPherson, D.; Ambrose, K.; Callahan, A.; Bergmann, K.; Biersack, H-J. Evaluation of pancreatic lipase activity by simple urine analysis after oral administration of a new iodine-131-1abeled triglyceride. Eur. J. Nuc. Med., 1994, 21, 1227-1230.

5. Huang, J.; Roheim, P.S.; Sloop, C.H.; Wong, L. A sensitive, inexpensive method for determining minute quantities of lipase activity, 1989, 179, 413-417.

6. Duncombe, W.G. The colorimetric determination of long-chain fatty acids in the 0.05–0.5”mole range. Biochem. J., 1963, 88, 710.

7. Ballot, C.; Favre-Bonvin, G.; Wallach, J.M. Conductimetric assay of a bacterial lipase using triacetin as a substrate. Anal. Letters, 1982, 15(B13), 1119-1129.

8. IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the “Gold Book”). Compiled by McNaught, A. D.; Wilkinson, A.; Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1997.

# ДИГИДРОКСАНТОНЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ, ОБЛАДАЮЩИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

**Парфенов Д.Ф., студ. 4 курса**
Руководители: **Гурина С.В.,** к. биол. наук, доцент,
**Алексеева Л.Н.,** ассистент кафедры орган. химии
Санкт-Петербургский государственный химико–фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14 Российская Федерация

***E-mail:*** dmitrij.parfenov@pharminnotech.com

Проведены исследования по выявлению противомикробной активности дигидроксантонов – препаратов, впервые синтезированных на кафедре органической химии СПХФУ

***Ключевые слова:*** *дигидроксантоны, противомикробная активность.*

Проблема устойчивости микроорганизмов к антимикробным препаратам является одной из актуальных проблем в медицине, привлекающая к себе внимание большого круга специалистов. Частое применение таких препаратов в различных областях способствует отбору, выживанию и размножению резистентных форм микроорганизмов и снижению эффективности лечения инфекционных заболеваний. Возникает необходимость создания новых противомикробных препаратов, заменяющих старые. В связи с этим, большое теоретическое и практическое значение имеют исследования противомикробной активности новых продуктов органического синтеза с целью выявления перспективных для практического применения веществ. Наше внимание привлекли дигидроксантоны – О-содержащие гетероциклические соединения. Производные этого класса соединений обладают различными видами биологической активности, в том числе и противомикробной [3].

## Экспериментальная часть

Для исследования противомикробной активности были получены производные дигидроксантона. Эти О-содержащие гетероциклические соединения, имеющие бензо-γ–пироновое строение и обладающие противомикробной активностью преимущественно в отношении $Г^+$ бактерий. Представляют собой светло – желтые кристаллические вещества, плохо растворимые в воде и хорошо растворимые в ДМСО, спирте [3].

Противомикробную активность дигидроксантонов определили методом серийных разведений в жидких питательных средах с последующим высевом на плотные питательные среды [2]. Эксперименты выполнили в асептичесных условиях.

Исходная концентрация растворов исследуемых веществ составила 1мкг/мл. Полученные вещества нерастворимы в воде, поэтому в качестве растворителя применяли 50% водный раствор ДМСО.

В качестве тест-микроорганизмов использовали штаммы *Escherichia coli, Staphylococcusaureus, Candida albicans.*

Для проведения экспериментов использовали суточные культуры бактерий, выращенные на МПА, и 2-х суточную культуру дрожжей, выращенную на плотной среде Сабуро.

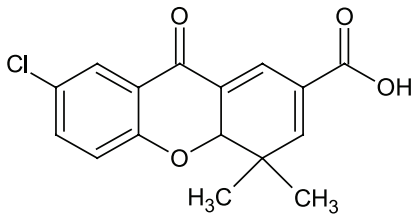
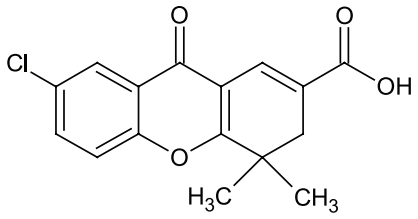
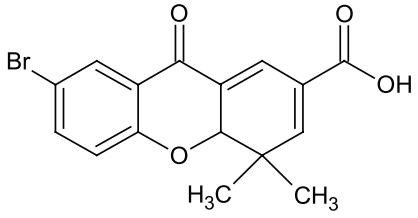
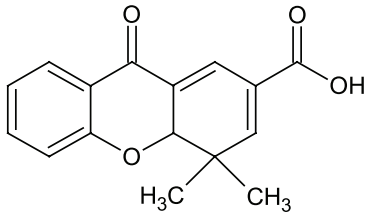
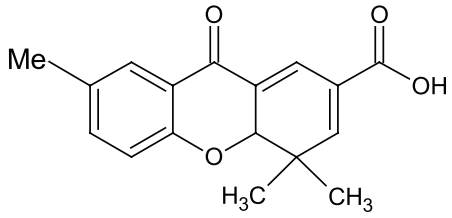
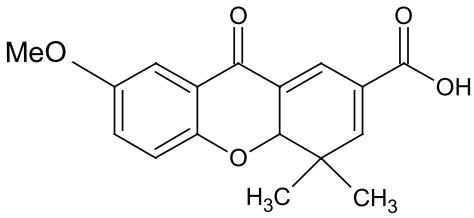
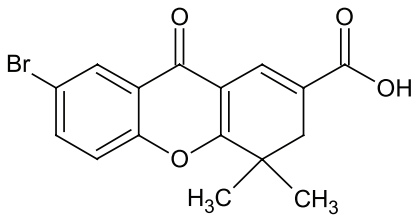
Готовили взвесь тест-культур в физиологическом растворе по бактериальному стандарту мутности ($1x10^9$ клеток/мл) и ряд разведений до концентрации клеток $1x10^6$в мл.

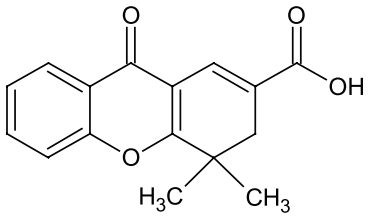
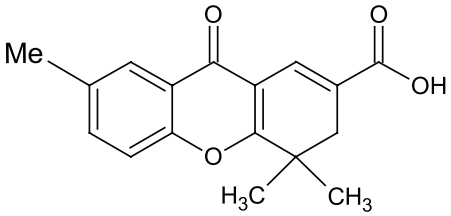
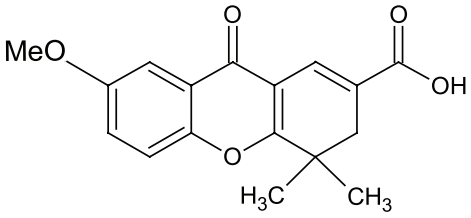
В каждую пробирку вносили по 0,1мл взвеси клеток микроорганизмов в концентрации $1x10^5$ кл/мл. Посевы термостатировали 24 часа при температуре $37^0$С (для бактерий) и при температуре $24^0$С (для дрожжей). Результаты учитывали визуально по наличию роста микроорганизмов в жидкой питательной среде (помутнение среды, образование осадка).

Для выявления характера антимикробного действия (цидного или статического) производили высев (штриховой посев петлей) на чашки Петри с мясопептонным агаром (МПА) из всех пробирок, в которых визуально не наблюдали роста микроорганизмов. После оценивали рост или отсутствие роста тест-культур на плотной питательной среде. Определяли минимальные подавляющие (МПК) концентрации исследуемых веществ (табл.).

**Таблица**

**ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ДИГИДРОКСАНТОНОВ**

| № п/п | Соединение | Формула соединения | Тест-культура | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | St. aureus | E. coli | C. albicans |
| | | | (МПК), мкг/мл | | |
| 1. | CNB – 17 |  | 1,95 | 125 | 125 |
| 2. | CNB – 18 |  | 62,5 | 250 | 250 |
| 3. | CNB – 21 |  | 62,5 | 250 | 125 |
| 4. | CNB – 22 |  | 62,5 | 250 | 250 |
| 5. | CNB – 23 |  | 62,5 | 250 | 500 |
| 6. | CNB – 24 |  | 62,5 | 250 | 250 |
| 7. | CNB – 25 |  | 15,63 | 125 | 250 |

| № п/п | Соединение | Формула соединения | Тест-культура | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | St. aureus | E. coli | C. albicans |
| | | | (МПК), мкг/мл | | |
| 8. | CNB – 26 |  | 15,63 | 125 | 250 |
| 9. | CNB – 27 |  | 31,25 | 250 | 500 |
| 10. | CNB – 28 |  | 1,95 | 125 | 500 |

В данной таблице представлены структурные формулы производных дигидроксантов, их структурные формулы, а также МПК в отношении *St. aureus, E. coli и C. albicans*

Исследуемые производные дигидроксантонов оказывали подавляющее действие на грамположительную культуру *Staphylococcus aureus.* Наиболее выраженный противостафилококковый эффект проявили соединения CNB – 17 и CNB – 28 (МПК – 1,95 мг/мл), имеющие в составе хлорид и метокси радикалы соответственно. Другие производные, отличающиеся от выше перечисленных расположением двойных связей в кольце с ацильным радикалом и заместителями (таких, как и бромид, радикал или их отсутствие), менее активны. Полученные производные не оказывали заметного ингибирующего влияния на рост грамотрицательной бактерии *Escherichia coli* и дрожжей *Candida albicans* (табл.)

**Выводы:** в результате полученных данных можно сказать, что данные *производные дигидроксантонов* проявили в разной степени выраженности противомикробное действие на *St. aureus* и были малоэффективны в отношении грамотрицательных бактерий и дрожжей.

Противостафилококковая активность исследуемых соединений зависела от характера заместителя [4]. Наиболее активными были производные, имеющие заместители -Cl и –MeO в 4 положении.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Комаров, А.В. Синтез, строение, свойства и биологическая активность 4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин-6-онов с непредельным радикалом в положении 2 гетероцикла// Дисс. канд. хим. наук, СПб. – 2004. – 138 с.

2. Миронов, А.Н Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова, Н.Д. Бутанян и др. // М.: Гриф и К. – 2012. – 944 с.

3. Михайлова, Т.М., Оленников Д.Н., Танхаева Л.М. Биологическое действие ксантановых соединений // Сибирский медицинский журнал. 2005 г. – Т. 56. – №7 – с. 72 – 78

4. Маянский, А.Н. Чеботарь И.В. Стафилококковые биопленки: структура, регуляция, отторжение // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2011 г. – с. 101 – 108.

5. Шаркова, В. А. Генетически обусловленная патогенность и резистентность штаммов Staphylococcusspp / В.А. Шаркова, Е.Ф. Лайман, М.Е. Мазур // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2014 г.

**SUMMARY**

***DIGIDROXANTONES AND THEIR DERIVATIVES WITH ANTIMICROBIAL ACTIVITY***

**Parfenov D.F., 4th year student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**197376, St. Petersburg, 14, prof. Popova St., Russian Federation**

Studies were conducted to identify the antimicrobial activity of dihydroxanthones, the drugs first synthesized at the Department of Organic Chemistry of SPCFU.

***Key words**:* dihydroxanthones, antimicrobial activity.

**REFERENCES**

1. Komarov, A.V. Synthesis, structure, properties and biological activity of 4-hydroxy-6H-1,3-oxazin-6-ones with unsaturated radical at position 2 of the heterocycle // Diss. Cand. chem. Sciences, St. Petersburg. – 2004. – 138 p.

2. Mironov, A.N / Guide to conducting preclinical studies of medicines. Part one // Under red. Mironova, N.D. Butanian. and others. Moscow: Grif i K. – 2012. – 944 p.

3. Mikhailova TM, Olennikov DN, Tankhaeva LM Biological action of xanthan compounds / / Siberian Medical Journal. – 2005. – T. 56. – №7. – p. 72 – 78

4. Mayanskii A.N. Chebotar I.V. Staphylococcal biofilms: structure, regulation, rejection // Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunology. – 2011 – p. 101 – 108.

## ВЛИЯНИЕ РЕНТГЕНОВСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА АКТИВИРОВАНОЕ ЧАСТИЧНОЕ ТРОМБОПЛАСТИНОВОЕ И ТРОМБИНОВОЕ ВРЕМЯ КОАГУЛЯЦИОННОГО ПРОЦЕССА КРОВИ

**Петров Д.В., студ. 2 курса**
Руководитель: **Повыдыш М.Н.**, д.б.н., нач. ОНИР
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** petrov.dan4402@yandex.ru

Продемонстрирована зависимость изменения протромбинового (ПТВ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) от длительности воздействия ионизирующего (рентгеновского) излучения. В результате проведенных экспериментов установлено, что при воздействии ионизирующего излучения слабой интенсивности происходит стимуляция коагуляционных процессов. Отмечен недельный интервал времени, который отражает существенную задержку реакции организма на радиационное воздействие.

***Ключевые слова***: *активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время, гемостаз, электромагнитное излучение, предельно допустимые условия (ПДУ), радиационный гормезис.*

Изучение состояния организма при воздействии ионизирующего излучения малой интенсивности показало, что оно может выступать в качестве иммуномодулятора [1] и активатора некоторых физиологических процессов в организме. Имеется физиологический уровень воздействия излучений, благоприятный для жизнедеятельности. Если культуру парамеций (инфузорий-туфелек) изолировать от радиационных воздействий в свинцовом контейнере, в ней резко замедляется процесс деления клеток [2,3]. Малые дозы излучения активируют иммунную систему [1,3] у разных видов животных и ключевые мембраносвязанные ферменты, в частности аденилатциклазу, активируют репарационные системы [4] и повышают устойчивость клеток и организма к последующим более высоким дозам облучения. Эксперименты свидетельствуют о том, что под влиянием малых доз ионизирующих излучений естественная продолжительность жизни животных увеличивается на 10-12% по сравнению с адекватным контролем [5].

Одной из основных систем, определяющая гомеостатические параметры организма, является кровеносная система. В связи с этим, целью данной работы – является оценка влияния электромагнитного ионизирующего излучения на гемостатические параметры с возможностью обнаружения диапазона стимулирующих доз.

**Экспериментальная часть**

Исследование проводилось на 9 белых крысах самок БП массой 300 г. Для проведения экспериментов были изготовлены короба из картона длиной 40 см, шириной 25 см и высотой 15 см, в которые помещали крыс для ограничения их движения во время проведения эксперимента (по 1 крысе в короб). Картон, являющийся материалом стенок короба, является проницаемым для высокочастотного излучения и не искажает результатов исследования. Физиологические состояния крыс в данном эксперименте не учитывались.

В качестве ионизирующего излучения использовали рентгеновское изучение, интенсивность которого подбирали для каждого животного с требуемой дозой облучения, не большей полулетальной дозы в течении 30 дней после облучения, $LD_{50/30}$= 7,5 Зв.

Значение эквивалентных доз подбирались по клинической картине от воздействия ионизирующего излучения на человека. Данные взяты из справочника [6] и использованы в данном эксперимента путем пересчета данных об оценке влияния рентгеновского излучения на организм человека с учетом усредненных взвешивающих коэффициентов поглощения излучения тканями грызунов. Время облучения рассчитывалось по формуле, выведенной под задачи эксперимента. В данном эксперименте: $U_a$ = 90 кВ, $I_a$ = 6 мкА. Анод представлен W, поглощение слоем Be в рентгеновской трубке не учитывается, поглощение слоем вещества биологического объекта также не учитывается, расстояние до источника излучения составляет 0,1 м.

Фактор стресса, связанный с отсутствием доступа к воде и пище во время проведения эксперимента, не учитывали, т.к. продолжительность эксперимента составляла не более 3,5 минут.

Взятие крови для определения протромбинового времени (ПТВ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) осуществляли до постановки опыта, через 3-3,5 часа и 7,14 дней после начала эксперимента. Время экспозиции 3-3,5 часа после облучения выбрано по аналогии с источником [2]. Кровь забирали в пробирки с натрия цитратом (3,8%), центрифугировали до осаждения тромбоцитарной массы и замораживали готовую плазму в холодильнике на 2 суток.

**Результаты эксперимента**

Средние значения ПТВ и АЧТВ при фоновом воздействии представлены в табл. №1. Полученные в результате измерений небольшие значения погрешности между животными свидетельствует об их сходимости.

**Таблица 1**

**ЗНАЧЕНИЯ ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ДО ОБЛУЧЕНИЯ**

| **Погрешность** | ПТВ | АЧТВ |
|---|---|---|
| Абсолютное со средним | 21.6±0.75 | 17.18±1.58 |
| Относительная | 3.45% | 9.18% |
| Коэффициент Стьюдента | 2.306 (95%) | 2.021 (95%) |

При оценке влияния ионизирующего излучения на гемостатические параметры можно сделать заключение, что через 3 часа после облучения средние значения ПТВ увеличилось от 21.6±0.75 до 30.34±4.85 с, а АЧТВ – от 17.18±1.58 до 30.47±3.34 с (рис. 1,а). При больших дозах облучения значения ПТВ и АЧТВ не сильно отличаются от средних значений тех же параметров до проведения эксперимента, что может быть связано с замедленной реакцией нативных структур фибриногена и активаторов коагуляционного процесса на облучение. Через 7 дней после облучения средние значения ПТВ уменьшилось от 30.34±4.85 до 25.51±3.97 с, а АЧТВ – от 30.47±3.34 до 29.09±2.19 с (рис. 1,б). Значения ПТВ и АЧТВ у крыс, облученных дозами в диапазоне от 15 мЗв до 150 мЗв выравниваются со средними значениями исследуемых параметров, что связано с компенсаторными механизмами реакции организма на внешний раздражитель. Через 14 дней после облучения средние значения ПТВ уменьшилось от 25.51±3.97 до 20.06±3.88 с, а АЧТВ – от 29.09±2.19 до 26.43±6.66 с (рис. 1,в). Резкое понижение АЧТВ в диапазоне доз от 15 до 50 мЗв свидетельствует предположительно о стимуляции внешним раздражителем коагуляционного процесса.

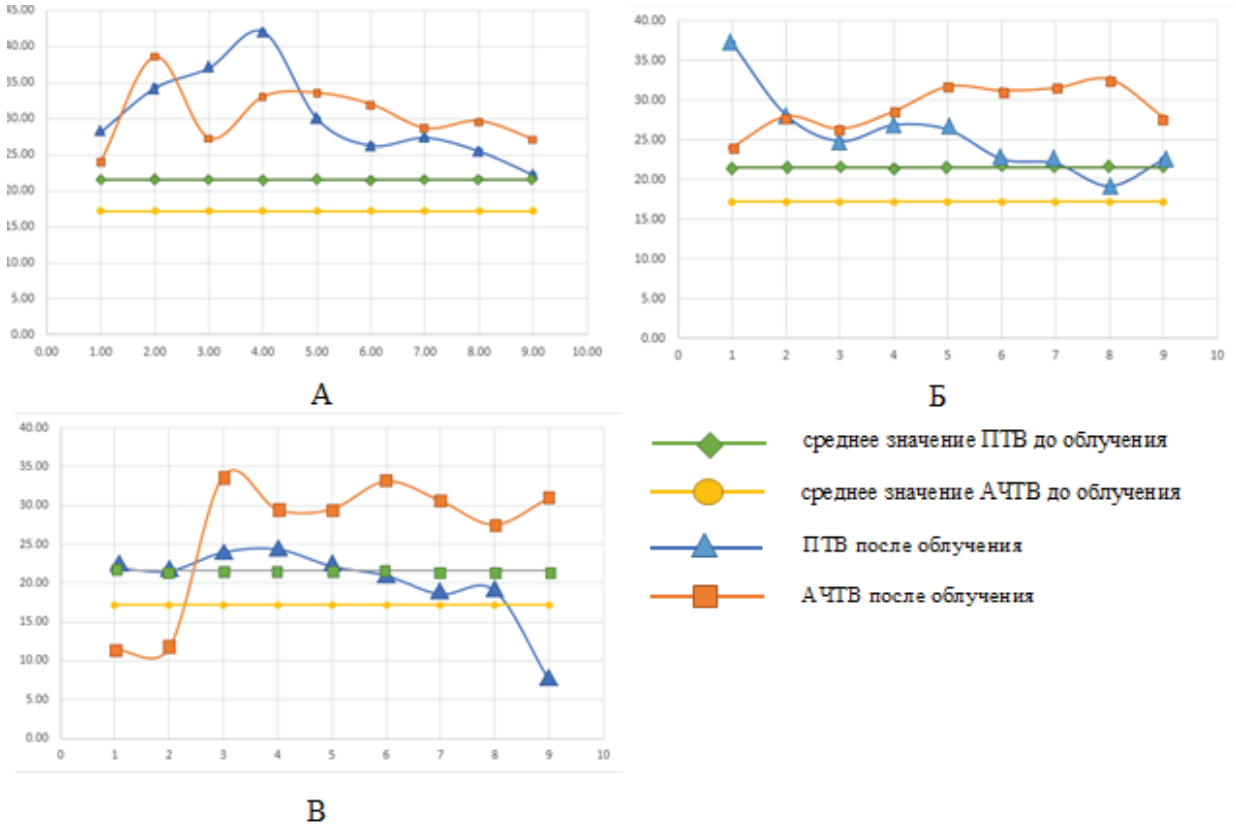



**Рис. 1.** Оценка влияния ионизирующего излучения на гемостатические параметры

**Выводы**

Данный модельный эксперимент позволил установить необходимость сузить диапазон доз излучения до диапазона от 15 до 75 мЗв, который, по мнению автора, может быть связан с явлением радиационного *гормезиса* (стимуляция биохимических и иммунных процессов в организме без обязательно присутствия внешнего раздражителя). Предложенный диапазон эквивалентных доз схож с иммуномодулирующим диапазоном (10-100 Гр), при котором наблюдется повышение количества лимфоцитов [2]. Понижение через длительный период после облучения основного параметра коагуляционного процесса – АЧТВ – без радиационного поражения организма дает предположить, что терапия ионизирующим излучением в диапазоне доз от 15 до 75 мЗв, возможно, будет являться эффективной составляющей лечения гемофилии.

Следующий этап исследования будет направлен на оценку эффективной дозы излучения, поглощенной биологическим объектом и расширение выборки для получения статистически верных экспериментальных данных.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Evidence for radiation hormesis after in vitro exposure of human lymphocytes to low doses of ionizing radiation. International Dose-Response Society. 6:252-271, 2008; DOI: 10.2203/dose-response.07-024.Rithidech. ISSN: 1559-3258.

2. Котеров А.Н., Никольский А.В. Адаптация к облучению in vivo // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2000. – Т.45. – №1. – С. 5-9.

3. Македонов, Г.П., Цховребова Л.В., Унжаков С.В. Радиоадаптивный ответ в лимфоцитах детей, проживающих на территориях, загрязненных радионуклидами в результате аварии на Чернобыльской АЭС / Г.П. Македонов, Л.В. Цховребова, С.В. Унжаков // Рад. Биология. Радиоэкол. 1997. – Т.37. – №4. – С. 640-644.

4. Lloyd D.C., Edvards A.A., Leonard D.C. et al. Frequencies of chromosomal aberrations induced in human blood lymphocytes by low doses of X-rays // Internat. J. Radiat. Biol. 1988. V. 53. №1. P. 49-55.

5. Москалев, Ю.И. Отдаленные последствия ионизирующих излучений. М.: Медицина, 1991.
6. Моисеев, А.А., Иванов В.И. Справочник по дозиметрии и радиационной гигиене. 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Энергоатомиздат, 1984. – 296 с.

**SUMMARY**

***THE INFLUENCE OF X-RAY RADIATION ON ACTIVATED PARTIAL THROMBOPLASTIN AND THROMBIN TIME OF THE BLOOD COAGULATION PROCESS***

**Petrov D.V., 2nd year student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The dependences of the change of prothrombin (PTT) and activated partial thromboplastin time (APTT) on the duration of exposure to ionizing (X-ray) radiation were demonstrated. As a result of the experiments which were carried out within two weeks, it was found that the stimulation of coagulation processes occurs when objects are exposed to ionizing radiation of weak intensity. A weekly interval is marked, which reflects a significant delay of the body's reaction to radiation exposure.

***Key words:*** activated partial thromboplastin time, thrombin time, hemostasis, electromagnetic radiation, maximum allowable conditions (MAC), radiation hormesis.

**REFERENCES**

1. Evidence for radiation hormesis after in vitro exposure of human lymphocytes to low doses of ionizing radiation. International Dose-Response Society. 6:252-271, 2008; DOI: 10.2203/dose-response.07-024.Rithidech. ISSN: 1559-3258;
2. Koterov A. N., Nikol'skiy, A. V. Adaptation to irradiation in vivo // Med. radiograms'. and radiats. security. 2000. V. 45. № 1. P. 5-9;
3. Macedonia G. P., Tskhovrebova L. V., Unzhakov, S. V., Radioadaptive response in lymphocytes of children living on territories contaminated with radionuclides as a result of the Chernobyl accident // Rad. Biology. Radioecol. 1997. V. 37. № 4. P. 640-644;
4. Lloyd D.C., Edvards A.A., Leonard D.C. et al. Frequencies of chromosomal aberrations induced in human blood lymphocytes by low doses of X-rays // Internat. J. Radiat. Biol. 1988. V. 53. №1. P. 49-55;
5. Moskalev, Y. I. the long-term effects of ionizing radiation. Moscow: Medicine, 1991;
Moiseev, V. I. Ivanov. Guide to dosimetry and radiation hygiene. 3rd ed., rev. and add. – M.: Energoatomizdat, 1984 . – 296 p.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ОБРАТИМОЙ СОИММОБИЛИЗАЦИИ ФЕРМЕНТОВ ИЗ РАЗЛИЧНОГО СЫРЬЯ С ЦЕЛЬЮ СОЗДАНИЯ ИННОВАЦИОННОЙ ФАРМКОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ФЕРМЕНТНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**Пилипчук Ю.П., магистр 2 года обучения**
Руководитель: **Глазова Н.В.**, доцент, к.х.н.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail:*** yuliya.pilipchuk@pharminnotech.com

В настоящее время для лечения ферментной недостаточности в основном используются ферментные препараты с кислотостойкой оболочкой. Так как использование кислотостойкой кишечнорастворимой оболочки не гарантирует сохранение ферментной активности от агрессивного воздействия среды желудка, актуальным является разработка фармацевтических композиций без кислотостойкой оболочки.

***Ключевые слова****: обратимая соиммобилизация, ферментная недостаточность, ферменты, фармкомпозиция.*

В настоящее время для лечения ферментной недостаточности в основном используют ферментные препараты. Эффективность данных препаратов определяется входящими в их состав комплексом гидролитических ферментов. Чтобы оказать лечебное воздействие комплекс должен пройти агрессивную среду желудка (pH=1,5-2). Для сохранения ферментной активности производители ферментных препаратов используют различные лекарственные, к ним относятся: таблетки с кислотостойкой оболочкой (занимают 51.6 % рынка ферментных препаратов), капсулы кишечнорастворимые (32,6%), драже кишечнорастворимые (14.3%) [1].

Каждая из лекарственных форм ферментных препаратов имеет различный компонентный состав, однако всех их объединяет наличие кишечнорастворимой оболочки для прохождения кислой среды желудка. Однако применение кислотостойкой кишечнорастворимой оболочки имеет ряд недостатков: невозможность применения данных препаратов людьми с нарушением нормального функционировании механизма «глотание» и маленькими детьми; вероятность преждевременного разрушения защитной оболочки, что приведет в потери ферментной активности уже в среде желудка; до сих пор не выявлено как компоненты кислотостойкой оболочки после растворения в кишечнике утилизируется организмом.

Эти проблемы может решить создание фармацевтической композиции для лечения и профилактики ферментной недостаточности без использования кислотостойкой оболочки на основе различных карбоксильных катионитов. В основе данной разработки лежит метод обратимой диссоциации. Метод основан на способности некоторых карбоксильных катионитов обратимо диссоциировать сорбированные ионы при определенном значении pH (при pH среды кишечника 7.0-7.6) и неспособности диссоциировать сорбированные ионы при pH=1.5-2 (значение pH среды желудка).

## Экспериментальная часть

Раннее на кафедре биотехнологии уже проходили исследования по созданию фармацевтической композиции ферментов без кислотостойкой оболочки на основе карбоксильного катионита Биокарб. Биокарб является макросетчатым сорбентом (сополимер полиакриловой кислоты и диметакрилатэтиленгликоля). Преимуществами сорбента является то, что он не изменяет свою конформации при изменении ионной силы раствора, при протонировании карбоксильных групп не происходит изменения степени набухания. Однако, данный сорбент был снят с производства и возникла необходимость найти аналог. В качестве аналога сорбента была выбрана каонообменная смола DIAION WK100 (Mitsubishi chemical corporation, Japan). DIAION WK100 слабокарбоксильный катионит на основе метакрилата, благодаря улучшенной структуре пор обладает высокой скоростью ионного обмена, а так же высокой адсорбционной емкостью [3].

Был проведен сравнительный анализ сорбции микробной амилазы (препарат амилосубтилин ГЗХ) при различных pH на сорбентах Биокарб и WK100. Результаты исследования представлены на рисунке 1.

Как видно из рисунка 1, при сорбции амилазы на сорбентах Биокарб и WK100 наблюдается характерная для карбоксильных катионитов колоколообразная зависимость емкости сорбции от pH. Так же видно, что при сорбции на смоле WK100, в отличии от Биокарба, происходит сорбция ионов в кислой среде, что может быть обусловлено наличием в составе смолы метильных групп.

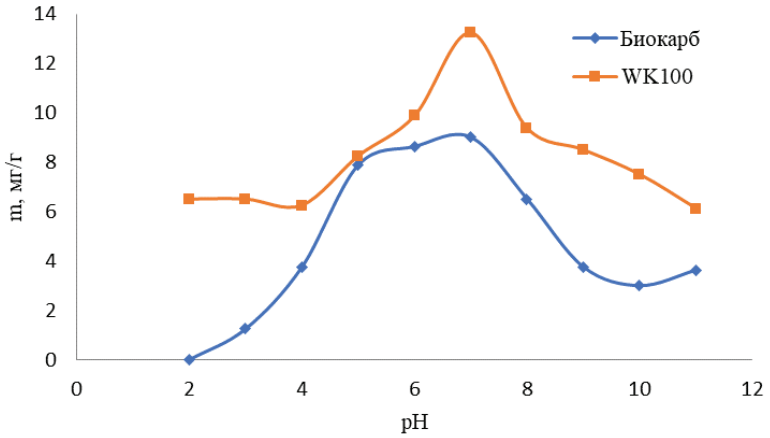



**Рис. 1.** Зависимость емкости сорбции амилазы (амилосубтилин ГЗХ) от pH на сорбентах Биокарб и WK100

При исследовании использовались ферментные препараты различного происхождения: источник панкреатических ферменов – субстанция панкреатина (Pancreatin Sigma); α-амилазы, протеазы микробного происхождения – амилосубтилин Г3Х, протосубтилин Г3Х; в качестве нового источника α-амилазы, протеазы и липазы микробного происхождения были взяты высокоочищенные ферментные препараты, используемые в отрасли пивоварения, компании Novozymes (Termalys,Neutrase, Lipolase).

Исследована зависимость емкости сорбции ферментов различного происхождения на сорбенте DIAION WK100 в зависимости от pH. Результаты представлены на рисунке 2.

Как видно из рисунка 2, при сорбции всех ферментов на сорбенте DIAION WK100 наблюдается характерная для карбоксильных катионитов колоколообразная зависимость емкости сорбции от pH. Видно, что пики максимума емкости сорбции смещены в зависимости от структурных свойств ферментов. Однако для всех ферментов, за исключением протеазы (Neutrase), общее оптимальное значение pH сорбции находится в районе 6,0. Протеаза (Neutrase) при pH=6,0 имеет низкую емкость сорбции и ее использование при данном значении pH неэффективно.

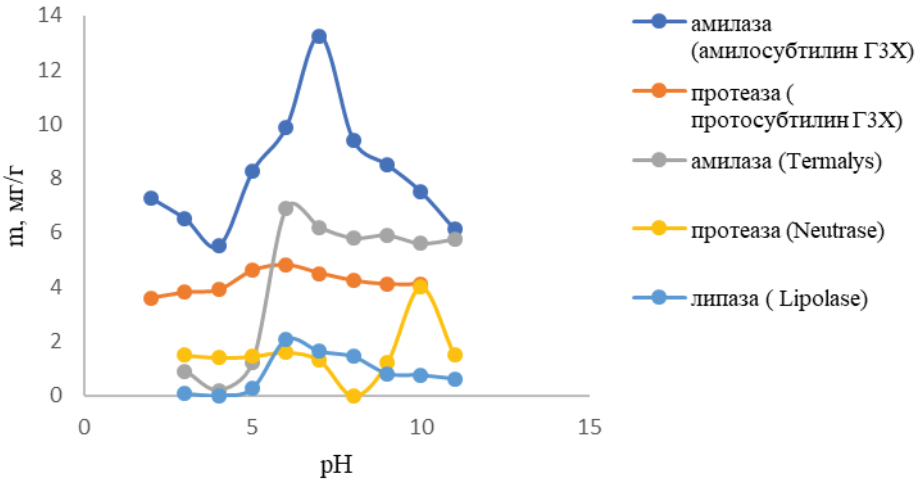



**Рис. 2.** График зависимости емкости сорбции ферментов от pH

## Вывод

Был проведен сравнительный анализ зависимости емкости сорбции от pH на сорбентах Биокарб и WK100. Были найдены и исследованы новые источники микробных ферментов. Были изучены свойства и закономерности сорбции ферментов различного происхождения на сорбенте DIAION WK100. На основании исследования было выявлено оптимальное значение для сорбции ферментов различного происхождения (pH=6,0). В дальнейшем планируется изучить изотермические процессы сорбции ферментов на сорбенте DIAION WK100, провести соиммобилизацию ферментов на выбранном носите, проверить кистолоустойчивость полученного комплекса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Уварова, Ю. Рынок ферментных препаратов // Журнал «Ремедиум» – №4, 2012 – С. 42-43.

2. Weakly Acidic Cation Exchange ResinsDIAION™ series. [Электронный ресурс] / Режим доступа: https://www.m-chemical.co.jp/en/products/departments/mcc/ion/product/1201065_8072.html Дата обращения: 23.02.2018.

3. Омельянова, А.П. Модификация протеиназ из различного сырья // материалы Международной научно-практической конференции «Биотехнология и качество жизни» 18-20 Марта 2014 г. – М.: ЗАО «Экспо-биохим – технологии», РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2014.

**SUMMARY**

***RESEARCH OF REVERSIBLE COIMMOBILIZATION OF ENZYMES FROM VARIOUS RAW MATERIALS IN ORDER TO CREATE AN INNOVATIVE PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR THE PREVENTION OF ENZYME DEFICIENCY***

**Pilipchuk Y.P., 2nd year master student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

At the moment, for the treatment of enzyme deficiency is mainly used enzyme preparations with acid-resistant shell. As the use of acid-resistant intestinal-soluble shell does not guarantee the preservation of enzyme activity from the aggressive action of the environment of the stomach, it is important to develop pharmaceutical compositions without acid-resistant shell.

***Key words:*** reversible coimmobilized, enzyme deficiency, enzymes, pharmaceutical composition.

**REFERENCES**

1. Uvarova U. Market of enzyme preparations / / Journal of Remedium – № 4, 2012 – pp. 42 – 43.
2. Weakly Acidic Cation Exchange ResinsDIAION ™ series. [Electronic resource] / Access mode: https://www.m-chemical.co.jp/en/products/departments/mcc/ion/product/1201065_8072.html Date of circulation: 23.02.2018.
3. Omelyanova, A.P. Modification of proteinases from various raw materials / /Materials of the International Scientific and Practical Conference " Biotechnology and quality of life" 18-20 March 2014 – M.: ZAO "Expo-biohim-technology", RHTU them. DI. Mendeleyev, 2014 –S.

**ПРОТЕОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НАНОКОМПЛЕКСОВ НА ОСНОВЕ ХИМОТРИПСИНА И НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА**

**Плющенко А.В.[1,2], м.н.с., асп. 3 года обучения, Митусова К.А.[2], студ. 5 курса**
Руководитель: **Писарев О.А.**, канд. хим. наук, проф.
[1] Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук, 199004, Санкт-Петербург, Большой пр. В. О., д. 31, Российская Федерация;
[2] Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, 195251, Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 29, Российская Федерация

***E-mail**:* anutta999@mail.ru

Гибридные органо-неорганические комплексы протеолитического фермента химотрипсина (ХТ) с наночастицами серебра (НЧ Ag) получены в процессе реакции синтеза НЧ Ag боргидридным методом в присутствии фермента. Химотрипсин стабилизировал НЧ Ag в растворе. Изучена протеолитическая активность ХТ в составе нанокомплекса в сравнении с нативным ферментом. Показано, что в щелочной среде протеолитическая активность ХТ в составе нанокомплекса сохранялась.

***Ключевые слова:*** *нанокомплекс, наночастицы серебра, протеолитическая активность, химотрипсин.*

Протеолитические ферменты широко используются в медицине для лечения различных воспалительных процессов. Направленное регулирование активности ферментов в неоптимальных для их функционирования условиях среды является актуальной задачей биотехнологии, для решения которой могут быть использованы НЧ [1]. НЧ Ag представляют большой интерес для медицины в связи с их антибактериальными и противовирусными свойствами [2]. Одним из наиболее широко используемых методов синтеза НЧ Ag является метод химического восстановления, преимуществами которого являются получение наночастиц малого размера, высокий выход продукта реакции, а также простота осуществления и экономичность синтеза [3].

Нанокомплекс на основе ХТ и НЧ Ag, обладающий протеолитическими и бактерицидными свойствами, позволит создавать комплексные лекарственные препараты для лечения ран, ожогов и других воспалительных процессов.

Целью настоящей работы являлось исследование протеолитической активности ХТ в составе нанокомплексов Ag-ХТ в сравнении с нативным ферментом при изменении pH среды.

## Экспериментальная часть

В работе использовали α-химотрипсин (КФ 3.4.21.1, «AppliChem», Германия), нитрат серебра, боргидрид натрия, натрия гидроксид, ускусную кислоту, ортофосфорную кислоту и борную кислоту производства «Вектон» (Россия).

Синтез нанокомплексов Ag-ХТ осуществлялся в процессе реакции восстановления нитрата серебра ($AgNO_3$) боргидридом натрия ($NaBH_4$) в водной среде в присутствии ХТ при атмосферном давлении и температуре $4^0$С при 24-х кратном избытке количества восстановителя. Концентрация Ag ($C_{Ag}$) составляла 0.1 мг/мл, концентрация ХТ ($C_{XT}$) – 2 мг/мл.

Полученные растворы сохраняли агрегативную стабильность не менее месяца, следовательно, ХТ являлся эффективным стабилизатором НЧ Ag.

Для проведения экспериментов по ферментативной кинетике раствор белка-субстрата (казеинат натрия) объемом 70 мл с концентрацией белка 10 мг/мл готовился с использованием универсального буфера $Уб_3$ [4]. Значение pH раствора изменялось путем добавления различного количества 1 н. NaOH. Раствор субстрата термостатировался при $37^0$С. Из полученного раствора 2 мл отбирались в качестве контрольной пробы. В оставшиеся 68 мл раствора субстрата добавлялись 3.4 мл раствора нативного ХТ, либо нанокомплекса Ag-ХТ. Через определенные промежутки времени из реакционной смеси отбирались пробы по 2 мл. Для прерывания реакции путем денатурации белка каждая проба (в том числе контрольная) смешивались с 3 мл 0.5 н. трихлоруксусной кислоты. Затем пробы фильтровались, и измерялась при 280 нм оптическая плотность надосадочной жидкости. Концентрацию расщепленного белка определяли, используя калибровочную кривую, построенную для тирозина.

Поскольку нативный ХТ проявляет наибольшую ферментативную активность при pH ~8.0, а при изменении pH среды его активность снижается, эксперименты проводились в условиях pH 8.0 и 11.0. На рис. 1 представлены результаты исследования кинетики гидролиза казеината натрия нативным ХТ и нанокомплексом Ag-ХТ в выбранных условиях. Активность нанокомплекса при pH 8.0 понижалась по сравнению с активностью нативного ХТ на ~8%. В щелочной среде (pH 11.0) активность нативного ХТ понижалась примерно на 25%, при этом активность нанокомплекса Ag-ХТ превышала активность нативного ХТ на ~10-15%. Кривые кинетики гидролиза субстрата для нанокомплекса Ag-ХТ при pH 8.0 и 11.0 практически совпадали, следовательно, в щелочной среде протеолитическая активность ХТ в составе нанокомплекса сохранялась.

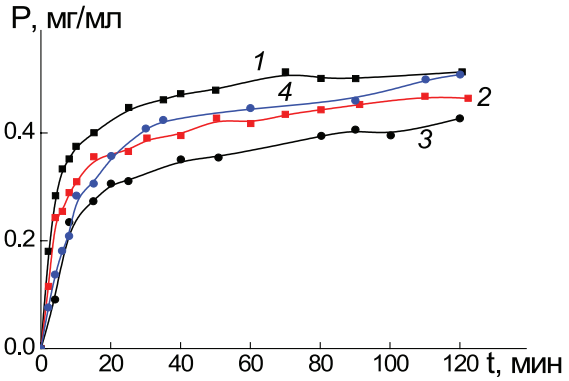



**Рис. 1.** Влияние pH на кинетику накопления продукта ферментативной реакции для нативного ХТ и нанокомплекса Ag-ХТ: 1 – ХТ (pH 8.0); 2 – Ag-ХТ (pH 8.0); 3 – ХТ (pH 11.0); 4 – Ag-ХТ (pH 11.0)

## Выводы

Таким образом, ХТ являлся эффективным стабилизатором НЧ Ag в растворе. Взаимодействие ХТ с НЧ Ag не приводило к блокировке активного центра фермента и значительному снижению его протеолитической активности. В щелочной среде протеолитическая активность ХТ в составе нанокомплекса с НЧ

Ag сохранялась. Это обстоятельство позволит использовать нанокомплекс на основе ХТ и НЧ Ag в неоптимальных для функционирования нативного фермента условиях среды.

**ЛИТЕРАТУРА**

Wu Z. Regulation of enzyme activity through interactions with nanoparticles / Z. Wu, B. Zhang, B. Yan // Int. J. Mol. Sci. – 2009. – V. 10. – №10. – P. 4198-4209.

Wei L. Silver nanoparticles: synthesis, properties, and therapeutic applications / L. Wei, J. Lu, H. Xu, A. Patel, Z. S. Chen, G. Chen // Drug Discov Today. – 2015. – V. 20. – №5. – P. 595-601.

1. Song K. C. Preparation of colloidal silver nanoparticles by chemical reduction method / Song K. C., Lee S. M., Park T. S., Lee B. S. // Korean J. Chem. Eng. – 2009. – V. 26. – №1. – P. 153-155.

2. ГОСТ 20264.2–88 Препараты ферментные. Методы определения протеолитической активности.

**SUMMARY**

***PROTEOLYTIC ACTIVITY OF NANOCOMPLEXES BASED ON CHYMOTRYPSIN AND SILVER NANOPARTICLES***

**Plyushchenko A.V.[1,2], junior researcher, 3rd year post-graduate student, Mitusova K.A.[2], 5th year student**

**[1] Institute of Macromolecular Compounds, Russian Academy os Sciences, 199004, Saint Petersburg, Bolshoy pr., 31, Russian Federation;**

**[2] Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University, 195251, Saint-Petersburg, Polytechnic St., 29, Russian Federation**

Hybrid organo-inorganic complexes of the proteolytic enzyme chymotrypsin (CT) with silver nanoparticles (AgNPs) were obtained by the borohydride method in the presence of the enzyme. Chymotrypsin stabilized AgNPs in the solution. The proteolytic activity of CT in the nanocomplex was studied in comparison with the native enzyme. It was shown that in the alkaline environment the proteolytic activity of CT in the nanocomplex was preserved.

***Key words:*** nanocomplex, silver nanoparticles, proteolytic activity, chymotrypsin.

**REFERENCES**

Wu Z. Regulation of enzyme activity through interactions with nanoparticles / Z. Wu, B. Zhang, B. Yan // Int. J. Mol. Sci. – 2009. – V. 10. – №10. – P. 4198-4209.

Wei L. Silver nanoparticles: synthesis, properties, and therapeutic applications / L. Wei, J. Lu, H. Xu, A. Patel, Z. S. Chen, G. Chen // Drug Discov Today. – 2015. – V. 20. – №5. – P. 595-601.

Song K. C. Preparation of colloidal silver nanoparticles by chemical reduction method / Song K. C., Lee S. M., Park T. S., Lee B. S. // Korean J. Chem. Eng. – 2009. – V. 26. – №1. – P. 153-155.

GOST 20264.2–88 Enzyme preparations. Methods for determining proteolytic activity.

## ВЫДЕЛЕНИЕ ЭКЗОПОЛИСАХАРИДОВ ИЗ КУЛЬТУРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ FLAMMULINA VELUTIPES (CURTIS) SINGER ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИХ АНТИКОМПЛЕМЕНТАРНОЙ АКТИВНОСТИ

**Полосин М.А., магистр 2 года обучения**

Руководитель: **Басевич А.В.,** доцент, к. фарм. н.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail:*** guvachopa@gmail.com

Проведено глубинное культивирование мицелия местного штамма Flammulina velutipes (Curtis) Singer и выделение экзополисахаридов из культуральной жидкости для последующей очистки и постановки эксперимента по определению их антикомплементарной активности.

***Ключевые слова:*** *Flammulina velutipes, глубинное культивирование, экзополисахариды, комплементы.*

Биотехнологические методы культивации лекарственных базидиомицетов представляют большой интерес в свете распространения технологии биологически активных добавок, включающих субстации грибного происхождения. Биологически активные добавки (БАД) из лекарственных и пищевых базидиомицетов наиболее часто используются для предупреждения опухолеобразования и иммуномодулирующего эффекта. В традиционной медицине при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, печени и в качестве общеукрепляющего средства фламмулина применялась в форме порошка сухих базидиом, водно-спиртовой настойки и водных отваров. Имея позднее плодноношение, базидиомы использовались довольно долго в свежем виде, как естественный антибиотик. Применение БАД из культивируемого в КНР, Корейской республике и Японии в пищевых и лекарственных целях Фламмулины бархатистоножковой обосновано в предыдущей работе [1].

Целевыми соединениями фламмулины, определяющими ее терапевтическое значение являются полисахариды. Одним из изучаемых в медицинских целях свойств грибных полисахаридов является иммуномодулирующий эффект, вызванный связыванием с белками системы комплемента. В работе [3] показано наличие высокой антикомплементарной активности выделенных из культуральной жидкости экзополисахаридов, полученных методом глубинной культивации. В предыдущей нашей работе было показано отсутствие явной антикомплементарной активности полисахаридов базидиом фламмулины в отношении белков комплемента [2].

Целью данного этапа настоящей работы являлось  глубинное культивирование мицелия местного штамма Flammulina velutipes (Curtis) Singer (Flammulina velutipes (Curtis) Singer 1951, штамм 3791 LE-BIN), приобретенного в Коллекции Культур Базидиомицетов LE-BIN Ботанического института им. В.Л. Комарова РАН, и выделение из культуральной жидкости экзополисахаридов для последующей очистки и постановки эксперимента по определению их антикомплементарной активности.

Два фрагмента сусло-агара диаметром 5мм с приобретенной культурой были помещены в две 300 мл колбы с жидкой средой Сабуро 50 мл (pH 6.5) и стеклянными бусами, колбы поставлены на стационарный рост на две недели при 25$^0$C. Затем мицелий в колбах был разбит бусами и пересеян со средой на десять 300 мл колб с жидкой средой Сабуро 50 мл и стеклянными бусами и так же поставлен на стационарный рост на две недели. Следующим этапом было разбитие бусами этого мицелия и посев со средой на 25 750 мл колб Эрленмейера с 200 мл жидкой среды, содержащей (в г/л): лактозу 15, $NaNO_3$ 5, глутаминовую кислоту 3, $KH_2PO_4$ 2,5 и $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 0,6. Колбы были установлены на качалку (150 об/мин) при 25$^0$C на неделю. Отделенная фильтрацией от мицелия культуральная жидкость упаривалась до одного литра на роторно-плёночном испарителе. Для осаждения экзополисахаридов к упаренной культуральной жидкости было добавлено 4 объема холодного 96% этанола, подготовленного выдержкой в холодильной камере при 4$^0$C в течение суток и установка емкостей с культуральной жидкостью и этанолом в холодильную камеру на сутки при 4$^0$C. Раствор был слит, а осадок растворен в воде. Дальнейшая очистка предполагает диализирование растворенного осадка с использованием Spectra/Por 2 (MWCO 12000-14000, Spectrum Laboratories Inc., Rancho Dominguez, CA, USA). Для получения экзополисахаридов недиализированная часть будет высушена. Далее будет идти постановка эксперимента по определению антикомплементарой активности по методике, описанной в предыдущей работе [2].

После определения антикомплементарной активности у экзополисахаридов, полученных в данной работе, планируется их использование при разработке состава  БАД на их основе совместно с полисахаридами ламинарии для обеспечения более широкого и усиленного иммуномодулирующего эффекта.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Полосин, М.А. Перспектива использования гриба FLAMMULINA VELUTIPES (CURTIS) SINGER как источника БАВ / М.А. Полосин, А.В. Басевич // Сборник материалов VII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего». – Санкт-Петербург. – 24-25 апреля 2017 г. – СПб.:  Изд-во СПХФА. – 2017 – с. 568-570.

2. Полосин, М.А. Определение антикомплементарной активности полисахаридов базидиом гриба FLAMMULINA VELUTIPES (CURTIS) SINGER / М.А. Полосин, А.В. Басевич, М.Н. Берлов // Сборник материалов V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 8-9 ноября 2017г. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2017. – с. 313-316.

3. K.S. SHIN et al: Anti-Complementary Exopolysaccharides from F. velutipes, Food Technol. Biotechnol. 45 (3) 319-326 (2007).

**SUMMARY**

***ISOLATION OF EXOPOLYSACCARIDES FROM THE CULTURAL FLUID FLAMMULINA VELUTIPES (CURTIS) SINGER FOR THE DETERMINATION OF THEIR ANTI-COMPLEX ACTIVITY***

**Polosin M.A., 2nd year graduate student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Deep cultivation of the mycelium of the local strain Flammulina velutipes (Curtis) Singer and extraction of exopolysaccharides from the culture liquid for further purification and setting up an experiment to determine their anticomplementary activity were carried out.

***Key words:*** Flammulina velutipes, deep cultivation, exopolysaccharides, complements.

**REFERENCES**

1. Polosin M.A., Basyevich A.V. Prospect of use of Flammulina velutipes (Curtis) singer mushroom as source of BAS. // Collection of materials of the VII All-Russian scientific conference of students and graduate students with international participation "Young pharmacy is the potential of the future", St. Petersburg, April 24-25, 2017. – SPb.: SPCFA Publ., 2017 – p.568-570.

2. Polosin M.A., Basyevich A.V., Berlov M.N. Determination of the anticomplementary activity of polysaccharides of the basidioma of the fungus Flammulina velutipes (Curtis) singer // Collection of materials of the V All-Russian scientific and practical conference with international participation "Innovations in the health of the nation", St. Petersburg, November 8-9, 2017. – *SPb.*:, SPCFA Publ**. –** 2017 – *p.313-316.*

3. K.S. SHIN et al: Anti-Complementary Exopolysaccharides from F. velutipes, Food Technol. Biotechnol. 45 (3) 319-326 (2007).

## ИЗУЧЕНИЕ КИНЕТИКИ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ РЕАКЦИИ РАСЩЕПЛЕНИЯ ОКРАШЕННОГО КОЛЛАГЕНА

**Попова Н.В., магистр 2 года обучения**
Руководитель: **Красильников И.В.,** докт. биол. наук, проф.,
**Зайцева Е.С.**, ассистент каф. иммунобиотехнологии
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** Nataliya.Popova@pharminnotech.com

Изучена кинетика процесса ферментативного расщепления коллагена, окрашенного активным оранжевым 16 (RO16), препарата коллагеназы выделенного из *Clostridium histolyticum (C. histolyticum).*

***Ключевые слова:*** *коллагеназа C. histolyticum, коллагеназная активность, активный оранжевый RO16.*

Существует несколько методов определения активности ферментов, но не все отвечают требованиям ОФС.1.2.4.0013.15 (Определение активности ферментных лекартсвенных препаратов) [1]. Выбранный метод должен быть эффективным, недорогим, нетрудоемким, удобным и простым в исполнении.

Методы определения активности коллагеназы с использованием проколлагеновой пленки, коллагена и окрашенного коллагена красителем конго красным не отвечают заданным условиям. Поэтому Замысловой Т.И. была предложена методика определения ферментативной активности коллагенолитических ферментов основанная на расщеплении коллагена, окрашенного красителем активным оранжевым ЖТ [3].

В настоящее время краситель активный оранжевый ЖТ не выпускается промышленностью РФ. В статье предложена методика, основанная на ферментативном расщеплении коллагена, окрашенного красителем активным оранжевым RO16 [4].

**Экспериментальная часть**

Объектами исследования служили: препарат на основе коллагеназы, коллаген, окрашенный красителем активным оранжевым RO16.

Для контроля коллагеназной активности препаратов на основе коллагеназ из *C. histolyticum* предложен к использованию метод ферментативного расщепления окрашенного коллагена. Для подбора оптимальных условий реакции ферментативного расщепления окрашенного коллагена была изучена её кинетика.

Реакцию проводили при 37 °С, скорость перемешивания 150 об/мин, pH буферного раствора 7,5.

В результате ферментативного расщепления окрашенного коллагена в раствор переходит краситель активный оранжевый RO16, в количестве пропорциональном активности фермента. Коллагеназная активность будет определена как изменение оптической плотности при 490 нм ($A^{490}$) [5].

Изучено изменение концентрации красителя RO16, выделившегося в результате ферментативной реакции от времени инкубирования. Время инкубирования составляло: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120, 150, 180, 240 мин. Соотношение фермента к субстрату в пробе составляло 1:100.

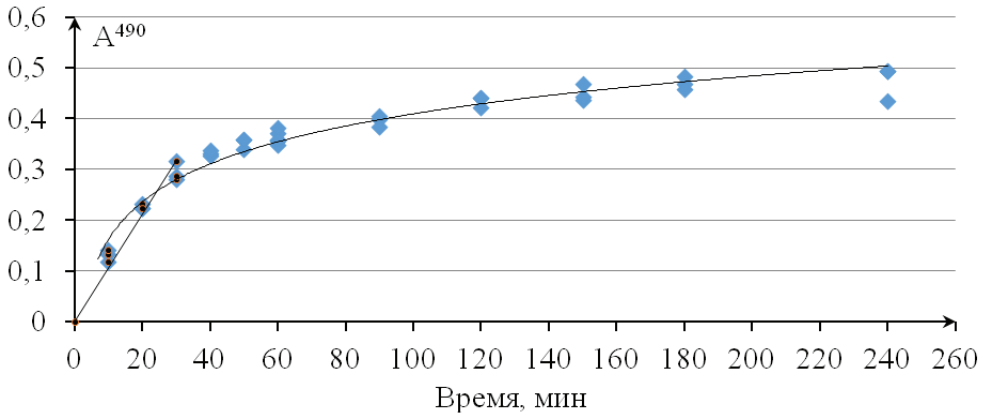



**Рис. 1.** Изменение оптической плотности раствора от времени проведения ферментативной реакции

Оптимальное время инкубации определяется линейным участком зависимости. На рисунке 1. видно, что эти значения находятся в интервале от 10 до 40 минут. Оптимальное время инкубирования должно выбираться не более 70% и не менее 20% крайних значений участка [1]. Следовательно, оптимальное время инкубирования составляет 20 минут.

Далее была изучена зависимость скорости ферментативной реакции (υ) от массы субстрата в реакционной среде. Для оценки ферментативного расщепления коллагена, была использована модель Михаэлиса-Ментен (рис.2). Она позволяет оценить гиперболическую зависимость активности фермента, в данном случае коллагеназную активность, от концентрации субстрата (S) [7].




**Рис. 2.** Кинетическая кривая препарата, выделенного из *C. histolyticum*

Гиперболическая зависимость была переведена в линейную, для облегчения определения максимальной скорости и константы Михаэлиса [6].

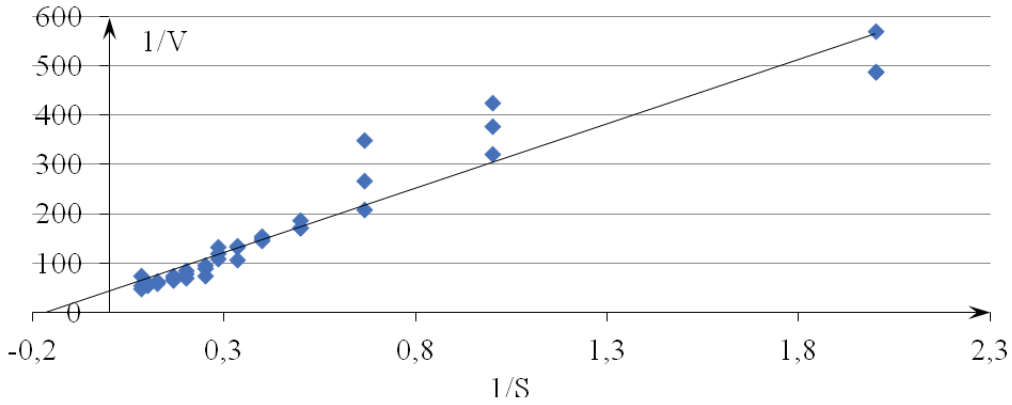



**Рис. 3.** Координаты Лайнуивера-Берка, коэффициент корреляции 0,959

По результатам рисунка 3 максимальная скорость реакции (Vmax) составила 0,023 мкмоль/мин по оси ординат (1/Vmax), константа Михаэлиса соответствует значению 6,25 мг по оси абсцисс (-1/Km).

## Выводы

В результате проведенной работы определено оптимальное время инкубации которое составило 20 минут. Определена константа Михаэлиса, численно равная оптимальному количеству субстрата в реакционной среде при проведении ферментативного расщепления коллагена, окрашенного красителем активным оранжевым RO16.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея XIII издание, вып.1 [электронный ресурс] // Режим доступа: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_1_html/HTML/ (дата обращения 5.02.2018).

2. Исследование некоторых физико-химических свойств протеиназы *Penicillium wortmannii* [электронный ресурс] // Режим доступа: http://www.diplom-ref.ru/work061001.html (дата обращения 15.02.2018).

3. Пат. 2034029 Российская Федерация, МПК C12Q 1/34, C12N 9/50, C12N 9/52, C12N 9/64 Способ определения активности нейтральной коллагеназы [Текст] / Т.И. Замыслова, Л.В. Кухарева, Б.И. Фейгельман; заявитель и патентообладатель Ленинградский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток – № 4934907/13; заявл. 08.05.1991; опубл. 30.04.1995.

4. Уварова, А.В. Усовершенствование метода получения окрашенного коллагена для определения активности ферментных препаратов на основе коллагеназ [Текст] / А.В. Уварова, Е.С. Зайцева, А.И. Гинак // XXIV Российский Национальный Конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов М., 2017. с. 21.

5. Пат. 2244741 Российская Федерация, способы получения протеолитического препарата для гидролиза структурных белков / Панин А.Н., Телишевская Л.Я., Овчинников Р.С.

6. Биссвангер, Х. Практическая энзимология, стр. 25 / Москва, БИНОМ, Лаборатория знаний.

7. Кольман Я., Рём К.Г., Наглядная биохимия, стр. 98-99 / Издательство «Мир».

## SUMMARY

### *STUDY OF THE KINETICS OF THE REACTION OF THE ENZYME COLLAGEN ENZYME*

**Popova N.V., 2nd year master student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Process kinetics of the enzymatic activity of preparations based on collagenases using collagen stained with active orange dye16 (RO16) was studied.

***Key words:*** collagenase of Clostridium histolyticum (C. histolyticum), collagenase activity, active orange RO16.

**REFERENCES**

1. State Pharmacopeia XIII edition, issue 1 [electronic resource] // Access mode: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_1_html/HTML/ (circulation date 5.02.2018).

2. Investigation of some physicochemical properties of Penicillium wortmannii proteinase [electronic resource] // Access mode: http://www.diplom-ref.ru/work061001.html (circulation date 15.02.2018).

3. Pat. 2034029 Russian Federation, IPC C12Q 1/34, C12N 9/50, C12N 9/52, C12N 9/64 The method for determining the activity of neutral collagenase [Text] / T.I. Zamyslova, L.V. Kukharev, B.I. Feigelmann; applicant and patent holder Leningrad Research Institute of Vaccines and Serums – No. 4934907/13; claimed. 05/08/1991; publ. 04/30/1995.

4. Uvarova A.V., Zaitseva E.S., Ginak A.I. Improvement of the method of obtaining colored collagen for the determination of the activity of enzyme preparations based on collagenases // XXIV Russian National Congress "Man and medicine": Abstracts of papers, M.. – 2017. – p. 21.

5. Pat. 2244741 Russian Federation, ways of obtaining a proteolytic preparation for the hydrolysis of structural proteins / Panin AN, Telishevskaya L.Ya., Ovchinnikov RS.

6. H. Bisswanger Practical Enzymology, p. 25 / Moscow, BINOM, Laboratory of Knowledge.

7. Kohlman J., Rem K.G., Visual Biochemistry, pp. 98-99 / Publishing house "Mir".

## ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ДНК С N-[4-(N,N,N-ТРИМЕТИЛАММОНИЙ)БЕНЗИЛ]ХИТОЗАНОМ

**Раик С.В., магистр 1 года**

Руководитель: **Скорик Ю.А.**, канд. хим. наук, зав. лаб. ИВС РАН

Санкт-Петербургский государственный университет;

198504, Петергоф, Санкт-Петербург, Университетский пр., 26, Российская Федерация

***E-mail:*** raiksv@gmail.com

Спектрофлуориметрическим методом изучено образование полиэлектролитных комплексов ДНК с хитозаном и его катионным производным – N-[4-(N,N,N-триметиламмоний)бензил]хитозаном.

***Ключевые слова:*** *хитозан, ДНК, полиэлектролитные комплексы.*

В последние десятилетия значительно возрос интерес научной общественности к использованию катионных полимеров для создания генно-терапевтических векторов. Катионные полимеры образуют с ДНК компактные положительно заряженные частицы (полиплексы), способные проникать через клеточную мембрану по механизму эндоцитоза. Среди множества катионных полимеров перспективными кандидатами являются водорастворимые производные хитозана ввиду его низкой токсичности и биодеградируемости [1]. Большинство работ, посвященных доставке ДНК катионными производными хитозана рассматривают полиплексы как жесткие частицы, характеризующиеся такими свойствами, как размер и поверхностный заряд. Однако некоторые работы, наряду с нашими предыдущими исследованиями [2] показали, что существенное влияние на трансфекционную активность оказывает прочность полиплексов, поскольку избыточный заряд катионного носителя затрудняет высвобождение ДНК в клетке и не позволяет реализовать экспрессию их генов. Таким образом, в данной работе мы рассматривали полиплексы как динамически равновесную систему и оценивали их прочность методом молярных отношений.

### Экспериментальная часть

N-[4-(N,N,N-триметиламмоний)бензил]хитозан хлорид (ТМАБХ) с различными степенями замещения получали по разработанной нами ранее методике [2] методом восстановительного аминирования. Натриевую соль ДНК – Деринат™ (ООО «ФЗ Иммунолекс», Москва) из молок лосося использовали без до-

полнительной очистки. Среднюю молекулярную массу ДНК определяли методом гель-электрофореза в 1 %-ном агарозном геле в буферном растворе трис-борная кислота-ЭДТА. По результатам гель-электрофореза было показано, что ДНК имеет 250-500 п.о.

*Метод молярных отношений.* Готовили раствор этидия бромида (ЭБ) в натрий-фосфатном буферном растворе с концентрацией $3.1\times10^{-6}$ М. К нему добавляли раствор ДНК до концентрации 5 нг/мкл. Полученный раствор титровали растворами полисахаридов, измеряя интенсивность флуоресценции ($\lambda_{возб}$ = 560 нм; $\lambda_{эмис}$ = 605 нм) на спектрофлуориметре Shimadzu RF-5301. Тушение флуоресценции рассчитывали по формуле

$$Q = \frac{F_x - F_{EB}}{F_0 - F_{EB}} \times 100,$$

где $Q$ – тушение флуоресценции, %;
$F_x$ – интенсивность флуоресценции после добавления x моль производного хитозана, отн.ед.;
$F_{EB}$ – интенсивность флуоресценции раствора ЭБ, отн.ед.;
$F_0$ – интенсивность флуоресценции раствора ДНК с ЭБ до титрования, отн. ед..

## Результаты и их обсуждение

Взаимодействие хитозана и его производных с ДНК изучали методом молярных отношений путём тушения флуоресценции катионного интеркалирующего агента за счет его конкурентного вытеснения молекулами катионных полимеров. Титрование комплексов ДНК–ЭБ проводили при pH 7.4 (рис. 1.) Добавление хитозана или ТМАБХ вызывало выраженное снижение интенсивности флуоресценции, что свидетельствует об образовании полиэлектролитных комплексов (ПЭК). Полученные кривые имеют характерный вид для кривых связывания с тремя участками: линейное снижение интенсивности при малых соотношениях полисахарид:ДНК, участок перегиба при близком к стехиометрическому соотношении и участок линейного плато при добавлении избытка полисахарида. При этом точка пересечения линейных участков соответствует стехиометрическому составу ПЭК. Мерой сродства катионных полимеров к ДНК служит наклон первого линейного участка кривой и доля остаточной интенсивности флуоресценции.

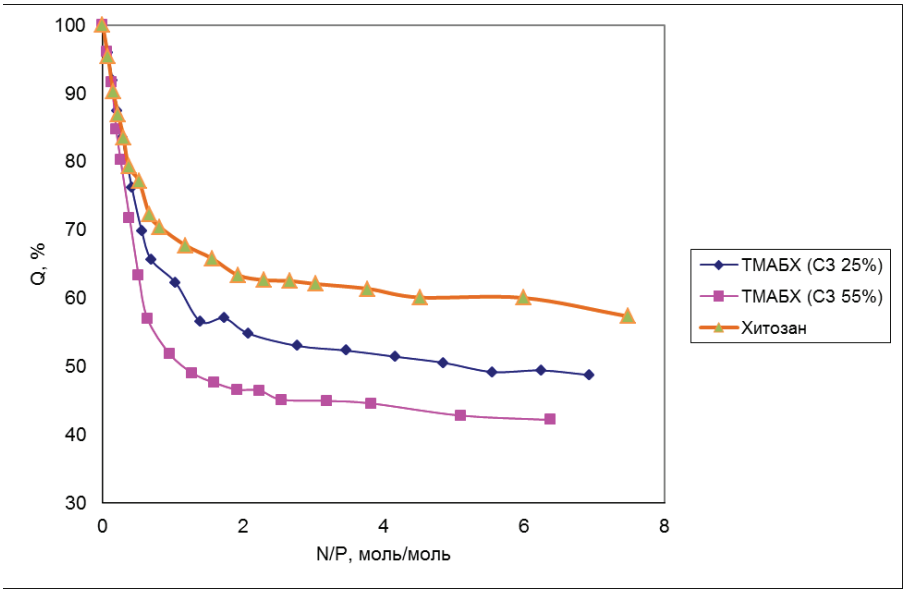



**Рис. 1.** Кривые тушения флуоресценции интеркалированного ЭБ при образовании полиэлектролитных комплексов ДНК с хитозаном и ТМАБХ

Из рис. 1 очевидно, что с ростом степени замещения усиливается взаимодействие производного хитозана с ДНК. Так, остаточная флуоресценция при титровании хитозаном составила около 60 %, в то время как для ТМАБХ со степенями замещения 25 и 55 %, составила 50 и 45 % соответственно. Для всех

полисахаридов стехиометрическое отношение N:P составило около 0.7, из чего следует Вывод, что не все атомы азота в полисахариде участвуют в образовании полиплекса. Это объясняется наличием остаточных ацетамидных групп, а также структурным и стерическим несоответствием полимеров.

Изучение кинетики образования ПЭК проводили, измеряя интенсивность флуоресценции в течение 15 минут непосредственно после добавления раствора полисахарида. Было показано, что полиплексы образуются практически мгновенно. Сравнивая тушение флуоресценции при дробном и однократном введении равного количества полисахарида, можно судить о том, что ПЭК находится в состоянии термодинамического равновесия.

**Выводы**

Таким образом, показано, что взаимодействие производных хитозана с ДНК усиливается при введении дополнительных катионных групп. Произведена оценка кинетической стабильности ПЭК и установлено, что исследуемые системы являются термодинамически равновесными.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Kritchenkov A.S., Andranovits S., Skorik Y.A. Chitosan and its derivatives: vectors in gene therapy // Russian Chemical Reviews. – 2017. – V. 86, № 3. – P. 231-239.

2. Raik S.V., Poshina D.N., Lyalina T.A., Polyakov D.S., Vasilyev V.B., Kritchenkov A.S., Skorik Y.A. N-[4-(N,N,N-trimethylammonium)benzyl]chitosan chloride: Synthesis, interaction with DNA and evaluation of transfection efficiency // Carbohydrate Polymers. – 2018. – V. 181. – P. 693-700.

**SUMMARY**

***POLYELECTROLYTE COMPLEXES OF DNA WITH N-[4-(N,N,N-TRIMETHYLAMMONIUM)BENZYL]CHITOSAN***

**Raik S.V., 1st year master student**
**Saint-Petersburg State University;**
**26 Universitetskii prosp., Peterhof, St. Petersburg, 198504, Russian Federation**

The formation of polyelectrolyte complexes of DNA with chitosan and its cationic derivative – N-[4-(N,N,N-trimethylammonium)benzyl]chitosan – has been studied by a spectrofluorometric method.

***Key words:*** chitosan, DNA, polyelectrolyte complexes.

**REFERENCES**

1. Kritchenkov A.S., Andranovits S., Skorik Y.A. Chitosan and its derivatives: vectors in gene therapy // Russian Chemical Reviews. – 2017. – V. 86, № 3. – P. 231-239.

2. Raik S.V., Poshina D.N., Lyalina T.A., Polyakov D.S., Vasilyev V.B., Kritchenkov A.S., Skorik Y.A. N-[4-(N,N,N-trimethylammonium)benzyl]chitosan chloride: Synthesis, interaction with DNA and evaluation of transfection efficiency // Carbohydrate Polymers. – 2018. – V. 181. – P. 693-700.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ СЕРИИ СТАБИЛЬНОСТИ ПРЕПАРАТ ТУБЕРКУЛИН С КОНЦЕНТРАЦИЕЙ 5 ТЕ

**Савченко Л.В., магистр 2 года обучения**
Руководитель: **Красильников И.В.,** докт. биол. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** savchenko94.94@mail.ru

Проведено исследование стабильности экспериментальных серий препарата туберкулина в концентрации 5 ТЕ в 0,1 мл. На заключительных стадиях (2 года хранения и 2 года 3 месяца хранения) выполнены

контроли по показателям качества: pH, фенол, стерильность, специфическая активность, аномальная токсичность.

***Ключевые слова:*** *стабильность, стерильность, специфическая активность, аномальная токсичность.*

В настоящее время в СПбНИИВС выпускают два вида очищенного туберкулина:

1. Аллерген туберкулезный очищенный в стандартом разведении (очищенный туберкулин в стандартном разведении), раствор для внутрикожного введения.

2. Аллерген туберкулезный очищенный для накожного, подкожного и внутрикожного применения (очищенный туберкулин) лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и накожного скарификационного нанесения (в комплекте с растворителем – натрия хлорида раствор 0,9 % карболизированный) 50000 ТЕ/1 мл.

**Экспериментальная часть**

В ближайшем будущем СПбНИИВС планирует экспорт туберкулина на международный рынок. Для подготовки к реализации этих планов в отделение «Аллергены» были приготовлены и исследованы экспериментальные серии туберулина с концентрацией 5 ТЕ.

На протяжении всего срока хранения в соответствии с планом исследования стабильности (в течении первого года хранения – через каждые 3 месяца; в течении 2 года – каждые 6 месяцев), были проведены контроли по показателям качества указанным в спецификации.

**Таблица 1**

**СПЕЦИФИКАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ**

| Показатели | Методы | Нормы |
|---|---|---|
| Описание | Визуальный | Бесцветная прозрачная жидкость |
| Подлинность | Биологический по разделу «Специфическая активность» | При внутрикожном введении сенсибилизированным морским свинкам и “туберкулинположительным” людям вызывает положительные кожные реакции (папулы) |
| Прозрачность | Визуальный ГФ XII | Препарат должен быть прозрачным |
| Цветность | Визуальный ГФ XII | Препарат должен быть бесцветным |
| pH | Потенциометрический ГФ XII | От 7,35 до 7,45 |
| Стерильность | Метод прямого посева ГФ XII | Препарат должен быть стерильным |
| Аномальная токсичность | Биологический ГФ XII | Препарат должен быть не токсичным |
| Специфическая активность | Биологический | Индекс спецификации активности 1,00 ± 0,05 |
| Фенол | Спектрофотометрический | От 0,20 до 0,35 % |
| Упаковка | | По ФСП |
| Хранение | | В соответствии с СП 3.3.2.1248-03 при температуре от 2 до 8 ºС |

Были изготовлены 15 экспериментальных серий различной формы выпуска:

− 3 серии в ампулах вместимостью 1,0 мл, доза розлива 1,1 мл;

− 3 серии во флаконах 2R, производитель «Уральский стекольный завод» доза розлива 3,15 мл;

− 3 серии во флаконах 2R, производитель «Schott» доза розлива 3,15 мл;

− 3 серии во флаконах 4R, производитель «Уральский стекольный завод» доза розлива 3,15 мл;

− 3 серии во флаконах 4R, производитель «Schott» доза розлива 3,15 мл;

− В качестве укупорочного материала использовались пробки, изготовленные на основе бромбутилового каучука.

**Таблица 2**

**РЕЗУЛЬТАТЫ ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ КАЧЕСТВА РН, СПЕЦИФИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ, ФЕНОЛ**

| № | № серии | Доза розлива | 2015 год | | | | | | | | | | 2016 год | | | | | | 2017 год | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 3 мес. | | | 6 мес. | | | 9 мес. | | | 12 мес. | | | 1 год 6 мес. | | | 2 года | | | 2 года 3 мес. | | |
| | | | май | | | август | | | ноябрь | | | февраль | | | май | | | февраль | | | май | | |
| | | | pH | I | % | pH | I | % | pH | I | % | pH | I | % | pH | I | % | pH | I | % | pH | I | % |
| 1 | 10/1-5ТЕ-А1 | 1,1 | 7,39 | 1,04 | 0,24 | 7,40 | 0,97 | 0,24 | 7,42 | 1,02 | 0,24 | 7,44 | 1,03 | 0,24 | 7,45 | 0,97 | 0,24 | 7,50 | 0,99 | 0,24 | 7,50 | 1,00 | 0,24 |
| 2 | 10/1-5ТЕ-А2 | 1,1, | 7,40 | 1,03 | 0,24 | 7,40 | 0,96 | 0,24 | 7,41 | 1,03 | 0,24 | 7,43 | 1,02 | 0,24 | 7,45 | 0,96 | 0,24 | 7,50 | 1,00 | 0,24 | 7,48 | 0,99 | 0,24 |
| 3 | 10/1-5ТЕ-А2 | 1,1 | 7,39 | 1,04 | 0,24 | 7,39 | 0,97 | 0,24 | 7,42 | 1,03 | 0,24 | 7,44 | 1,03 | 0,24 | 7,44 | 0,96 | 0,24 | 7,50 | 0,99 | 0,24 | 7,49 | 0,99 | 0,24 |
| 4 | 10/1-5ТЕ-Ф2RУ1 | 3,15 | 7,40 | 1,04 | 0,24 | 7,40 | 0,96 | 0,24 | 7,42 | 1,03 | 0,24 | 7,45 | 1,02 | 0,24 | 7,44 | 0,95 | 0,24 | 7,51 | 1,00 | 0,24 | 7,49 | 0,97 | 0,24 |
| 5 | 10/1-5ТЕ-Ф2RУ2 | 3,15 | 7,40 | 1,04 | 0,24 | 7,40 | 0,96 | 0,24 | 7,43 | 1,02 | 0,24 | 7,45 | 1,03 | 0,24 | 7,45 | 0,96 | 0,24 | 7,51 | 1,00 | 0,24 | 7,50 | 0,98 | 0,24 |
| 6 | 10/1-5ТЕ-Ф2RУ3 | 3,15 | 7,39 | 1,04 | 0,24 | 7,39 | 0,97 | 0,24 | 7,43 | 1,03 | 0,24 | 7,44 | 1,03 | 0,24 | 7,44 | 0,97 | 0,24 | 7,50 | 1,00 | 0,24 | 7,49 | 0,99 | 0,24 |
| 7 | 10/1-5ТЕ-Ф4RУ1 | 3,15 | 7,40 | 1,04 | 0,24 | 7,41 | 0,96 | 0,24 | 7,42 | 1,03 | 0,24 | 7,44 | 1,02 | 0,24 | 7,45 | 0,95 | 0,24 | 7,52 | 1,00 | 0,24 | 7,50 | 0,96 | 0,24 |
| 8 | 10/1-5ТЕ-Ф4RУ2 | 3,15 | 7,40 | 1,03 | 0,24 | 7,40 | 0,97 | 0,24 | 7,43 | 1,02 | 0,24 | 7,45 | 1,02 | 0,24 | 7,45 | 0,96 | 0,24 | 7,52 | 0,99 | 0,24 | 7,50 | 0,97 | 0,24 |
| 9 | 10/1-5ТЕ-Ф4RУ3 | 3,15 | 7,39 | 1,03 | 0,24 | 7,41 | 0,96 | 0,24 | 7,42 | 1,03 | 0,24 | 7,44 | 1,03 | 0,24 | 7,46 | 0,95 | 0,24 | 7,51 | 0,99 | 0,24 | 7,50 | 0,99 | 0,24 |
| 10 | 10/1-5ТЕ-Ф2RШ1 | 3,15 | 7,40 | 1,04 | 0,24 | 7,41 | 0,96 | 0,24 | 7,42 | 1,03 | 0,24 | 7,45 | 1,02 | 0,24 | 7,45 | 0,95 | 0,24 | 7,53 | 1,00 | 0,24 | 7,50 | 0,98 | 0,24 |
| 11 | 10/1-5ТЕ-Ф2RШ2 | 3,15 | 7,40 | 1,03 | 0,24 | 7,40 | 0,96 | 0,24 | 7,42 | 1,03 | 0,24 | 7,45 | 1,03 | 0,24 | 7,46 | 0,95 | 0,24 | 7,53 | 1,00 | 0,24 | 7,49 | 0,98 | 0,24 |
| 12 | 10/1-5ТЕ-Ф2RШ2 | 3,15 | 7,39 | 1,04 | 0,24 | 7,40 | 0,97 | 0,24 | 7,43 | 1,03 | 0,24 | 7,44 | 1,03 | 0,24 | 7,45 | 0,96 | 0,24 | 7,52 | 0,99 | 0,24 | 7,49 | 0,99 | 0,24 |
| 13 | 10/1-5ТЕ-Ф4RШ1 | 3,15 | 7,40 | 1,04 | 0,24 | 7,41 | 0,96 | 0,24 | 7,43 | 1,03 | 0,24 | 7,43 | 1,02 | 0,24 | 7,46 | 0,95 | 0,24 | 7,51 | 1,00 | 0,24 | 7,49 | 0,96 | 0,24 |
| 14 | 10/1-5ТЕ-Ф4RШ2 | 3,15 | 7,39 | 1,04 | 0,24 | 7,40 | 0,97 | 0,24 | 7,43 | 1,02 | 0,24 | 7,44 | 1,02 | 0,24 | 7,45 | 0,95 | 0,24 | 7,52 | 0,99 | 0,24 | 7,50 | 0,97 | 0,24 |
| 15 | 10/1-5ТЕ-Ф4RШ2 | 3,15 | 7,39 | 1,03 | 0,24 | 7,41 | 0,96 | 0,24 | 7,42 | 1,03 | 0,24 | 7,44 | 1,03 | 0,24 | 7,45 | 0,96 | 0,24 | 7,52 | 0,99 | 0,24 | 7,49 | 0,97 | 0,24 |

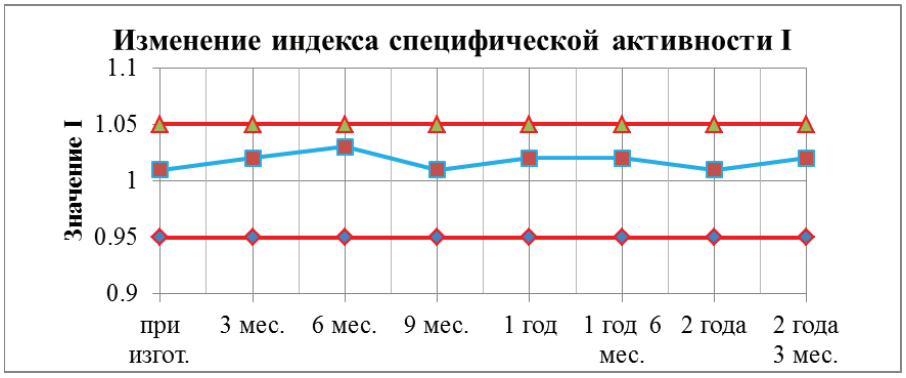



**Рис. 1.** Зависимость изменения I индекса специфической активности – от срока хранения

*Вывод:* I индекс специфической активности в допустимом диапазоне.

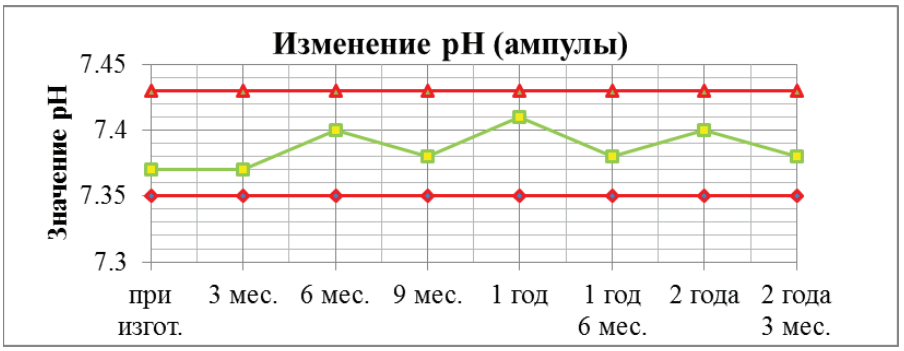



**Рис. 2.** Зависимость изменения pH (ампулы) – от срока хранения

*Вывод:* pH находится в допустимом диапазоне.

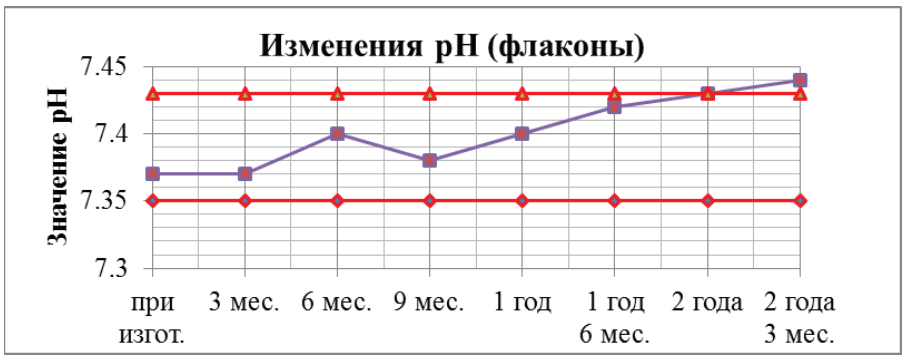



**Рис. 3.** Зависимость изменения pH (флаконы) – от срока хранения

*Вывод:* показатели значения pH начали увеличиваться после 1 года хранения, и на сроке хранения 2 года вышли за допустимый диапазон. Это увеличение связано с использованием в качестве укупорочного материала пробки из бромбутила, что было доказано позднее.

*Заключение:* исследование стабильности показало, что препарат в концентрации 5 ТЕ в 0,1 мл может иметь форму выпуска – ампулы. Для возможности использования флаконов в качестве первичной упаковки, необходимо провести дополнительное исследование по подбору укупорочных материалов.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Государственная фармакопея XII издание, вып.1. – М.: Медицина. – 2012.

2. Перельман, М.И. Туберкулез / М.И. Перельман, В.А. Корякин, Н.М. Протопопова. – Москва: Медицина. – 1990.

3. Прикладная иммунология: учеб. пособие для студ. вузов/ Г.И. Карпухин, Б.Г. Аветикян, А.С. Зуев. – Ленинград. – 1971.
4. Кошечкин, В.А. Туберкулез / В.А. Кошечкин, З.А. Иванова. – Москва.: ГЭОТАР-Медиа. – 2007.
5. Мишин, В.Ю. Туберкулинодиагностика / В. Ю. Мишин. – Москва.: ГЭОТАР-Медиа. – 2013.

**SUMMARY**

***RESEARCH OF AN EXPERIMENTAL SERIES OF STABILITY THE MEDICINE TUBERKULIN WITH CONCENTRATION 5 TE***

**Savchenko L.V., 2nd year master student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The research of stability of an experimental series of medicine of a tuberkulin in concentration 5 THOSE in 0,1 ml is conducted. At final stages (2 years of storage and 2 years 3 months of storage) are executed control on quality indicators: pH, phenol, sterility, specific activity, abnormal toxicity.

***Key words:*** stabilnost, sterility, specific activity, abnormal toxicity.

**REFERENCES**

1. State pharmacopeia XIII edition, issue 1. – M.: Medicine. – 2012.
2. Perelman, M.I. Tuberkulez / M.I. Perelman, V.A. Koryakin, N.M. Protopopova. – Moscow: Medicine. – 1990.
3. Applied immunology: studies. a grant for student. higher education institutions / G.I. Karpukhin, B.G. Avetikyan, A. S Zuev. – Leningrad. – 1971.
4. Koshechkin, VA. Tuberculosis / VA. Koshechkin, Z.A. Ivanova. – Moscow.: GEOTAR-media. – 2007.
5. Mishin, V.Yu. Tuberkulinodiagnostika / V.Yu. Mishin. – Moscow.: GEOTAR-media. – 2013.

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ИНЖИНИРИНГ КЛЕТОК МЛЕКОПИТАЮЩИХ ДЛЯ СОЗДАНИЯ УЛУЧШЕННЫХ ПРОДУЦЕНТОВ РЕКОМБИНАНТНЫХ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

**Сафиуллина К.В., магистр 1 года обучения**
Руководитель: Колодязная В.А., к. биол. н., доц.,
**Кренделева Е.А**., руководитель отдела разработки биотехнологических процессов, ЗАО «Биокад»
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** karina.safiullina@pharminnotech.com

На сегодняшний день метаболический инжиниринг является одним из перспективных инструментов генной инженерии для создания клеточных линий продуцентов, позволяющим получить необходимый целевой продукт заданного качества. В данном обзоре рассматривается функционирование индустриально значимых клеточных линий яичника китайского хомячка, анализ некоторых существующих метаболических путей данного продуцента, а также возможность модификации клеточной линии для создания новых метаболических путей с использованием методов рекомбинантной ДНК.

***Ключевые слова***: *моноклональные антитела, клеточные линии, CHO, метаболизм.*

Успехи в молекулярной генетике, клеточной биологии и биотехнологии успешно используются для развития новых подходов к лечению на основе моноклональных антител больных онкологическими заболеваниями.

Антитела принадлежат к группе гликопротеинов, называемых иммуноглобулинами (Ig). Свободные молекулы антител секретируются плазматическими клетками, которые образуются в результате пролифе-

рации и терминальной дифференцировки клонов В-лимфоцитов. В-лимфоциты обладают рецепторами, распознающими и связывающими специфические эпитопы. [1]

Существует пять основных классов иммуноглобулинов, которые перечисляются в порядке уменьшения их количества в плазме крови или сыворотке: IgG, IgA, IgM, IgD, IgE.

Каждый иммуноглобулин состоит из двух одинаковых тяжелых цепей (H) и двух одинаковых легких цепей (L), причем каждая из цепей имеет вариабельную и константную области. Ковалентные межцепьевые дисульфидные принимают участие в образовании третичной структуры, придают молекуле иммуноглобулина большую стабильность.[2]

Моноклональные антитела, в свою очередь, являются *гомогенной популяцией* иммуноглобулинов, специфичных к *единственному* эпитопу антигена. Их использование в отличие от традиционных препаратов обусловлено противоопухолевой эффективностью, относительной безопасностью, хорошей переносимостью и небольшим процентом побочных эффектов. Данный вид терапии чаще используется, как дополнение к хирургическому лечению, лучевой терапии и химиотерапии.

Механизмы действия моноклональных антител на клетки-мишени многообразны и не до конца изучены, они включают иммуноопосредованную (антитело- и комплемент-зависимую) цитотоксичность, стимуляцию фагоцитоза опухолевых клеток, блокаду рецепторов, способность непосредственно включать программу апоптоза, а также тормозить рост опухоли за счет блокады образования в ней новых сосудов. [1] Более 90% применяемых в клинике антител производится в клеточных линиях млекопитающих, потому что именно в таких клетках возможно проведение посттрансляционной модификации полноценного антитела.

Белки в клетках эукариот претерпевают следующие посттрансляционные изменения: реакцию образования дисульфидных связей катализирует фермент дисульфидизомераза – неправильно уложенный белок оказывается нестабильным и неактивным. Протеолитическое расщепление предшественника, удаление определенного участка полипептидной цепи с образованием функционально активного белка. Гликолизирование – основная модификация, благодаря которой белки приобретают стабильность (а в некоторых случаях особые свойства). Модификации аминокислот в составе белка: фосфолирование, ацетилирование, ацилирование и т.д.

Есть несколько клеточных линий млекопитающих, которые могут продуцировать антитела нужного качества. Самая используемая – клетки яичника китайского хомячка (Chinese Hamster Ovary, CHO). Данная клеточная линия пригодна как для получения линии, стабильно экспрессирующей нужное антитело, так и для различных скринингов.

Клеточные линии CHO имеют ряд преимуществ: высокая скорость пролиферации; простота культивирования; большой выход биомассы; изученность генетического аппарата, что облегчает процесс получения разрешения на производство новых терапевтических белков; суспензионное культивирование клеток CHO является современным способом организации технологического процесса.

При культивировании в крупномасштабном производстве могут возникнуть серьезные проблемы, влияющие на качество секретируемого белка: невысокие титры белка – как правило, это экономически невыгодно, так как производственный процесс требует много времени и затрачиваемых на него средств; очень часто рекомбинантный белок не соответствует требуемому качеству – может содержать низкомолекулярные примеси, фрагменты (недособранные антитела), агрегаты, а чистота целевого белка составляет 45-60%; процесс очитки рекомбинантного белка довольно трудоемкий, время затратный и дорогостоящий; белок может быть заряженным, тогда как предпочтение отдается незаряженным молекулам; существуют требования к биоаналогам, что они должны полностью соответствовать оригинальному препарату по всем параметрам.

Именно из-за таких серьезных недостатков исследователи прибегают к такому инструменту, как метаболический инжиниринг, который позволяет проводить различные манипуляции с геномом клетки и облегчает процесс разработки технологического процесса производства. *Основная задача метаболического инжиниринга* – создание клеточной линии продуцента, которая секретирует необходимый белок нужного качества.

Метаболическая инженерия определяется как целенаправленная модификация промежуточного метаболизма с использованием методов рекомбинантной ДНК. Генная инженерия с использованием данной технологии позволяет точно модифицировать специфические реакции в метаболическом пути клетки, выбирая своей целью ферментативные, транспортные и регуляторные процессы, тем самым улучшая свойства клетки для дальнейшего синтеза целевого продукта.

Широко используются два подхода метаболического инжиниринга: повышение эффективности утилизации углерода через первичный метаболизм и снижение накопления лактата в клетке. В данной работе планируется скорректировать посредством настройки экспрессии генов синтез фермента пируваткарбоксилазы, которая способствует образованию оксалоацетата, что, в свою очередь, даёт возможность вовлекать в цикл трикарбоновых кислот больше ацетил-КоА. Сущность второго подхода заключается в использовании нокдауна гена, отвечающего за синтез фермента лактатдегидрогеназы, а также оверэкспрессия ферментов орнитинового цикла – *карбамоилфосфатсинтетазы* I и орнитинтранскарбамилазы, которые снижают скорость накопления ионов аммония в культуральной среде.

**Выводы**

Метаболическая инженерия все еще находится в стадии интенсивного роста и сталкивается с некоторыми проблемами. Одна из основных сложностей заключается в том, что промежуточные продукты метаболического пути, могут оказывать токсическое воздействие на клетку-хозяина, что в свою очередь потребует дополнительных манипуляций с геномом продуцента.

Несмотря на эти проблемы, метаболический инжиниринг остаётся успешным инструментом в области применения рекомбинантной ДНК и с постоянным совершенствованием методов данная технология может стать решающей в разработке терапевтических белков.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Елизарьев, П.В. Моноклональные антитела в медицине. Инновационные технологии, 2015, с. 187-193.

2. Kumar, G. L., Rudbeck L. Иммуногистохимические методы: руководство // Rudbeck: Dako / пер. с англ. под ред. Г.А. Франка, П.Г. Малькова. – 2011 – С. 15.

3. Mohan C. et al. Assessment of cell engineering strategies for improved therapeutic protein production in CHO cells //Biotechnology journal. – 2008. – Т. 3. – №. 5. – С. 624-630.

4. Zadran S., Levine R. D. Perspectives in metabolic engineering: understanding cellular regulation towards the control of metabolic routes //Applied biochemistry and biotechnology. – 2013. – Т. 169. – №. 1. – С. 55-65.

**SUMMARY**

***THE METABOLIC ENGINEERING OF MAMMALIAN CELLS FOR IMPROVED HOSTS OF RECOMBINANT MONOCLONAL ANTIBODY DEVELOPMENT***

**Safiullina K.V., 1st year master student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Nowadays metabolic engineering is one of the most perspective tools of genetic engineering in providing cellular lines of hosts, which makes it possible to produce the required target product of the given quality. The survey examines the functioning of the Chinese hamster ovary cell lines, analysis of its some existing metabolic pathway and the ability of cell lines modification for the development of the new metabolic pathway with the use of recombinant DNA technology.

***Key words:*** monoclonal antibody, cell lines, CHO, metabolism.

**REFERENCES**

1. Elizar'ev P.V. Monoklonal'nye antitela v medicine. Innovacionnye tehnologii, 2015. – p. 187-193.

2. Kumar G. L., Rudbeck L. Immunogistohimicheskie metody: rukovodstvo //Rudbeck: Dako/per. s angl. pod red. GA Franka, PG Mal'kova. – 2011 – p. 15

3. Mohan C. et al. Assessment of cell engineering strategies for improved therapeutic protein production in CHO cells //Biotechnology journal. – 2008. – T. 3. – №. 5. – P. 624-630.

4. Zadran S., Levine R. D. Perspectives in metabolic engineering: understanding cellular regulation towards the control of metabolic routes //Applied biochemistry and biotechnology. – 2013. – T. 169. – №. 1. – P. 55-65.

## РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ВЫДЕЛЕНИЯ КОМПЛЕКСА ФЕРМЕНТОВ ИЗ КУЛЬТУРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ASPERGILLUS ORYZAE

**Свиридова О.Я., магистр 2 года обучения**
Руководитель: **Котова Н.В.** к.х.н.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197022 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, Российская Федерация

***E-mail*:** ol.swiridowa2013@yandex.ru

Проведена сорбционно-хроматографическая очистка комплекса ферментов α – амилазы и кислой протеазы из нативного раствора Aspergillus oryzae на катионитах КУ-23 и С-106.Изучена возможность применения мембранных технологий для дополнительной очистки полученных элюатов от балластных примесей.

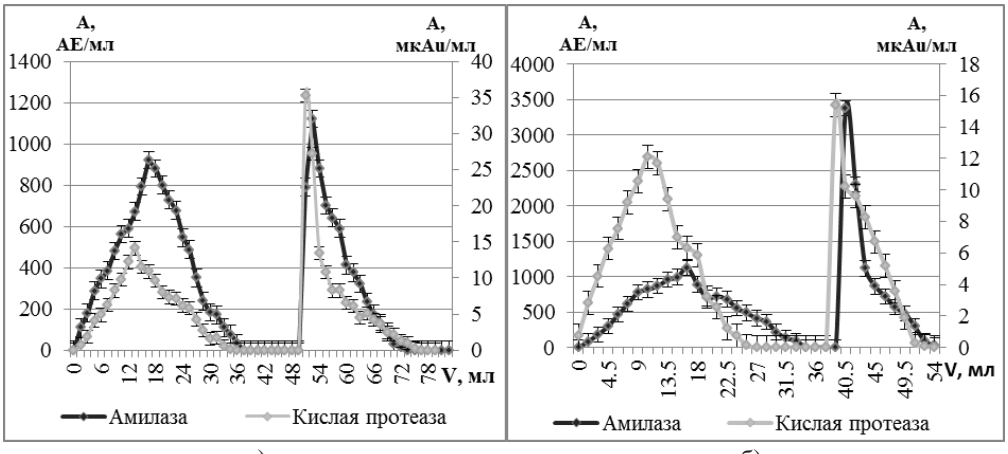
***Ключевые слова***: *α – амилаза, кислая протеаза, нативный раствор, сорбция, сорбент, ультрафильтрация.*

Амилаза – это пищеварительный фермент, расщепляющий крахмал до олигосахаридов. Кислая протеаза – фермент, гидролизующий белки до коротких пептидов или аминокислот. Среди природных источников α-амилаз и кислых протеаз особый интерес представляют плесневые грибы *Aspergillus oryzae*. Грибные ферменты получают путем направленной глубинной ферментации штаммов. Ферменты *Aspergillus oryzae* обладают достаточно высоким уровнем активности и кислотоустойчивостью (максимальная активность α-амилаз наблюдается при pH = 4,5-5,5; кислых протеаз – при pH = 2,0-5,0 ). Подобные свойства позволяют использовать такие энзимы для создания ферментных препаратов, способствующих улучшению процесса пищеварения.

### Экспериментальная часть

Общую концентрацию белка определяли методом Лоури, основанном на восстановлении фенильной группы тирозина фосфомолибденовой кислотой реактива Фолина, с образованием окрашенного в голубой цвет соединения, определяемого на спектрофотометре (при λ =750 нм). Амилолитическую активность определяли методом, основанным на количественном определении прогидролизованного крахмала в результате его гидролиза ферментами амилолитического комплекса до декстринов различной молекулярной массы. Протеалитическую активность определяли модифицированным методом Ансона, с использованием в качестве субстрата бычьего гемоглобина (марки А). Оптическую плотность растворов определяли с помощью спектрофотометра (ПЭ – 5400 ви).

Хроматографическую очистку ферментов проводили на колонке d × H = (0,6 × 5) см. В качестве сорбентов использовали сульфокатионит КУ-23 и карбоксильный катионит С-106. По полученным данным построены выходные кривые процессов сорбции, промывки, десорбции α-амилазы и кислой протеазы *Aspergillus oryzae* шт.55 на используемых сорбентах (рис. 1.), рассчитан выход целевых продуктов.




а) б)

**Рис. 1.** Выходные кривые сорбции, промывки, десорбции α-амилазы и кислой протеазы Aspergillus oryzae шт.55 на сорбентах: а) КУ-23; б) С-106

Выход на стадиях сорбции, десорбции кислой протеазы на сульфокатионите КУ-23 составил 62%, 68%; α-амилазы 53%, 54%. На карбоксильном катионите С-106 выход по стадиям соответственно: кислая протеаза 56%, 49% и α- амилаза 53% и 46%.

Дальнейшую очистку полученных элюатов от неактивных примесей проводили на ультрафильтрационной установке Vivaflow 200 фирмы Sartorius, тангенсального типа с номинальным отсечением по молекулярной массе 30кДа.

**Таблица 1**

**РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОЦЕССА УЛЬТРА- И ДИАФИЛЬТРАЦИИ РАСТВОРА А-АМИЛАЗЫ И КИСЛОЙ ПРОТЕАЗЫ ASPERGILLUS ORYZAE ШТ. 55**

| Исследуемая проба | Концентрация общего белка, мг/мл | Амилолитическая активность, АЕ/мл | Протеолитическая активность, мкАu/мл |
|---|---|---|---|
| Элюат | 4,18±0,04 | 840±2 | 35±2 |
| Ультрафильтрация | | | |
| Фильтрат 1 | 1,67±0,04 | 215±2 | 12±0,5 |
| Концентрат 1 | 6,7±0,04 | 1024±2 | 48±2 |
| Диафильтрация | | | |
| Фильтрат 2 | 0,6±0,04 | 104±2 | 4±0,1 |
| Концентрат 2 | 6,1±0,04 | 2560±2 | 115±2 |

Полученные результаты свидетельствовали о концентрировании раствора по амилолитической и протеолитической активности ≈3 раза. Выход на стадии составил 98%.

**Выводы**

1. Проведена сорбционно-хроматографическая очистка комплекса ферментов нативного раствора Aspergillus oryzae на катионитах КУ-23 и С-106. Выход на стадиях сорбции, десорбции кислой протеазы на сульфокатионите КУ-23 составил 62%, 68%; на карбоксильном катионите С-106 – 56% и 49%. Выход на стадиях сорбции, десорбции α-амилазы на КУ-23 – 53%, 54%; на С-106 – 53% и 46% соответственно.
2. Проведена очистка полученных элюатов от балластных примесей методом ультра – и диафильтрации. Показано, что активность кислой протеазы и α- амилазы в концентрате увеличивается в 3 раза.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Кучма, И.Ю. Ферментные препараты в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта [Электронный ресурс] // Провизор: электрон. журнал – 2009. – №7.
2. Демьянцева, Е. Ю. Ферментативный катализ в ЦБП: учебно-методическое пособие / Е. Ю. Демьянцева, Р. А. Копнина – СПб: СПбГТУРП. – 2014.
3. Рухлядева, А.П. Методы определения активности гидролитических ферментов / А. П. Рухлядева, Г.В. Полыгалина – Москва: Легкая и пищевая пр-ть. – 1981.
4. Чуешов, В. И. Технология лекарств промышленного производства: учебник для студентов высших учебных заведений/ В.И. Чуешов, Е.В. Гладух, И.В. Сайков – Винница: Новая Книга. – 2014.
5. Улащик, В. С. Электрофорез лекарственных веществ: руководство для специалистов / В. С. Улащик – Минск: Беларус. Наука. – 2010.

**SUMMARY**

***DEVELOPMENT OF A TECHNOLOGY FOR ISOLATING A COMPLEX OF ENZYMES FROM THE CULTURE LIQUID OF ASPERGILLUS ORYZAE***

**Sviridova O.Ya., 2nd year master student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Professor Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation**

Chromatographic purification of the enzyme complex α-amylase and acid protease from the native solution of Aspergillus oryzae on the cation exchangers KU-23 and C-106 has been carried out. The possibility of using membrane technologies for further purification of the obtained eluates from ballast admixtures has been studied.

***Key words**:* α-amylase, acid protease, native solution, sorption, sorbent, ultrafiltration.

**REFERENCES**

1. Kuchma, I.YU. Fermentnyye preparaty v lechenii zabolevaniy zheludochno-kishechnogo trakta [Elektronnyy resurs] // Provizor: elektron. zhurnal – 2009 №7.

2. Dem'yantseva, Ye. YU. Fermentativnyy kataliz v TSBP: uchebno-metodicheskoye posobiye / Ye. YU. Dem'yantseva, R. A. Kopnina – SPb: SPbGTURP, 2014.

3. Rukhlyadeva, A.P. Metody opredeleniya aktivnosti gidroliticheskikh fermentov / A. P. Rukhlyadeva, G.V. Polygalina – Moskva: Legkaya i pishchevaya pr-t', 1981.

4. Chuyeshov, V. I. Tekhnologiya lekarstv promyshlennogo proizvodstva: uchebnik dlya studentov vysshikh uchebnykh zavedeniy / V.I. Chuyeshov, Ye.V. Gladukh, I.V. Saykov – Vinnitsa: Novaya Kniga. – 2014.

5. Ulashchik, V. S. Elektroforez lekarstvennykh veshchestv: rukovodstvo dlya spetsialistov / V. S. Ulashchik. – Minsk: Belarus. Nauka. – 2010.

## ЭВОЛЮЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С АПОМИКСИСОМ У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ СЕМЕЙСТВА *BRASSICACEAE*

**Скитченко Р.К., магистр 2 года обучения**

Руководитель: **Каухова И.Е.***, проф., зав. каф. ПТЛП,

**Брюхин В. Б.****, ведущий научный сотрудник, кандидат биологических наук

*Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация;

**Центр Геномной Биоинформатики им. Ф.Г. Добржанского СПБГУ

В.О. Средний проспект 41, 199004 Санкт-Петербург

***E-mail**:* rost20151995@gmail.com

Целью работы является обнаружение и детальный анализ генов, связанных с регуляцией типа размножения – апомиктичным (бесполым посредством семян) или половым, в геномах различных видов рода Boechera (Brassicaceae),

***Ключевые слова:*** *апомиксис, геном, аннотация генома, гомологи.*

В перспективе результатом исследований молекулярно-генетической регуляции апомиксиса должно стать создание генно-инженерной технологии интродукции элементов апомиксиса в культурные растения, размножающиеся в природе исключительно половым способом, с целью получения клональных семян, что наравне с существующим методом индукции соматического эмбриогенеза в культуре клеток и тканей, поможет фиксации генетически ценных признаков фармацевтических и сельскохозяйственных растений в бесконечном ряду поколений. [1].

В ходе исследования среди прочих представителей семейства Brassicaceae особое внимание уделяется растению *Boechera retrofracta*. Такой интерес обусловлен множеством причин, главными среди которых являются: наличие апомиксиса у растений из рода Boechera на диплоидном уровне, филогенетическая близость с одним из самых хорошо изученных в генетическом отношении модельным растением *Arabidopsis thaliana*, а также *B.retrofracta* – является предком различных гибридов, включая апомиктические виды, что в итоге делает *B. retrofracta* хорошим модельным объектом [1].

### Экспериментальная часть

Для исследования было взято семь геномов, из которых шесть относятся к исследуемому семейству Brassicaceae (оранжевая группа), а геном *Eutrema salsugineum* взят в качестве группы сравнения (outgroup, красная группа). Для шести собранных геномов были также взяты данные с готовой аннотацией (рис. 1) [3, 4].

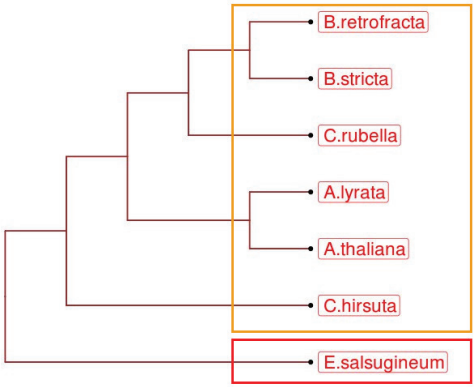



**Рис. 1.** Филогенетическое дерево для парафилитической группы, используемой в работе

Геном *Boechera retrofracta* собран недавно (полногеномное de novo секвенирование) [2]. По результатам сборки был достигнут показатель N50 в 2,3 Mbp (миллионов пар нуклеотидов). Длина конечного скаффолда составила 222,25 Mbp, что соотносится с распределением 23-меров (рис. 2). На графике виден пик, соответствующий покрытию 371. Таким образом, можно сделать Вывод о низкой гетерозиготности *B.retrofracta*, несмотря на очевидное небольшое количество дупликатов при покрытии 742 [2].

На этапе предсказания генов было обнаружено 27048 белок-кодирующих генов с 28269 транскриптами. Согласно результатам проверки BUSCO, сборка генома имеет потерю в белок-кодирующих генах всего 0.8% (16 генов) [2].

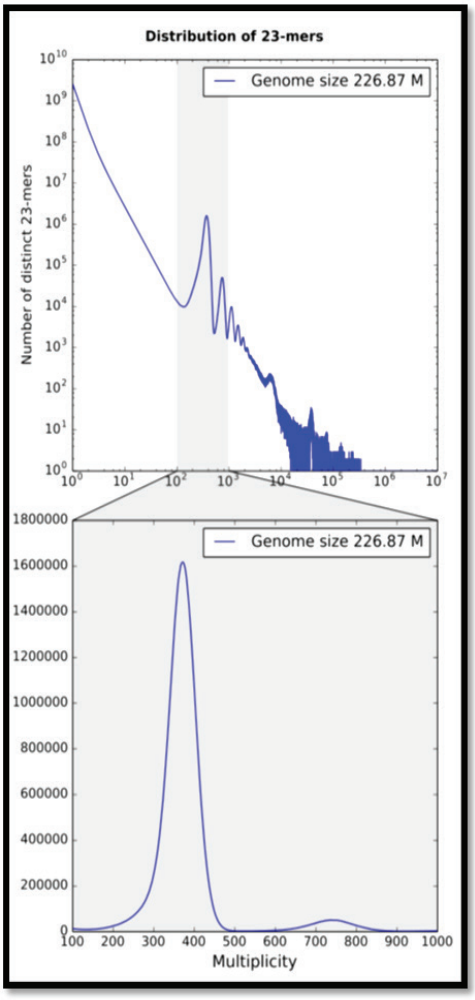



**Рис. 2.** Распределение 23-меров (последовательностей длиной в 23 нуклеотида.) [2]

Исходя из результатов многочисленных исследований, в качестве интересующих генов было взято 25 целевых генов и их транскриптов, связанные с апомиксисом [1, 5]. Интересующие белки выравнивались на базу данных, из предсказанных белков (blastp, exonarate), а нуклеотидные последовательности – на базу данных из скаффолдов геномов (blastn, exonarate) (рис. 3).

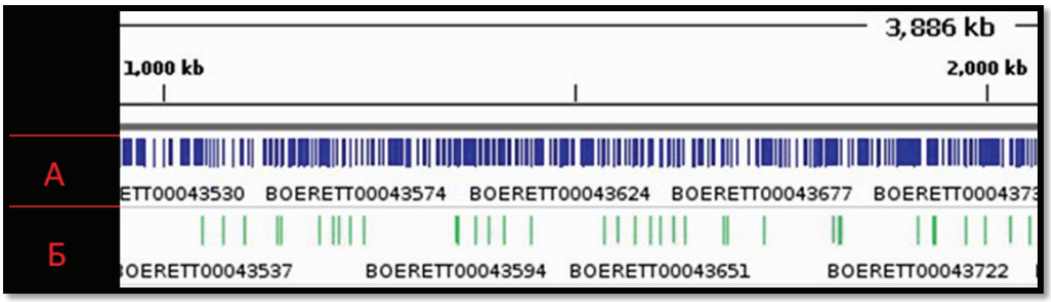



**Рис. 3.** Часть генома B. retrofracta. А – все гены, имеющиеся в геноме B.retrofracta на данном промежутке. Б – результат выравнивания целевой группы генов на геном B.retrofracta на данном промежутке

Среди множества совпадений были обнаружены потенциально возможные ортологи (рис. 4).

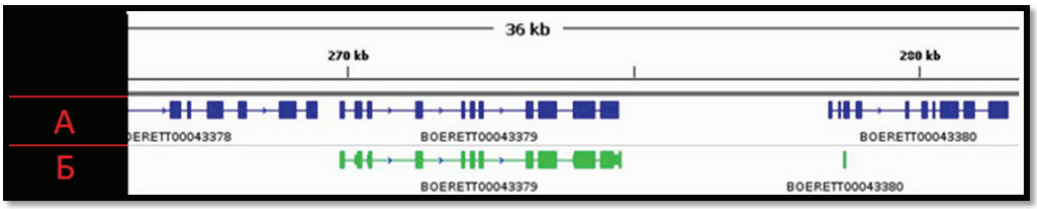



**Рис. 4.** Часть генома B. retrofracta (приближено). А – гены, имеющиеся в геноме B.retrofracta на данном промежутке. Б – результат выравнивания целевой группы генов на геном B.retrofracta на данном промежутке

Далее путём повышения порога значимости выравнивания и удаления последовательностей длиною в несколько нуклеотидов были отобраны наиболее интересные совпадения.

Аналогичные шаги произвели для белковых последовательностей, после чего координаты геномных интервалов транскриптов и генов пересекли. Таким образом, отделили возможные псевдогены и получили набор предполагаемых ортологов для каждого из изучаемых видов.

Для некоторых из полученных ортологичных генов возможно предположить третичную структуру белка.

На рис. 5 изображена возможная структура белка, который предположительно может синтезироваться на матрице гена указанного ранее (показан на рис. 3-4).

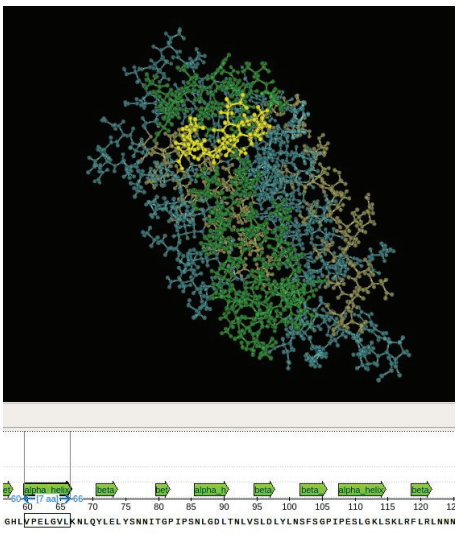


**Рис. 5.** Возможная третичная структура белка

**Вывод**

Определено наличие предполагаемых ортологов интересующих нас генов, относящихся к апомиксису, в исследуемых геномах (в частности в секвенированной и собранной de novo B.retrofracta). Появилась возможность добавить в исследование геномы апомиктных гибридов рода Boechera, например *Boechera divaricarpa*, и проверить, коррелируют ли изменения в целевых генах с типом размножения.

Работа выполнялась при поддержке гранта РФФИ № 16-54- 21014.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Брюхин, В.Б. Молекулярно-генетическая регуляция апомиксиса / В.Б. Брюхин // Генетика – 2017; 53(9): 1–24.

2. Kliver, S. Assembly of the Boechera retrofracta Genome and Evolutionary Analysis of Apomixis Associated Genes./S. Kliver, M. Rayko, A. Komissarov, E. Bakin, D. Zhernakova, V. Brukhin // Preprints 2018, (doi: 10.20944/preprints201802.0098.v1). – 2018.

Phytozome v12.1 database [электронный ресурс]. – Режим доступа: https://phytozome.jgi.doe.gov/pz/portal.html (Ноябрь 2017)

Cardamine hirsuta. Genetic and genomic [электронный ресурс]. – Режим доступа: http://chi.mpipz.mpg.de/ (Ноябрь 2017)

National Center for Biotechnology Information [электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ (Ноябрь 2017)

**SUMMARY**

***EVOLUTION ANALYSIS OF GENES ASSOCIATED WITH APOMIXIS IN BRASSICACEAE FAMILY***

**Skitchenko R.K., 2nd year master student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The main aim of the study is detection and datailed analysis of genes, related with regulation of sex-system in the genomes of various species of the Brassicaceae family.

***Key words:*** apomixis, genom, genome annotation, homologs.

**REFERENCES**

1. Brukhin, V.B. Molecular and Genetic Regulation of Apomixis / V.B. Brukhin // Genetic – 2017; 53(9): 1–24.

2. Kliver, S. Assembly of the Boechera retrofracta Genome and Evolutionary Analysis of Apomixis Associated Genes./S. Kliver, M. Rayko, A. Komissarov, E. Bakin, D. Zhernakova, V. Brukhin // Preprints 2018, (doi: 10.20944/preprints201802.0098.v1). – 2018.

3. Phytozome v12.1 database [Electronic resource]. – Access: https://phytozome.jgi.doe.gov/pz/portal.html (Nov. 2017)

4. Cardamine hirsuta. Genetic and genomic [Electronic resource]. – Access: http://chi.mpipz.mpg.de/ (Nov. 2017)

5. National Center for Biotechnology Information [Electronic resource]. – Access: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ (Nov. 2017)

## СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДИКИ КОНТРОЛЯ ГЕМАГГЛЮТИНИНА В ГРИППОЗНЫХ ВАКЦИНАХ

**Соколова А.О., магистр 2 года обучения**
Руководитель: **Красильников И.В**., докт. биол. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* aleksandra.sokolova@pharninnotech.com

Проведена оценка влияния на результат анализа – количественного (мкг/мл) определения гемагглютинина вируса гриппа в реакции одиночной радиальной иммунодиффузии – детергента и времени инкубирования.

***Ключевые слова***: *одиночная радиальная иммунодиффузия, содержание гемагглютинина, гриппозная вакцина.*

Фармакопейная статья ФС.3.3.1.0028.15 «Вакцина гриппозная инактивированная» распространяется на вакцину гриппозную инактивированную (вакцину цельновирионную, которая представляет собой цельный вирус; вакцину расщепленную (сплит-вакцину), которая состоит преимущественно из разрушенных вирусных частиц; вакцину субъединичную, которая содержит в основном поверхностные антигены вируса гриппа: гемагглютинин и нейраминидазу). Антигены получают из очищенного вируса или очищенных вирусов гриппа типов А и В, одного, двух или трех штаммов, выращенных раздельно в развивающихся куриных эмбрионах. Препарат вызывает формирование специфического иммунитета против гриппа, вызываемого соответствующими штаммами [1].

В нормативном документе ФС.3.3.1.0028.15 «Вакцина гриппозная инактивированная» указаны показатели контроля качества, установлены нормы и приведены методы контроля. Один из показателей контроля качества – «Специфическая активность» – количественное определение гемагглютинина.

В процессе производства Вакцины гриппозной инактивированной необходимо контролировать содержание гемагглютинина и в промежуточном продукте – моновакцине.

Для количественного определения гемагглютинина используется метод одиночной радиальной иммунодиффузии (ОРИД). Принцип метода заключается в следующем: гемагглютинин (ГА), диффундируя из лунок агарозного геля в радиальном направлении, реагирует со специфическими антителами сыворотки, находящейся в агарозе, и образует в геле зону преципитации. Размеры окружающей лунку зоны преципитации находятся в прямой зависимости от количества антигена, внесенного в лунку [1, 2].

## Экспериментальная часть

Материалы и методы:

– Стандарт моноспецифической сыворотки к гемагглютинину вируса гриппа A/Hong Kong/4801/2015 ($H_3N_2$) код 15/236;

– Моновакцина вируса гриппа A/Hong Kong/4801/2015 ($H_3N_2$), серия 92 (использована в качестве стандарта);

– Агароза, Standart EEO/ч.д.а, Serva, кат. №11400;

– Детергент лаурилсаркозинат натрия, Panreac, кат. № А 3457,0500;

– Детергент Zwittergent 3-14, Merck, кат. № 693017-5G;

– Фосфатный буферный раствор (ФБР): 0,01 М фосфатный буферный раствор pH 7,2, содержащий 0,15 М раствор натрия хлорида и 0,01 % раствор натрия азида;

– Краситель Кумасси бриллиантовый голубой R-250, SIGMA, кат. № 27816.

Проведение ОРИД.

На предварительно обработанную пластину 6 х 9 см нанесли раствор агарозы с моноспецифической сывороткой. В застывшей агарозе пробойником сделали 6 рядов лунок по 4 лунки в каждом. На пластине исследовали стандарт и две серии моновакцины A/Hong Kong/4801/2015 ($H_3N_2$): серия 113 и серия 114. Предварительно приготовили смесь детергента и антигенов (50 мкл детергента + 450 мкл антигена), инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем приготовили разведения антигенов: неразведенный антиген, 0,75, 0,50 и 0,25 мкл (или 1:0, 3:1, 1:1, 1:3), используя для разбавления ФБР.

В лунки внесли по 20 мкл каждого разведения, с помощью автоматической микропипетки со сменой наконечников при переходе от одного разведения к другому. Через 30 мин пластины поместили инкубироваться во влажную камеру на 3, 6, 8, 18 и 48 часов при комнатной температуре.

Затем высушили с помощью фильтровальной бумаги и вентилятора; окрасили с помощью окрашивающего раствора 0,3 % Кумасси бриллиантового голубого (не менее 30 минут), обесцветили пластину раствором для обесцвечивания агарозных гелей до проявления четких колец преципитации на слабо окрашенном фоне [2].

Измерения проводили с помощью программы SIAMS-SRID.

На рисунках 1 и 2 представлены кольца преципитации, выявленные детергентами лаурилсаркозинатом натрия и Zwittergent 3-14 при количественном определении содержания гемагглютинина вируса гриппа в реакции ОРИД.

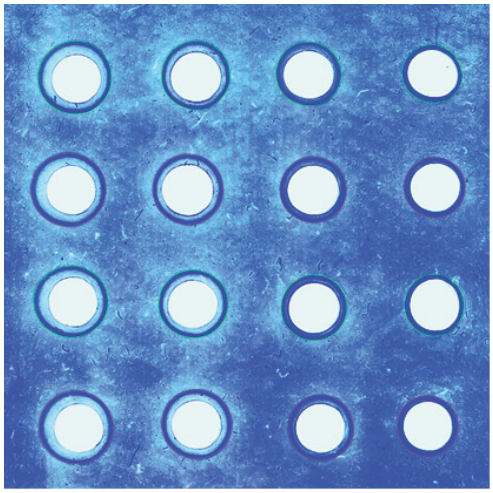


**Рис. 1.** Моновакцина A/Hong Kong/4801/2015 ($H_3N_2$) серия 114, детергент – лаурилсаркозинат натрия

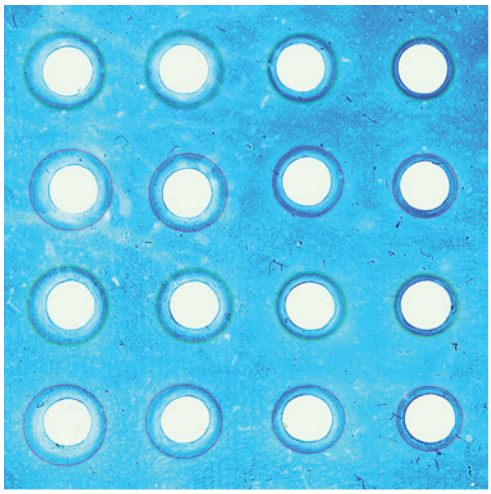


**Рис. 2.** Моновакцина A/Hong Kong/4801/2015 ($H_3N_2$) серия 114, детергент – Zwittergent 3-14

Детергенты лаурилсаркозинат натрия и Zwittergent 3-14 выявляют специфическую активность с погрешностью от 0,6 % до 8,0 %, что не превышает допустимую погрешность методики 10,0 %.

При использовании лаурилсаркозината натрия кольца преципитации более яркие и четкие.

Зависимость результата анализа от времени инкубирования при количественном определении содержания гемагглютинина вируса гриппа в реакции ОРИД представлена ниже в таблице 1.

Согласно [1, 2] инкубирование проводится в течение 18 – 24 часов. При использовании детергента лаурилсаркозината натрия относительная погрешность при определении специфической активности при инкубировании в течение 18 часов составляет 8,0 %, а при инкубировании в течение 6 часов – 0,6 %. При использовании детергента Zwittergent 3-14 относительная погрешность при определении специфической активности при инкубировании в течение 18 часов составляет 0,6 %, а при инкубировании в течение 6 часов стремится к 0 %.

**Таблица 1**

**ЗАВИСИМОСТЬ РЕЗУЛЬТАТА АНАЛИЗА ОТ ВРЕМЕНИ ИНКУБИРОВАНИЯ**

| Время инкубирования, час | Специфическая активность, мкг/мл | | Относительная погрешность, % | |
|---|---|---|---|---|
| | Лаурилсаркозинат натрия | Zwittergent 3-14 | Лаурилсаркозинат натрия | Zwittergent 3-14 |
| 3 | 166 | 172 | 8,0 | 4,0 |
| 6 | 179 | 180 | 0,6 | 0,0 |
| 8 | 179 | 166 | 0,6 | 8,0 |
| 18* | 194 | 181 | 8,0 | 0,6 |
| 48 | 182 | 178 | 1,0 | 1,0 |

* – количество часов, рекомендованное [1, 2]

**Выводы**

В результате данного исследования установлено:

1) При использовании детергента лаурилсаркозината натрия образуются более четкие кольца преципитации, чем в случае использования детергента Zwittergent 3-14.

2) Время инкубирования пластин (время образования зон (колец) преципитации) может быть сокращено до 6 часов, что, в свою очередь, сократит общее время контроля количественного определения гемагглютинина.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Федеральная электронная медицинская библиотека [Электронный ресурс] / Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издания, том III. М.: 2015. 1009-1029 с. – Режим доступа: http://www.femb.ru/feml.

2. Методы определения качества иммунобиологических препаратов для профилактики гриппа МУ 3.3.2.1758-03.

**SUMMARY**

***IMPROVEMENT OF THE METHOD OF CONTROL OF HEMAGGLUTININ IN THE INFLUENZA VACCINES***

**Sokolova A.O., 2nd year master student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The effect on the result of the assay – a quantitative (μg / ml) determination of the influenza hemagglutinin in the reaction of a single radial immunodiffusion – detergent and incubation time was evaluated.

***Key words:*** single radial immunodiffusion, haemagglutinin content, influenza vaccine.

**REFERENCES**

1. Federal electronic medical library [Electronic resource] / State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIII edition, volume III. M.: 2015. 1009-1029 p. – Access mode: http://www.femb.ru/feml.

2. Methods for determining the quality of immunobiological preparations for the prevention of influenza MU 3.3.2.1758-03.

## РОЛЬ ДЕФЕНСИНОВ В РЕГУЛЯЦИИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ РЕАКЦИЙ В УСЛОВИЯХ ЭМОЦИОНАЛЬНО-ФИЗИЧЕСКОГО СТРЕССА

**Спирина Н.В.*, магистр 2 года обучения**
Руководители: **Янкелевич И.А.** *,** к.б.н., доц., **Пугач В.А.** ** к.б.н., н.с.,
*Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
**ФГБНУ «ИЭМ», 197376, г. Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12, Российская Федерация

***E-mail:*** natalia.spirina@pharminnotech.com

Рассмотрено влияние введения дефенсинов на экспрессию генов нейропептидов гипоталамуса крыс в интервале 30 минут и 3 часа, под воздействием комбинированного эмоционально-физического стрессирующего воздействия – плавания в холодной воде. Сделаны Выводы и предположено влияние дефенсинов на нейроэндокринную систему.

***Ключевые слова:*** *дефенсины, препрооректин, стресс.*

Известно, что катионные антимикробные пептиды, содержащиеся в нейтрофилах человека и животных, являются важными компонентами иммунной системы и обладают выраженной антимикробной активностью.

Дефенсины – это катионные пептиды с ярко выраженными гидрофильной и гидрофобной частью, состоящие из 30–42 аминокислот и трех дисульфидных связей. По способу дисульфидных связей дефенсины подразделяют на три семейства – α-, β- и θ-дефенсины. В организме человека присутствуют в качестве действующих агентов два вида – α- и β-дефенсины [4].

В связи с активным изучением дефенсинов описаны их различные структурные и функциональные свойства, наиболее изученным из которых является их прямая антимикробная активность [3]. Появляется все больше данных о том, что эти белково-пептидные соединения имеют иммуномодулирующие свойства, могут проявлять потенциальную противоопухолевую активность, оказывают влияние на течение стресс-реакций, на ранозаживление, а также на антителообразование и на уровень кортикостероидов в условиях экспериментального стресса у животных [3]. В тоже время есть единичные исследования, которые демонстрируют возможность дефенсинов влиять на нейроэндокринную систему, связывание с меланокортиновыми рецепторами (к семейству природных меланокортинов относятся АКТГ) [1], также показано влияние дефенсинов на медленные натриевые каналы сенсорных нейронов [2].

Известно, что на различные физиологические процессы в живом организме оказывают влияние стрессорные воздействия, для регуляции которых вовлекаются многие биологически активные вещества, в том числе и нейропептиды, такие как орексины. Орексины А и орексин В в основном располагаются в гипоталамусе и синтезируются из общего белка-предшественника – препрооректина. [4]. Поэтому, целью настоящего исследования стало изучение влияния превентивного введения дефенсинов на уровень экспрессии препрооректина в условиях стресса.

### Экспериментальная часть

Исследование проведено на 48 взрослых самцах крыс породы Wistar, весом 180-200 гр. В качестве экспериментальной модели использовали комбинированное эмоционально – физическое стрессирующее воздействие – плавание в холодной воде (2°-4°С) в течение 2-х минут.

Дефенсины были выделены с помощью методов экстракции, сорбции и высокоэффективной жидкостной хроматографии. Степень чистоты полученных продуктов подтверждена методом электрофореза в кислой буферной среде. Очищенную фракцию дефенсинов и контрольное вещество (вода для инъекций) вводили животным внутрибрюшинно непосредственно перед стрессом. Животных Выводили из эксперимента через 30 минут и 3 часа после стрессирующего воздействия. С целью исследования уровня экспрессии гена препрооректина осуществляли постановку полимеразно-цепной реакции (qPCR) в режиме реального времени. Для подготовки материала производили декапитацию животных, после чего извлекали гипоталамус. Далее его гомогенизировали и выделяли тотальную РНК с помощью набора «Aurum Total RNA Fatty and Fibrous Tissue Pack» («Bio-Rad») по соответствующей методике. С полученной пробой

ставили реакцию обратной транскрипции с целью получения кДНК, которая, затем, будет использована как матрица для постановки qPCR.

Экспериментальные группы: интактные животные, животные после стрессирующего воздействия, животные после инъекции очищенной фракции дефенсинов (доза 100 мкг/кг, внутрибрюшинно) с последующим стрессирующим воздействием, животные после инъекции воды для инъекций с последующим стрессирующим воздействием (контроль).

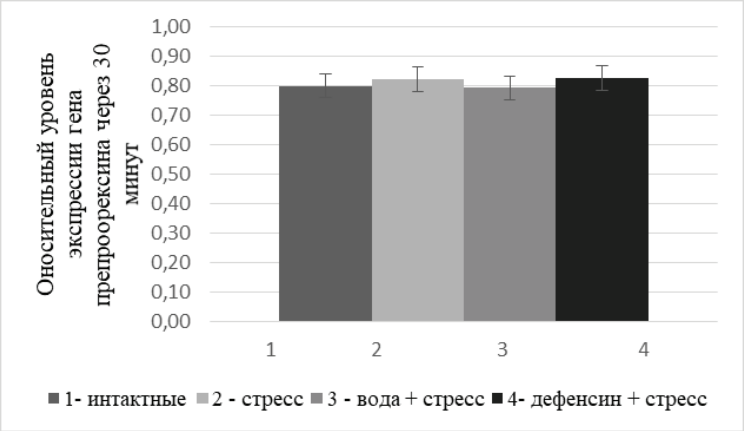



**Рис. 1.** Уровень экспрессии гена препроорексина через 30 минут после введения дефенсина в условиях использованного стрессирующего воздействия

Не установлено различий в уровне экспрессии гена препроорексина через 30 минут после введения дефенсинов, после стрессирующего воздействия в сравнении с интактными животными (рис. 1).

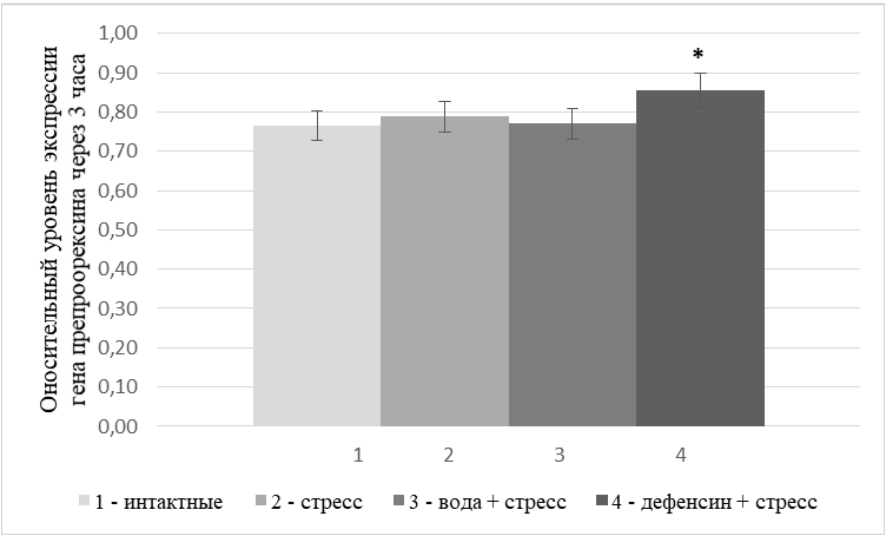



**Рис. 2.** Уровень экспрессии гена препроорексина через 3 часа после введения дефенсина в условиях использованного стрессирующего воздействия. *(* – P<0,05 по сравнению с уровнем экспрессии гена препроорексина у животных после введения воды для инъекций)*

Выявлено увеличение уровня экспрессии гена препроорексина в сравнении с контрольными животными через 3 часа после инъекции дефенсинов в условиях использованного стрессирующего воздействия (рис. 2).

**Выводы**

Можно сделать Вывод, что применение дефенсина оказывает стимулирующее влияние на синтез предшественника орексинов в условиях стресса. Стоит предположить, что активность дефенсинов не заканчивается на иммуномодулирующем действии, а может оказывать влияние и на нейроэндокринную систему.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Левицкая, Н.Г. Физиологические эффекты синтетических аналогов меланокортинов: структурно-функциональное исследование: дис. ... док.биол. наук : 03.00.13 / Левицкая Наталья. – Москва. 2009. – 345 с.

2. Плахова, В. Б. Механизмы взаимодействия дефенснов и пирлзинов с медленными натриевыми каналами сенсорных нейронов: дис. ... кан.биол. наук : 03.00.13 / Плахова Вера. – СПб.2010. – 141 с.

3. Янкелевич, И.А. Антимикробные белки и пептиды как эндогенные иммуномодуляторы при экспериментальном стрессе: дис. ... канд.биол. наук : 14.03.03, 03.01.04 / Янкелевич Ирина . – СПб.2014. – 147 с

4. Grossberg A.J., Zhu X., Leinninger G.M., Levasseur P.R., Braun T.P., Myers M.G., Marks D.L. Inflammation-induced lethargy is mediated by suppression of orexin neuron activity // J. Neurosci. – 2011. – Vol. 31. – P. 11376-11386.

**SUMMERY**

***THE ROLE OF DEFENSIONS IN NEUROENDOCRINE REGULATION IN CONDITIONS OF STRESS***

**Spirina N.V. 2nd year master student**

**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**

**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The effect of the administration of defensins on the expression of the neuropeptides genes in rat hypothalamus in the interval of 30 minutes and 3 hours is examined under a combined emotional-physical stress – swimming in cold water. The conclusions are drawn and the effect of defensins on the neuroendocrine system is assumed.

***Key words:*** preproorexin, defensin, stress.

**REFERENCES**

1. Levitskaya, N.G. Physiological effects of synthetic analogues of melanocortins: structural and functional study: dis. ... doc.biol. Sciences: 03.00.13 / Levitskaya Natalia. – Moscow.2009. – 345 sec.

2. Plakhova, V.B. Mechanisms of interaction between defensn and pirlzins with slow sodium channels of sensory neurons: dis. ... can. biol. Sciences: 03.00.13 / Plahova the Belief. – SPb.2010. – 141 s.

3. Yankelevich, I. Antimicrobial peptides as endogenous immunomodulators under stress conditions: dissertation for the degree of candidate of biological sciences: 14.03.03, 03.01.04 / Yankelevich Irina. – St. Petersburg.2014. – P. 147.

4. Grossberg A.J., Zhu X., Leinninger G.M., Levasseur P.R., Braun T.P., Myers M.G., Marks D.L. Inflammation-induced lethargy is mediated by suppression of orexin neuron activity // J Neurosci. – 2011. – Vol. 31. – P. 11376-11386.

## ВЫДЕЛЕНИЕ И ОЧИСТКА ПРОТЕАЗ ИЗ ЖИВТНОГО СЫРЬЯ

**Стучаева А.А., студ. 4 курса ФПТЛ**

Руководители: **Глазова Н.В.**, к. х..н., доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** anna.stuchaeva@pharminnotech.com

На данный момент препараты, содержащие протеазы очень востребованы.

Протеазы – ферменты подкласса гидролаз, катализируют расщепление пептидных связей. В данной работе будет рассмотрен Химопсин, в состав которого входят ферменты трипсин и химотрипсин. Эти ферменты участвуют в расщеплении белков в тонком кишечнике.

Компоненты Химопсина расщепляют различные пептидные связи в белковой молекуле.

***Ключевые слова****: ферменты, химопсин, животное сырье, сорбенты, гельхроматография.*

## Экспериментальная часть

Целью работы является изучение сорбционных свойств химопсина как модели для разработки прорывных методов выделения протеаз из животного сырья.

На производстве химопсин очищают преимущественно методами высаливания и осаждения. В данной работе будут рассмотрены сорбционные методы очистки.

В работе использовался Химопсин производства Самсон-Мед. Для анализа общего содержания белка использовался метод Лоури [1], для определения протеолитической активности метод Кунитца [2]. Гельхроматографический анализ проводили на колонке, предварительно откалиброванной, заполненной G-75, параметры колонки: DxH=0,5x20. Характеристика сорбентов, использованных в работе представлена ниже, в таблице №1.

Предварительно были построены калибровочные кривые для определения общего количества белка по Лоури, и определения молекулярной массы на колонке (рис. 1).

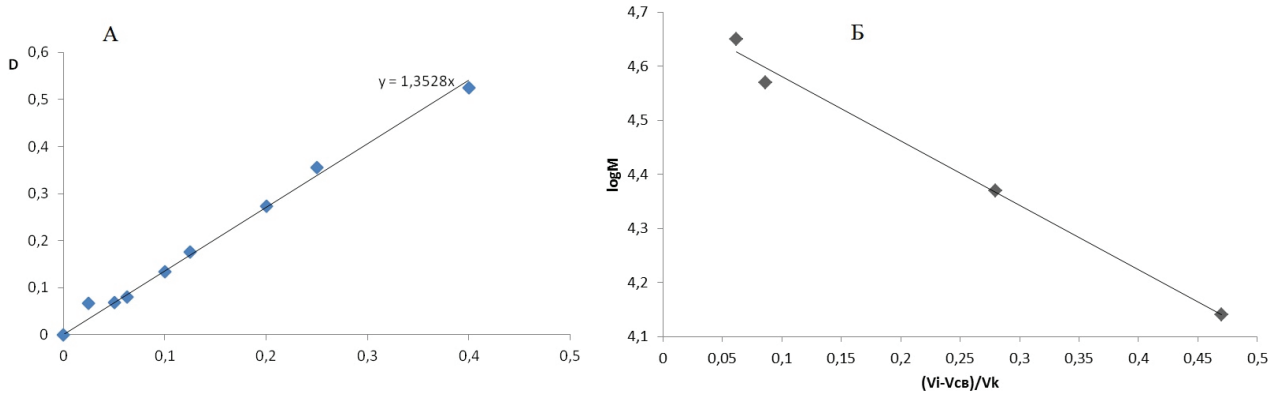



**Рис. 1.** А – калибровочная кривая для определения общего белка по методу Лоури.
Б – Калибровочная кривая для определения молекулярных масс

Определение молекулярной массы химопсина методом гельхроматографического анализа. Этот метод основан на разделении молекул исследуемых веществ в соответствии с их размерами через молекулярное сито. В качестве молекулярного сита использовали Sefadex G-75. На выходе из колонки собирали 22 фракции по 0,5 мл, в каждой из них определяли концентрацию общего белка по методу Лоури, построена гельхроматограмма для химопсина (рис. 2). Данный метод основан на восстановлении фенильной группы тирозина фосфомолибденовой кислоты реактива Фолина–Чиокальтеу с образованием окрашенного в голубой цвет соединения, которое определяется на спектрофотометре при длине волны 750 нм и толщине кюветы 10 мм.

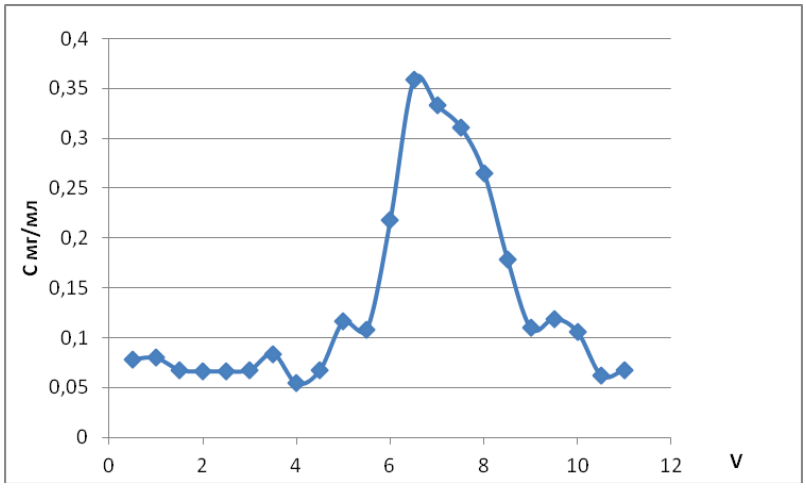



**Рис. 2.** Гельхроматограмма для химопсина

По полученным данным определили молекулярную массу химопсина: М=30199 Да.

В данном препарате присутствуют высокомолекулярные и низкомолекулярные примеси. При проверке протеазной активности методом Кунитца они не показали протеазной активности. Данный препарат может быть использован как модель для изучения сорбционных процессов.

Для очистки химопсина сорбционными методами был проведен выбор оптимального сорбента и оптимального значения pH сорбции.

Брали навески сорбентов (100 мг), которые предварительно уравновешивали буферным раствором pH=4; 5; 6;7;7,8;9;10;11. Навеску сухого, уравновешенного, сорбента заливали 5 мл исследуемого раствора. Сорбцию велаи в статических условиях при постоянном перемешивании на шейкере в течении 2 часов. По результатам сорбции измеряли ёмкость сорбентов. Результаты измерений представлены на рисунке (рис. 3).

**Таблица 1**

**ХАРАКТЕРИСТИКА СОРБЕНТОВ ФИРМЫ PUROLITE**

| Характеристики | Purolite C160 | Purolite C150 | Purolite C115E | Purolite S 9100 |
|---|---|---|---|---|
| **Структура полимера** | Макропористый полистирольный сшитый дивинилбензолом | Макропористый полистирол, сшитый дивинилбензолом | Полиметакрилы сшитые дивинилбензолом | Полиметакрилы сшитые дивинилбензолом |
| **Внешний вид** | Сферические зерна | Сферические зерна | Сферические зерна | Сферические зерна |
| **Ионная форма** | $Na^+$ форма | Форма $Na^+$ | Форма $H^+$ | Форма FB |
| **Полная обменная емкость** | 2.3 г-экв/л | 1,8г- экв / л | 3,5 г-экв / л | 40 г / л |
| **Диапазон размеров частиц** | 300 – 1200 мкм | 300 – 1200 мкм | 300 – 1600 мкм | 300 – 1200 мкм |
| **Удельный вес** | 1.3 | 1,25 | 1,1 | 1,19 |
| **Насыпной вес** | 820 – 860 г/л | 785 – 825 г / л | 660 – 705 г / л | 740 – 790 г / л |

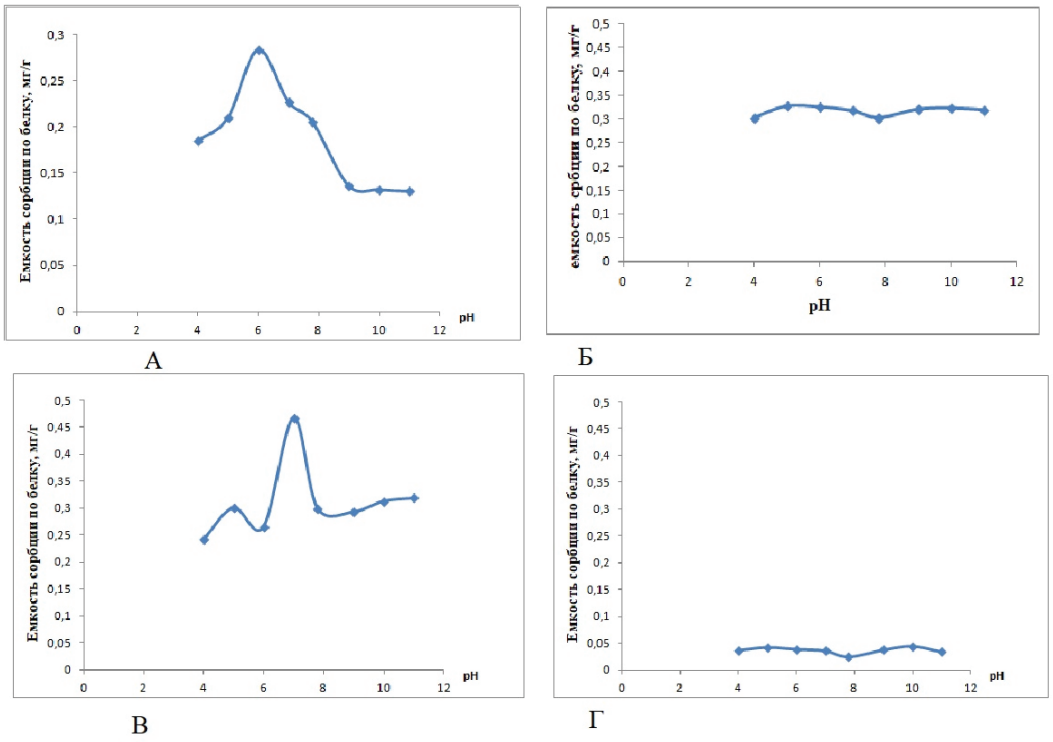



**Рис. 3.** А – Зависимость емкости сорбции от значения pH для Purolite C160
Б – Зависимость емкости сорбции от значения pH для Purolite C150
В – Зависимость емкости сорбции от значения pH для Purolite C115E
Г – Зависимость емкости сорбции от значения pH для Purolite CS9100

**Выводы**

Для сорбентов Purolite CS9100, Purolite C150 емкость сорбции от pH не зависит. Для Purolite C160 максимальная емкость сорбции 0,283 мг/г достигается при pH= 7. Для Purolite C115E емкость сорбции 0,467 мг/г достигается при pH= 7. Для дальнейшего исследования кинетики сорбции были выбраны сорбенты Purolite C115E, Purolite C160.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Lowry, O.H. Protein measurement with Folinphenol reagent / N.J. Rosebrough, A.L. Farr, R.J. Randall // J. Biol. Chem. – 1951. – V. 193. – №1. – P. 265-275.

2. Kunitz, M. Crystalline soybean trypsin ingibitor./ J. Gen. Phisiol./ 1974. – P. 291-300.

3. Purolite®. [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.purolite.com/ (дата обращения: 27.02.2018).

**SUMMARY**

***EXTRACTION AND PURIFICATION OF PROTEASES FROM ANIMAL RAW MATERIAL***

**Stuchaeva A.A, 4th year student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Sorption properties of chymotrypsin was explored as a model for extraction and purification of proteases from animal raw material. Calibration curves was built for identification of general amount of peptide by Lowry method and for identifivation of molecular mass by gel chomatography. The relation between sorption capacitance of different sorbents and pH level was explored. Optimal sorbent have been chosen.

***Key words:*** enzyme, chymotrypsin, animal raw material, sorbent, gel chromatography.

**REFERENCES**

1. Lowry, O.H. Protein measurement with Folinphenol reagent / N.J. Rosebrough, A.L. Farr, R.J. Randall // J. Biol. Chem. – 1951. – V. 193. – №1. – P. 265-275.

2. Kunitz, M. Crystalline soybean trypsin ingibitor./ J. Gen. Phisiol / 1974. – P. 291-300.

3. Purolite® . [Electronic resource] – http://www.purolite.com/ (date of the application: 27.02.2018).

## ВЫДЕЛЕНИЕ И ОЧИСТКА ЛАКТОФЕРРИНА КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА. СРАВНЕНИЕ СТРЕССПРОТЕКТИВНОЙ АКТИВНОСТИ НАТИВНЫХ ФОРМ ЛАКТОФЕРРИНОВ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА И ЧЕЛОВЕКА

**Султанова Р.Ф.*, студ. 3 года обучения**
Руководители: **Янкелевич И.А.***,*** к.б.н., с.н.с.; **Алешина Г.М.**** к.б.н., в.н.с.;
* Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
**ФБГНУ «ИЭМ»,197376, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12, Российская Федерация

***E-mail:*** Regina.Sultanova@pharminnotech.com

Выделен очищенный лактоферрин крупного рогатого скота, проводятся исследования по сравнению стресспротективной активности нативных форм лактоферринов крупного рогатого скота и человека.

***Ключевые слова:*** *лактоферрин крупного рогатого скота, стресспротекторы.*

Лактоферрин (ЛФ) – катионный белок с молекулярной массой около 80 кДа, являющийся гликопротеином, который относится к семейству трансферриновых железосвязывающих белков [1].

До сих пор существуют разногласия относительно роли и механизма действия лактоферрина. На сегодняшний день известно, что лактоферрин обладает защитными функциями, а также играет важную роль в

метаболизме железа в организме. Свою защитную функцию лактоферрин осуществляет через бактериостатическое и бактерицидное действия, а также способствует ограничению распространения грибов и вирусов в организме. Более того, он проявляет свою защитную функцию и через иммуномодулирующее действие, например, он влияет на высвобождение цитокинов клетками мононуклеарной фагоцитирующей системы [2,1].

Одним из таких цитокинов является интерлейкин 4. Интерлейкин 4 (ИЛ-4) – многофункциональный плейотропный цитокин. Продуцируется, в основном, активированными Т-клетками, а также тучными клетками, базофилами и эозинофилами. [3] Регулирует рост и дифференцировку Т-хелперов 2 [4], которые поддерживают гуморальный ответ в защите от внеклеточных паразитов [1].

Ранее было показано, что введение человеческого лактоферрина снижает в стресс-индуцированноое повышение экспрессию генов цитокина ИЛ-4 и паттерн-распознающего рецептора TLR4 в спленоцитах крыс на сроке 3 часа после аппликации стресса. [1]

В связи с тем, что лактоферрины различных видов млекопитающих имеют высокую степень гомологии по первичной структуре (до 60–70%) [5], было решено сравнить стресспротективную активность нативных форм лактоферринов крупного рогатого скота и человека на основе сравнения экспрессии генов противовоспалительного цитокина IL4 и паттерн-распознающего рецептора TLR4. Практическая польза настоящего исследования связана с большей экономической доступностью исходного сырья для получения лактоферрина крупного рогатого скота (коровье молоко) по сравнению с источниками человеческого лактоферрина.

**Экспериментальная часть**

Целью исследования стало изучение стресспротективной активности лактоферрина крупного рогатого скота и сравнение результатов с ранее полученными данными активности лактоферрина человека.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи: получение очищенной фракции лактоферина крупного рогатого скота, оптимизация протокола ПЦР для анализа исследуемых генов, постановка опытов по стрессированию экспериментальных животных, с превентивным введением лактоферрина крупного рогатого скота, анализ экспрессии генов противовоспалительного цитокина IL4 и паттерн-распознающего рецептора TLR4, в селезенках опытных животных.

Выделение и очистка лактоферрина крупного рогатого скота проводились с использованием методов центрифугирования, ионообменной хроматографии, гель-фильтрации и ультрафильтрации [1]. Каждый этап выделения контролировали методом аналитического SDS-электрофореза и кислого электрофореза. В результате выделения и очистки было получено …мг лактоферрина крупного рогатого скота.

На следующем этапе работы была проведена постановка опытов по эмоционально-физическому стрессированию опытных животных а также проведена оптимизация протокола ПЦР для анализа исследуемых генов. Были подтверждены данные о повышении экспрессии генов ИЛ4 и TLR4 в ответ на стрессорное воздействие. Данная модель в дальнейшем будет использована на следующем этапе работы – при анализе иммуномодулирующей активности лактоферрина крупного рогатого скота в условиях стресса.

**Выводы**

На сегодняшний день, проведены все необходимые манипуляции для дальнейшего исследования и сравнения стресспротективной активности лактоферринов крупного рогатого скота и человека на основе экспрессии генов противовоспалительного цитокина IL4 и паттерн-распознающего рецептора TLR4: получен очищенный лактоферрин крупного рогатого скота в количестве 10 мг, проведена оптимизация протокола ПЦР для исследуемого гена, отработана модель исследования *in vivo*.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Янкелевич, И.А. Антимикробные белки и пептиды как эндогенные иммуномодуляторы при экспериментальном стрессе: дис. ... канд.биол. наук : 14.03.03, 03.01.04 / Янкелевич Ирина . – СПб.2014. – 147 с.

2. Levay P.F., Viljoen M. Lactoferrin: A General Review. Haematologica January 1995 80: 252-267.

3. Luzina, I. G., Keegan, A. D., Heller, N. M., Rook, G. A. W., Shea-Donohue, T. and Atamas, S. P. (2012), Regulation of inflammation by interleukin-4: a review of “alternatives”. Journal of Leukocyte Biology, 92: 753–764. doi:10.1189/jlb.0412214.

4. Tak W. Mak, Mary E. Saunders. Cytokines and Cytokine Receptors. The Immune Response, Volume null, Issue null, Pages 463-516.

5. Weinberg, E. D. Antibiotic properties and applications of lactoferrin / E. D. Weinberg // Curr. Pharm. Des. 2007. Vol.13, No.8. P.801-811.

**SUMMARY**

***ISOLATION AND PURIFICATION OF LACTOFERRIN OF CATTLE. COMPARISON OF STRESS PROTECTIVE ACTIVITY OF THE NATURAL FORMS OF LACTOFERRIN OF LARGE CATTLE AND HUMAN LACTOFERRIN***

**Sultanova R., 3rd year student**

**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**

**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Purified bovine lactoferrin is isolated, studies comparing the stress protective activity of native forms of lactoferrin in cattle and human lactoferrin are conducted.

***Key words**:* lactoferrin of cattle, stress protectors.

**REFERENCES**

1. Yankelevich I. Antimicrobial peptides as endogenous immunomodulators under stress conditions: dissertation for the degree of candidate of biological sciences: 14.03.03, 03.01.04 / Yankelevich Irina. St. Petersburg. 2014. P. 147.

2. PF Levay, M Viljoen. Lactoferrin: A General Review. Haematologica January 1995 80: 252-267.

3. Luzina, I. G., Keegan, A. D., Heller, N. M., Rook, G. A. W., Shea-Donohue, T. and Atamas, S. P. (2012), Regulation of inflammation by interleukin-4: a review of "alternatives". Journal of Leukocyte Biology, 92: 753–764. doi:10.1189/jlb.0412214.

4. Tak W. Mak, Mary E. Saunders. Cytokines and Cytokine Receptors. The Immune Response, Volume null, Issue null, Pages 463-516.

5. Weinberg, E. D. Antibiotic properties and applications of lactoferrin / E. D. Weinberg // Curr. Pharm. Des. 2007. Vol.13, No.8. P.801-811.

## КУЛЬТУРА КЛЕТОК *DIGITALIS* SPP. КАК ПРОДУЦЕНТ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

**Томилова С.В., асп. 2 года обучения**

Руководитель: **Носов А.М.,** докт. биол. наук, проф.

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,

119234, Москва, ул. Ленинские горы, д. 1, стр. 12, Российская Федерация

***E-mail**:* lanatomilova@yandex.ru

Растения являются основным источником сердечных гликозидов, при этом их содержание нестабильно и зависит от многих факторов. Культура клеток *in vitro* является новым перспективным источником для получения биологически активных соединений, в том числе сердечных гликозидов. В ряде работ были проведены исследования культур клеток *Digitalis* spp. как источника карденолидов. Несмотря на некоторые успехи в этой области, как правило, содержание сердечных гликозидов в клетках *in vitro* остается достаточно низким, и недостаточным для коммерческого использования.

***Ключевые слова:** культура клеток in vitro, Digitalis spp., сердечные гликозиды.*

В последнее десятилетие в качестве новых перспективных противоопухолевых и противовирусных средств начали рассматривать сердечные гликозиды. Растения являются основным источником данных соединений, так как их химический синтез экономически нерентабелен [1-3].

Наиболее известным продуцентом сердечных гликозидов считается *Digitalis* L. (наперстянка) – род травянистых растений, принадлежащий к семейству *Plantaginaceae*. Качественное и количественное содержание целевых соединений в наперстянке – непостоянная величина, которая зависит от климатических условий, срока вегетации растения, и даже от времени суток, в которое производится сбор [4]. В связи с этим, в качестве нового источника сердечных гликозидов может выступать культура клеток высших растений, которая дает возможность получать экологически чистое растительное сырье с контролируемым составом и содержанием целевых веществ независимо от климатических и погодных условий.

Изучение культуры клеток *Digitalis* spp. как источника сердечных гликозидов началось более 50 лет назад. Получить в культуре клеток эти соединения в ощутимых концентрациях оказалось крайне сложно, несмотря на то, что клетки *in vitro* считаются перспективным источником для их производства [4].

Суспензионные культуры клеток, полученные из разных видов наперстянки, как правило, не продуцировали сердечные гликозиды, тогда как соматические эмбриоиды, зеленые культуры побегов, а также растения, регенерированные из культур тканей, содержали необходимые соединения. В некоторых случаях наличие дигитоксина и дигоксина детектировалось после получения каллусных культур клеток, но далее происходило снижение и полное исчезновение соединений, что свидетельствовало об отсутствии синтеза в дедифференцированных клетках [1, 5].

Несмотря на положительную корреляцию между уровнем освещения и накоплением сердечных гликозидов, оказалось, что производство соединений не зависело от развития хлоропластов, фотомиксотрофные культуры клеток либо их не продуцировали, либо накапливали в очень низких концентрациях на одном уровне с дедиференцированными клетками без хлоропластов. В результате появилось предположение, что синтез сердечных гликозидов в *Digitalis* spp. может быть связан с процессом дифференцировки листа. Эта мысль подтверждалась еще и тем, что культуры корней, полученные *in vitro*, также не были способны производить целевые вещества. При этом оказалось, что суспензионные культуры клеток *Digitalis* spp., а также корни или побеги, культивируемые *in vitro* способны принимать экзогенные сердечные гликозиды и модифицировать их, что свидетельствовало о наличие необходимых для этого ферментативных систем в клетках [1, 5].

В ряде случаев было отмечено, что сердечные гликозиды способны накапливаться в ответ на определенные виды стресса. Предварительная обработка салициловой кислотой (SA) каллусной культуры клеток *Digitalis trojana* Ivanina и использование после этого высоких температур приводили к значительному увеличению их количества [6]. Во многих работах сообщалось, что элиминация $CaCl_2$ из культуральной среды индуцировала заметное увеличение продукции сердечных гликозидов у каллусных и суспензионных культур клеток *Digitalis* spp. Удаление ионов кальция приводило к образованию и накоплению пероксида водорода ($H_2O_2$), что изменяло окислительно-восстановительное состояние клеток [7]. К тому же, просто добавление $H_2O_2$ в питательные среды также повышало накопления сердечных гликозидов [8]. Для оптимизации синтеза дигитоксина в культуре клеток *Digitalis purpurea* L. использовалось ультрафиолетовое (УФ) излучение, которое в 3,5 раза увеличивало содержание целевого соединения по сравнению с его концентрацией в интактном растении [4].

Таким образом, использование культур клеток *Digitalis* spp. может быть перспективным для получения сердечных гликозидов, но имеется ряд проблем, которые ограничивают применение данного метода: как правило, синтез сердечных гликозидов в дедифференцированных клетках отсутствует; в случае наличия целевых соединений в культуре клеток, даже после применения ряда способов регуляции синтеза, их выход остается достаточно низким. Несмотря на определенные успехи, связанные с накоплением сердечных гликозидов в культурах клеток наперстянки, до сих пор не удалось получить в подобной экспериментальной системе наиболее используемый в медицинской практике сердечный гликозид – дигоксин.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Kreis W. The Foxgloves (*Digitalis*) Revisited. Planta Med. 2017; 83: 962-976.

2. Elbaz H. A., Stueckle T. A., Tse W., Rojanasakul Y., Dinu C. Z. Digitoxin and its analogs as novel cancer therapeutics. Experimental Hematology & Oncology. 2012; 1(4): 1-10.

3. Cai H., Wang H. Y. L., Venkatadri R., Fu D. X., Forman M., Bajaj S. O., Li H., O'Doherty G. A., Arav-Boger R. Digitoxin Analogues with Improved Anticytomegalovirus Activity. ACS Med. Chem. Lett. 2014; 5: 395-399.

4. Величко Н. А., Смольникова Я. В. Получение сердечных гликозидов из клеточной культуры *Digitalis purpurea* L. – Красноярск: Краснояр. гос. аграр. ун-т., 2014. – 98 с.

5. Verma S. K., Das A. K., Cingoz G. S., Gurel E. *In vitro* culture of *Digitalis* L. (Foxglove) and the production of cardenolides: An up-to-date review. Industrial Crops and Products. 2016; 94: 20-51.

6. Cingoz G. S., Gurel E. Effects of salicylic acid on thermotolerance and cardenolide accumulation under high temperature stress in *Digitalis trojana* Ivanina. Plant Physiology and Biochemistry. 2016; 105: 145-149.

7. Sahin G., Verma S. K., Gurel E. Calcium and magnesium elimination enhances accumulation of cardenolides in callus cultures of endemic *Digitalis* species of Turkey. Plant Physiology and Biochemistry. 2013; 73: 139-143.

8. Cingoz G. S., Verma S. K., Gurel E. Hydrogen peroxide-induced antioxidant activities and cardiotonic glycoside accumulation in callus cultures of endemic *Digitalis* species. Plant Physiology and Biochemistry. 2014; 82: 89-94.

**SUMMARY**

***THE CELL CULTURE OF DIGITALIS SPP. AS PRODUCER OF CARDIAC GLYCOSIDES***

**Tomilova S.V., postgraduate student**
**The Lomonosov Moscow State University;**
**1/12, Leninskie gory St., Moscow, 119234, Russian Federation**

Plants are the main source of cardiac glycosides, but their content is unstable and depends on many factors. The cell culture *in vitro* is a new promising source for obtaining of biologically active compounds, including cardiac glycosides. In a number of studies, the cell cultures of *Digitalis* spp. are the source of cardenolides. Despite some advances in this field, as a rule, the content of cardiac glycosides in the cells *in vitro* remains rather low, and insufficient for commercial use.

***Key words:*** cell culture *in vitro*, *Digitalis* spp., cardiac glycosides.

**REFERENCES**

1. Kreis W. The Foxgloves (*Digitalis*) Revisited. Planta Med. 2017; 83: 962-976.

2. Elbaz H. A., Stueckle T. A., Tse W., Rojanasakul Y., Dinu C. Z. Digitoxin and its analogs as novel cancer therapeutics. Experimental Hematology & Oncology. 2012; 1(4): 1-10.

3. Cai H., Wang H. Y. L., Venkatadri R., Fu D. X., Forman M., Bajaj S. O., Li H., O'Doherty G. A., Arav-Boger R. Digitoxin Analogues with Improved Anticytomegalovirus Activity. ACS Med. Chem. Lett. 2014; 5: 395-399.

4. Velichko N. A., Smolnikova Y. V. Obtaining cardiac glycosides from the cell culture *Digitalis purpurea* L. Krasnoyarsk: Krasnoyarsk. state. agrarian. univ.; 2014. 98 p. (Velichko N. A., Smol'nikova J. V. Poluchenie serdechnyh glikozidov iz kletochnoj kul'tury *Digitalis purpurea* L. Krasnojarsk: Krasnojar. gos. agrar. un-t.; 2014. 98 s.)

5. Verma S. K., Das A. K., Cingoz G. S., Gurel E. *In vitro* culture of *Digitalis* L. (Foxglove) and the production of cardenolides: An up-to-date review. Industrial Crops and Products. 2016; 94: 20-51.

6. Cingoz G. S., Gurel E. Effects of salicylic acid on thermotolerance and cardenolide accumulation under high temperature stress in *Digitalis trojana* Ivanina. Plant Physiology and Biochemistry. 2016; 105: 145-149.

7. Sahin G., Verma S. K., Gurel E. Calcium and magnesium elimination enhances accumulation of cardenolides in callus cultures of endemic *Digitalis* species of Turkey. Plant Physiology and Biochemistry. 2013; 73: 139-143.

8. Cingoz G. S., Verma S. K., Gurel E. Hydrogen peroxide-induced antioxidant activities and cardiotonic glycoside accumulation in callus cultures of endemic *Digitalis* species. Plant Physiology and Biochemistry. 2014; 82: 89-94.

## ВЫДЕЛЕНИЕ И ОЧИСТКА РЕННИНА ИЗ РАЗЛИЧНОГО СЫРЬЯ

**Тюжин М.Г., магистр 1 года обучения**
Руководители: **Глазова Н.В.**, к. х.н., доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** max.tiuzhin@yandex.ru

Выделение и очистка биологически активных веществ из животного сырья в настоящее время остается сложной, трудоемкой и энергоемкой стадией промышленного производства. В обзоре рассмотрены способы выделения и очистки реннина из животного сырья.

***Ключевые слова****: сычуг, молокосвертывающий фермент, химозин, реннин, технология.*

В настоящее время органопрепараты занимают особое положение в фармацевтической промышленности, так как обладают высокой биологической активностью, избирательностью действия и не дают токсических реакций [1]. Одним из перспективных биологически активных веществ (БАВ), применимых в медицинских целях, является реннин (химозин) – фермент, вызывающий свертывание молока, обусловленное расщеплением казеина на параказеин и сывороточную альбумозу. Он образуется в слизистой сычуга молочных телят и ягнят, чем и вызвано его название «сычужный фермент».

Реннин, в отличие от растительных и микробных протеаз, может существовать в виде своего предшественника – прореннина. Это неактивное к молоку соединение более стабильно в слабощелочных средах, при кислотности большей, чем pH 5,0, превращается в химозин [2].

Препараты, обладающие молокосвертывающей активностью, можно получать из культур микроорганизмов, однако полноценных заменителей практически нет. Сычужный фермент в процессе свертывания молока разрывает только одну пептидную связь в белке молока казеине и далее почти не гидролизует субстрат. Тогда как протеиназы микробного происхождения обладают способностью к более полному гидролизу белка, что нежелательно. Этим и обусловлена большая ценность животного фермента [3].

Препарат сычужного фермента может применяться для улучшения процесса пищеварения при недостаточности ферментной активности желудочного сока [4].

Совершенствование технологии выделения и очистки БАВ из животного сырья в настоящее время является важной задачей, поскольку она остается сложной, трудоемкой и энергоемкой стадией промышленного производства. При экстрагировании животного сырья водой или водно-спиртовыми растворами извлекаются кроме действующих веществ балластные вещества, которые не стабильны при хранении, снижают качество БАВ и требуют энергетических затрат на их очистку [5].

При получении реннина сычужки измельчают на тонкие пластинки и подвергают трехратному экстрагированию 8-% раствором поваренной соли. Для сохранения имеющейся активности и успешного проведения экстракции фермента из низкосортного сырья, например, замороженных сычугов, важен этап их подготовки. Для сохранения их активного начала при дефростации и измельчении особенно важно предотвратить интенсивное развитие микрофлоры, приводящее к инактивации фермента.

Экстракцию сычужного фермента проводят солевым раствором без какой-либо корректировки значения pH. Процесс солевой экстракции из высушенных сычугов ведут при +4°С, а из замороженных – при (30,0+2) °С. Существенное влияние на крепость и чистоту получаемых экстрактов оказывает гидромодуль. Оптимальными для замороженных сычугов следует считать принятые гидромодули 1:10 для солевой экстракции и 1:4 для кислотной экстракции; для высушенных сычугов – гидромодуль 1:30 как для кислотной, так и для солевой экстракции.

Первичное концентрирование ферментов из экстракта поджелудочной железы крупного рогатого скота проводится по ионообменной технологии с использованием макропористых катионитов (например, КУ-23, Purolite C100).

Дальнейшее получение ферментов проводят путем фракционирования сульфатом аммония. При добавлении необходимого количества сульфата аммония для осаждения всех белков является эффективным способом концентрирования – при условии, что образец, который нужно сконцентрировать, не слишком разбавлен.

Использование описанных методов не обеспечивает высокого выхода целевых продуктов, получения препаратов необходимой степени чистоты, связаны с использованием больших объемов органических растворителей и токсичных веществ (в частности, фенол), а также длительны по времени. Поэтому, их замена на высокоэффективные, легко масштабируемые хроматографические методы является актуальной задачей при совершенствовании методов и очистки ферментов.

Для окончательного фракционирования белков используют также электрофорез, в основе которого лежит разделение кислых и основных молекул белков по их заряду в электрическом поле [6].

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Органопрепараты – особое направление фарминдустрии [Электронный ресурс] // Режим доступа: http://www.medicus.ru/pharmacology/specialist/organopreparaty-osoboe-napravlenie-farmindustrii-31434.phtml

2. Цыперович, А.С. Ферменты [Текст] / А.С. Цыперович. – Киев: Техника. – 1971. – 360 с.

3. Грачева, И.М. Технология ферментных препаратов [Текст] / И.М. Грачева. – М.: ВО Агропромиздат. – 1987. – С. 261-274.

4. Абомин. Регистр лекарственных средств России [Электронный ресурс] // Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_262.htm#price.

5. Салова, Т. Ю. Теоретические аспекты получения биологически активных веществ из растительного и животного сырья / Т.Ю. Салова, Н.Ю. Громова // Успехи современного естествознания. – 2016. – № 3. – С. 39-43.

6. Ельчанинов, В. В. Исследование молокосвертывающего фермента из сычугов северных оленей / В.В. Ельчанинов диссертация на соискание ученой степени канд. техн. наук. – Кемерово. – 2006. – 172 с.

**SUMMARY**

***SEPARTION AND PURIFICATION OF RENNIN FROM VAARIOUS RAW MATERIALS***

**Tyuzhin M.G., 1st year master student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Separation and purification of biologically active substances from raw animal material remains a difficult, labour-intensive and energy demanding stage of industrial production at present. The review considered methods of separation and purification of rennin from raw animal material.

***Key words:*** abomasum, milk-clotting enzyme, chymosin, rennin, technology.

**REFERENCES**

1. Organopreparations is specific area of pharmaceutical industry [Electronic resource] // Access: http://www.medicus.ru/pharmacology/specialist/organoprepa

raty-osoboe-napravlenie-farmindustrii-31434.phtml

2. Tsiperovich, A.S. Enzymes [Text] / A.S. Tsiperovich. – Kiev: Technique. – 1971. – 360 p.

3. Gracheva, I.M. Enzyme preparation technology [Text] / I.M. Gacheva. – M.: VO Agropromizdat. – 1987. – P. 261-274.

4. Abomin. Russian register of medicines [Electronic resource] / Access: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_262.htm#price

5. Salova, T.Y. Theoretical aspects of plant-based and animal-based biologically active substances producing / T.Y. Salova, N.Y. Gromova // Success in Modern Natural Sciences. – 2016. – № 3. – P. 39-43.

6. Yelchaninov, V.V. Research of milk-clotting enzyme from reindeer abomasum / V.V. Yelchaninov // the dissertation on competition of a scientific degree of candidate of technical Sciences. – Kemerovo. – 2006. – 172 p.

# ШТАММЫ *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* ТИП B – ПРОДУЦЕНТЫ ПОЛИРИБОЗИЛРИБИТОЛФОСФАТА, ИСПОЛЬЗУЕМОГО КАК СУБСТАНЦИЯ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ПОЛИСАХАРИДНЫХ ВАКЦИН

**Урванцева А.И., магистр 1 года обучения**
Руководитель: **Конон А.Д.,** канд. тех. наук, ст. препод.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** Anastasiya.urvanceva@pharminnotech.com

Проведено сравнение описанных в патентах Российской Федерации штаммов *Haemophilus influenzae* тип b, используемых для производства полисахаридных вакцин.

***Ключевые слова:*** *штамм, Haemophilus influenzae тип b, полирибозилрибитолфосфат, капсульный полисахарид, полисахаридные вакцины.*

Одной из основных причин заболеваемости и смертности детей младшего возраста от пневмонии и менингита является бактерия *Haemophilus influenzae* тип b (Hib) [1]. Считается, что единственный эффективный способ предотвращения инфекций, вызываемых Hib (гемофильной инфекции), – вакцинация [2]. В состав вакцины против гемофильной инфекции входит капсульный полисахарид полирибозилрибитолфосфат (ПРФ), синтезируемый *H. influenzae* тип b в значительных количествах при росте на жидких питательных средах [3].

Цель работы – проанализировать данные патентов Российской Федерации в части продуцентов полирибозилрибитолфосфата, используемого как субстанция для производства полисахаридных вакцин.

Поиск и подбор патентов осуществляли с использованием базы данных ФГБУ «Федеральный институт промышленной собственности». Поиск патентов проводили по ключевым словам: *H. influenzae* b, штамм, полирибозилрибитолфосфат.

В результате поиска были подобраны три патента, описывающих процесс культивирования штамма *H. influenzae* b для последующего получение капсульного полисахарида полирибозилрибитолфосфата на различных питательных средах [4–6].

Патенты, в которых описаны штаммы *H. influenzae* тип b, принадлежат Обществу с ограниченной ответственностью «ГРИТВАК» [4], Федеральному государственному унитарному предприятию «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактерийных препаратов» Федерального медико-биологического агентства России [5] и Научно-исследовательскому институту вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова [6].

Во всех патентах описаны морфолого-культуральные и физиолого-биохимические свойства оригинальных штаммов-продуцентов ПРФ, также условия хранения штаммов, способы их культивирования (питательные среды, условия), а также определение количества выделенного ПРФ.

В таблице обобщены основные характеристики рассмотренных штаммов.

**Таблица**

**ОСНОВНЫЕ ШТАММЫ *H. INFLUENZAE* ТИП B – ПРОДУЦЕНТЫ ПРФ**

| Штамм | Источник выделения | Место депонирования | Состав жидкой питательной среды | Условия культивирования | Количество синтезированного ПРФ, мкг/мл |
|---|---|---|---|---|---|
| Mech №1 | Клинический изолят, полученный от больного менингитом ребенка | Коллекция Государственного научно-исследовательского института стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича | Сердечно-мозговой бульон (Difco) с добавлением НАД и гемина<br>Жидкая синтетическая и полусинтетичес-кая питательная среда на основе аминопептида | Выращивание при 37 °С на шуттеле при 200 об/мин в условиях принудитель-ной аэрации в течение 6-8 ч | 50–100 |

| Штамм | Источник выделения | Место депонирования | Состав жидкой питательной среды | Условия культивирования | Количество синтезированного ПРФ, мкг/мл |
|---|---|---|---|---|---|
| 326 | Выделен в 2006 г. от больного ребенка в ходе клинико-лабора-тор-ных обследо-ваний | Коллекция пато-генных микроор-ганиз-мов III и IV групп ФГБУ «ГИСК им. Л.А.Тарасе-вича» Минздрав-соц-развития Рос-сии | Жидкая синтетиче-ская питательная сре-да, содержащая рас-твор солей и факторы роста НАД и гемин Жидкая полусинте-тическая питательная среда, содержащая раствор солей, фак-торы роста НАД и гемин, казеиновый пептон и глюкозу | Выросшую культу-ру подращивали в колбах и пересевали в ферментер с жид-кой средой. Культи-вировали при 37 °С в условиях прину-дительной аэрации в течение 8 ч | 80–150 |
| SPB (B-7884) | Выделен от боль-ного ребенка в г. Санкт-Петербург | ФБУН «Государ-ственный научный центр прикладной микробиологи и биотехнологии» Федеральная служ-ба по надзору в сфере защиты прав потребителей и бла-гополучия человека | Жидкая полусинте-тическая питательная среда, содержащая неорганические соли, пептон бактериоло-гический, дрожжевой экстракт, НАД, геми-ни глюкозу | Культивирование проводили на шей-кер-инкубаторе при температуре 35±2°С, при 150 об/мин в течение 6 ч | 250-300 |

Источником выделения штаммов служили больные менингитом дети. Штаммы депонированы в Государственных коллекциях НИИ стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича, ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии». Депонирование проводится для долгосрочного гарантированного хранения микроорганизмов.

Культивирование штаммов проводили как на твердых, так и на жидких питательных средах. В качестве твердой питательной среды использовали шоколадный агар различного состава и сердечно-мозговой агар. В качестве жидких питательных сред использовали сердечно-мозговой бульон, синтетическую и полусинтетическую питательные среды на основе аминопептида, также содержащие растворы солей, казеиновый пептон, глюкозу и дрожжевой экстракт.

Основной особенностью всех штаммов *H. influenzae* тип b является потребность в факторах роста X и V. Фактор X содержится в эритроцитах в виде термостабильной группы тетрапирролов, входящих в состав гематина и гемина. Фактор V – термолабильный кофермент никотинамидадениндинуклеотид (НАД) [7]. В жидких питательных средах культивирование проводят на шуттель-аппарате, шейкер-инкубаторе и в ферментере. Обязательным условием роста культуры и накопления биомассы является аэрация. Оптимальной температурой для выращивания 35±2°С. Время культивирования составляло от 6 до 8 часов. Продуктивность штаммов была различной. Максимальный синтез полисахарида (250-300 мкг/мл) за 6 часов был характерен для штамма *H. influenzae* SPB тип b B-7884.

**Выводы**

В результате проведенной работы были проанализированы данные российских патентов относительно штаммов-продуцентов полисахарида ПРФ – субстанции для полисахаридных вакцин. Наиболее продуктивным является штамм *H. influenzae* SPB тип b B-7884, который синтезирует большее количество полирибозилрибитолфосфата (250-300 мкг/мл) за меньший период культивирования (6 часов).

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Almeida A.F., Trindade E., B. Vitor A., Tavares M. *Haemophilus influenzae* type b meningitis in a vaccinated and immunocompetent child // J Infect Public Health. 2017. No 10(3). P. 339–342.

2. Briere E.C., Rubin L., Moro P.L., Cohn A., Clark T., Messonnier N. Prevention and control of *Haemophilus influenzae* type b disease: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP) // MMWR Recomm Rep. 2014. No. 63(RR-01). P. 1–14.

3. World Health Organization: Recommendations for the production and control of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines // WHO Technical Report Series. 2000. N 897. URL: http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/haemophilus/en/ (дата обращения: 21.02.2018).

4. Штамм *Haemophilus influenzae* тип b №326 – стабильный продуцент капсульного полисахарида – полирибозилрибитолфосфата: пат. RU2465316C1 Рос. Федерация N 2011140336/10// Ванеева Н.П., Елкина С.И., Апарин П.Г., заявитель и правообладатель ООО «ГРИТВАК», заявл. 05.10.2011, опубл. 27.10.2012, Бюл. N30. 5с. URL: http://www1.fips.ru/wps/portal/IPS_Ru#1519307303644 (дата обращения: 21.02.2018).

5. Штамм *Haemophilus influenzae* SPB тип b – высокоактивный продуцент капсульного полисахарида полирибозилрибитолфосфата: пат. RU2624014C1 Рос. Федерация N 2016113658// Трухин В.П., Петровский С.В., Красильников Л.В., Начарова Е.П., Евтушенко А.Э., Салимова Е.Л., Конон А.Д., Уйба С.В., заявитель и правообладатель ФГУПСПБНИИВС ФМБА России, заявл. 08.04.2016, опубл. 30.06.2017, Бюл. N19. 8с. URL: http://www1.fips.ru/fips_servl/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2624014&TypeFile=html (дата обращения: 21.02.2018).

6. Штамм *Haemophilus influenzae* тип b Mech №1 – продуцент капсульного полисахарида – полирибозилрибитолфосфата: пат. RU2257412C1Рос. Федерация N 2004109822/13// Елкина С.И., Ястребова Н.Е., Орлова О.Е., Ванеева Н.П., Сергеев В.В., Апарин П.Г., Львов В.Л., заявитель и правообладатель НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, заявл. 01.04.2004, опубл. 27.07.2005, Бюл. N21. 4с. URL: http://www1.fips.ru/fips_servl/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2257412&TypeFile=html (дата обращения: 21.02.2018).

7. Klein RD, Luginbuhl GH. Simplified media for the growth of *Haemophilus infruenzae* from clinical and normal flora sources. J Gen Microbiol. 1979 Aug;113(2):409–11.

## SUMMARY

### *STRAI HAEMOPHILUS INFLUENZAE ТИП B – PRODUCEROF POLYRIBOSYLRIBITOL PHOSPHATE, USING AS SUBSTATION FOR POLYSACCHARIDE VACCINES' PRODUCING*

**Urvantseva A.I., 1st year master student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Comparison of strains *Haemophilus influenzae* type b using for producing of polysaccharide vaccinesdescribed in Russian Federation's patents has beenperformed.

***Key words:*** strain, *haemophilus influenzae* type b, polyribosylribitol phosphate, capsular polysaccharide, polysaccharide vaccines.

## REFERENCES

1. Almeida A.F., Trindade E., B. Vitor A., Tavares M. *Haemophilus influenzae* type b meningitis in a vaccinated and immunocompetent child // J Infect Public Health. 2017. No 10(3). P. 339–342.

2. Briere E.C., Rubin L., Moro P.L., Cohn A., Clark T., Messonnier N. Prevention and control of *Haemophilus influenzae* type b disease: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP) // MMWR Recomm Rep. 2014. No. 63(RR-01). P. 1–14.

3. World Health Organization: Recommendations for the production and control of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. WHO Technical Report Series [Internet]. 2000. N 897. [cited 2018 Feb 21]. Available from: http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/haemophilus/en/

4. SHtamm bakterij Haemophilus influenzae V 326 stabilnyj producent kapsulnogo polisaharida [Strain of bacteria Haemophilus influenzae B No. 326, stable producer of capsular polysaccharide]: pat. RU2465316C1 Rus. Federation// Vaneeva NP, Elkina SI, Aparin PG, applicant and rightholder LLC «Gritvak», applied on 05Oct2011, published on 27Oct2012 URL: http://www1.fips.ru/wps/portal/IPS_Ru#1519307303644

5. SHtamm *Haemophilus influenzae* SPB tip v vysokoaktivnyj producent kapsulnogo polisaharida poliribozilribitolfosfata [The *Haemophilus influenzae* SPB type b strain is a highly active producer of the capsular polysaccharide polyribosyl ribitol phosphate]: pat. RU2624014C1 Rus. Federation// Trukhin VP, Petrovskii SV, Krasilnikov IV, Nacharova EP, Yevtushenko AE, Salimova EL, Konon AD, Ujba SV, applicant and rightholder FGUP SPBSRIVS FMBA of Russia, applied on 08Apr2016, published on 30Jun2017 URL: http://www1.fips.ru/fips_servl/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2624014&TypeFile=html

6. SHtamm *Haemophilus influenzae* B MECH No 1 producent kapsulnogo polisaharida poliribozilribitolfosfata [Strain *Haemophilus influenzae* B MECH No. 1 – producer of capsular polysaccharide – polyribosylribitol phosphate]: pat. RU2257412C1Rus. Federation// Elkina SI, Yastrebova NE, Orlova OE, VaneevaNP, Sergeev VV, Aparin PG, Lvov VL, applicant and rightholder FSBSI SRIVS named after I.I. Mechnikov, applied on 01Apr2004, published on 27Jul2005 URL:http://www1.fips.ru/fips_servl/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2257412&TypeFile=html

7. Klein RD, Luginbuhl GH. Simplified media for the growth of *Haemophilus infruenzae* from clinical and normal flora sources. J Gen Microbiol. 1979 Aug;113(2):409–11.

## ПОДБОР АЛЬТЕРНАТИВНЫХ СХЕМ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЙ ОЧИСТКИ МОНОКЛОНАЛЬНОГО АНТИТЕЛА IgG1 ТИПА BCD-089

**Хахулина А.И.[1,2], магистр 1 года обучения**

Руководитель: **Митрошин И.В.[1,2],** к.б.н., **Коржавин Д.В.[2], Черновская Т.В.[2]**, к.б.н.

[1]-ФГБОУ ВПО Пущинский государственный естественно-научный институт, Пущино, Россия

[2]-ЗАО «БИОКАД» Россия, г. Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, лит. А.

***E-mail:*** khakhulina@biocad.ru

В работе представлены результаты экспериментов по подбору условий и оптимизации схемы хроматографической очистки терапевтического рекомбинантного белка. Рассматриваемые методы включают сорбционно-хроматографическую очистку на сорбентах различного типа.

***Ключевые слова:*** *рекомбинантные терапевтические белки, хроматографическая очистка, сорбенты.*

Развитие технологий рекомбинантной ДНК и гибридомы произвело революцию в широком спектре доступных фармацевтических продуктов. В отличие от традиционной терапии, фармацевтические препараты, произведенные новыми технологиями, являются в первую очередь белковыми продуктами. Разработка биопроцессов включает все аспекты создания безопасного, эффективного и стабильного продукта. Очистка белка является важной и часто дорогостоящей частью процесса.

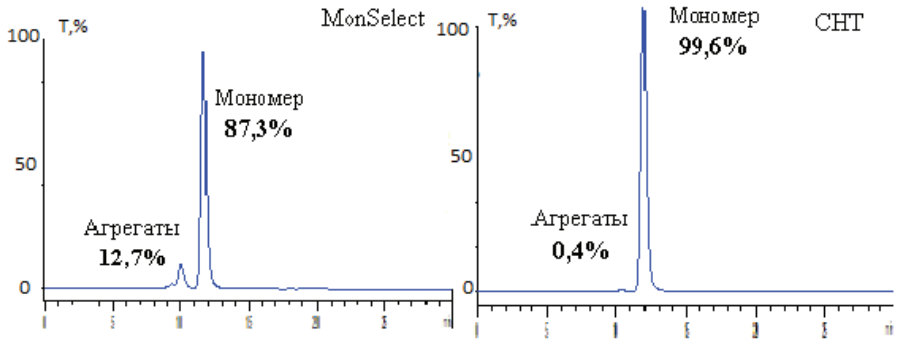
Целью данной работы является разработка и оптимизация схемы хроматографической очистки терапевтических рекомбинантных белков на примере моноклонального антитела IgG1 типа BCD-089 компании ЗАО «БИОКАД».

### Экспериментальная часть

Технология очистки рекомбинантных белков может варьироваться от простых одностадийных операций до многостадийных валидированных процессов. Главной задачей технологии очистки терапевтических рекомбинантных белков является достижение требуемого уровня гомогенности целевого продукта. Критериями при этом являются простота, надежность и себестоимость процесса. В большинстве случаев, для успешной очистки белка проводят многостадийный процесс, поскольку редко удается добиться комплексного решения всех задач, которые необходимо решить: отделение неспецифических примесей в виде компонентов культуральной среды, примесных белков и ДНК клеток продуцента, иммунногенного лиганда аффинного сорбента, обеспечение микробиологической и вирусной безопасности препарата[2].

В компании ЗАО «БИОКАД» была разработана схема очистки моноклонального антитела IgG1 типа BCD-089, которая включала в себя несколько стадий хроматографической очистки: аффинная хроматография на сорбенте MonSelect с модифицированным белком А в качестве лиганда (производитель – ЗАО

«БИОКАД»), мультимодальная хроматография на керамическом гидроксиапатите (CHT Type I, Bio-Rad) [2]. Элюат аффинной хроматографии, согласно результатам эксклюзионной хроматографии, содержит до 15% специфических агрегатов (рис. 1), что в 10-15 раз превышает допустимый уровень примеси в терапевтическом продукте в виду высокой иммуногенности агрегированных антител.




а) б)

**Рис. 1.** Хроматографические профили образцов белка BCD-089, полученные с помощью эксклюзионной ВЭЖХ: а) образец после очистки на MonSelect; б) образец после очистки на CHT

Доочистка белка на сорбенте керамический гидроксиапатит (CHT) позволила избирательно отделить мономер белка от его агрегатов и неспецифических примесей до требуемого уровня. Но несмотря на выявленные достоинства выбранный сорбент также имел ряд минусов:

• разрешение на сорбенте в широком диапазоне условий не позволяет отделить фрагменты белка от мономера;

• сорбент имеет ограниченный диапазон отделения неспецифических процесс-ассоциированных примесей, которые зачастую перекрывается с целевым;

• сорбент имеет ограничения по обеспечению вирусной безопасности целевого белка;

• прочность и максимальное количество циклов его использования уступает сорбентам на основе модифицированной агарозы.

Для увеличения надежности процесса выделения и очистки необходимо было заменить CHT на сорбент, который будет лишен большинства недостатков CHT, при этом эффективность очистки будет такой же или выше.

Из литературы известно, что по сравнению с мономером белковые агрегаты имеют больший заряд и более гидрофобны за счет большего размера (как правило образуются из частично развернутых и/или имеющих неправильную конформацию молекул) [1]. Такие отличия агрегатов от мономера «выгодно» выделяют их от крупных фрагментов молекул, которые практически не отличаются по размеру, заряду и гидрофобности от полноразмерной молекуls, а значит и отделить последние становится трудновыполнимой задачей для технологии очистки рекомбинантного белка.

Ионообменные смолы позволяют разделить белковые молекулы по их заряду. Благодаря высоким значениям изоэлектрической точки основных заряженных форм белка BCD-089 равной 7.7-8.3, удобны в использовании катионообменные сорбенты в режиме сорбции-десорбции целевого компонента, поэтому для скрининга условий хроматографической очистки были выбраны катионообменные сорбенты с лигандами S, SP, CM (таблица 1) [3,4].

**Таблица 1**

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОРБЕНТОВ**

| Название сорбента | Матрица | Тип лиганда | Средний размер частиц, мкм | Общая ионная емкость, ммоль /мл |
|---|---|---|---|---|
| Capto S | Крест-соединенная агароза с разбивателем поверхности декстрана | Сильный | 90 | 0.11- 0.14 |

| Название сорбента | Матрица | Тип лиганда | Средний размер частиц, мкм | Общая ионная емкость, ммоль /мл |
|---|---|---|---|---|
| Capto SP ImpRes | Сверхсшитая агароза | Средний | 36-44 | 0.13-0.16 |
| CM-sepharose | 6% cross-linked агароза | Слабый | 90 | 0.10-0.14 |

Были проведены серии экспериментов с градиентом концентрации NaCl при постоянном pH (6.0 и 5.0) с фракционированием основного пик. Далее анализировали фракции белка методом гель-фильтрационной ВЭЖХ и электрофореза в денатурирующих условиях. Результаты анализа фракций белка представлены на рисунке 2 (из-за низкого разделения агрегатов и мономера белка результаты с сорбента CM-sepharose не представлены).

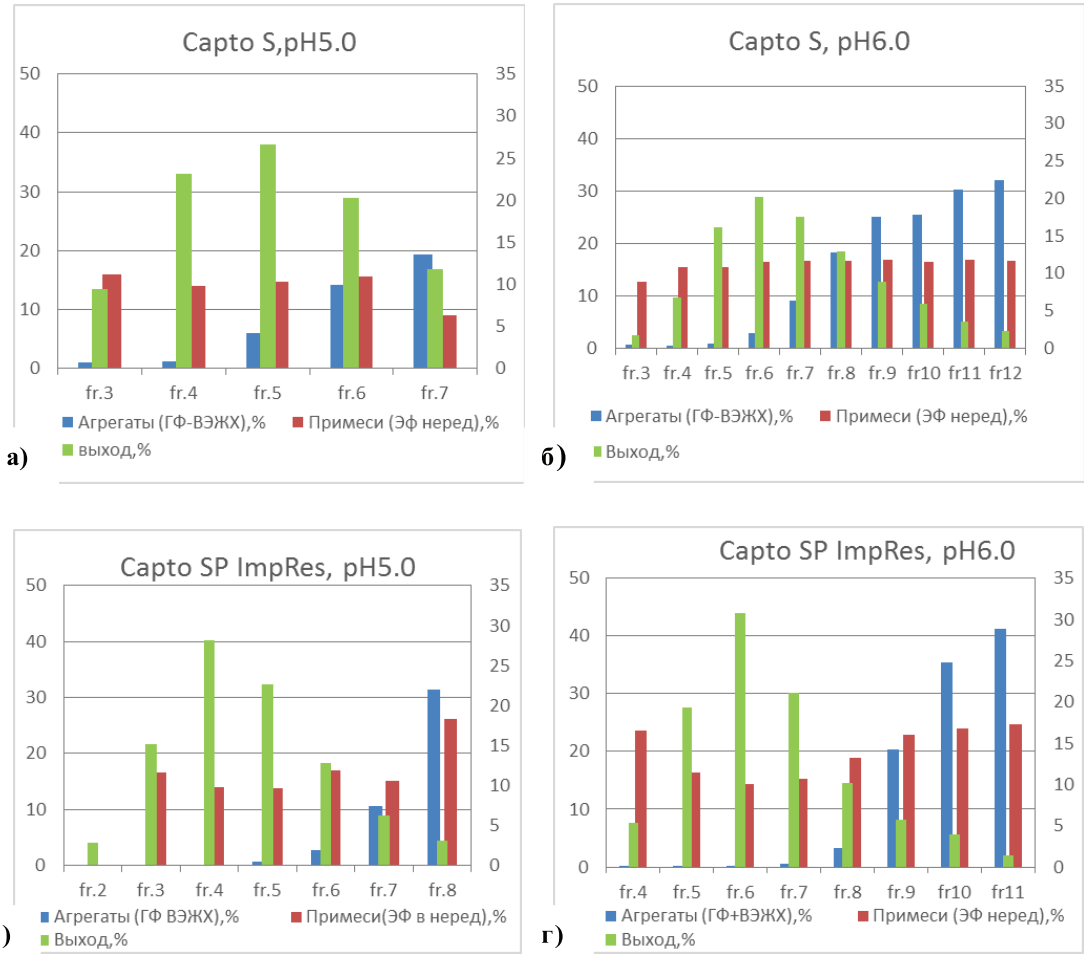



**Рис. 2.** Результаты анализа гомогенности белка во фракциях после хроматографической очистки в градиенте концентрации NaCl на сорбенте Capto S при pH5.0 (а) и 6.0 (б), Capto SP ImpRes при pH5.0 (в) и 6.0 (г)

Анализ фракций белка показал, что при очистке на сорбенте Capto S (pH5.0, 6.0) количество агрегатов снизить до допустимых норм не удалось, а также общий выход целевого белка составляет менее 75%, в то время, как на сорбенте Capto SP ImpRes наблюдается избирательное отделение агрегатов и больший выход целевого белка во фракциях.

Наиболее тонкого деления агрегатов, фрагментов от мономера и удаления неспецифических примесей можно достичь, используя мультимодальные сорбенты, лиганд которых содержит как гидрофобные, заряженные группы. Их комбинация дает возможность одновременного осуществления как ионообменного, гидрофобного, Ван-дер-Вальсового механизма образования водородных связей между лигандом и компонентами растворов [6].

В качестве модели для скрининга условий очистки был взят Capto MMC ImpRes [5]. Очистка белка BCD-089 на данном сорбенте проводилась как в градиенте концентрации NaCl, так и в градиенте pH. Фракции белка анализировали методом гель-фильтрации и электрофореза в денатурирующих условиях. Результаты анализа фракций белка представлены на рисунке 3.

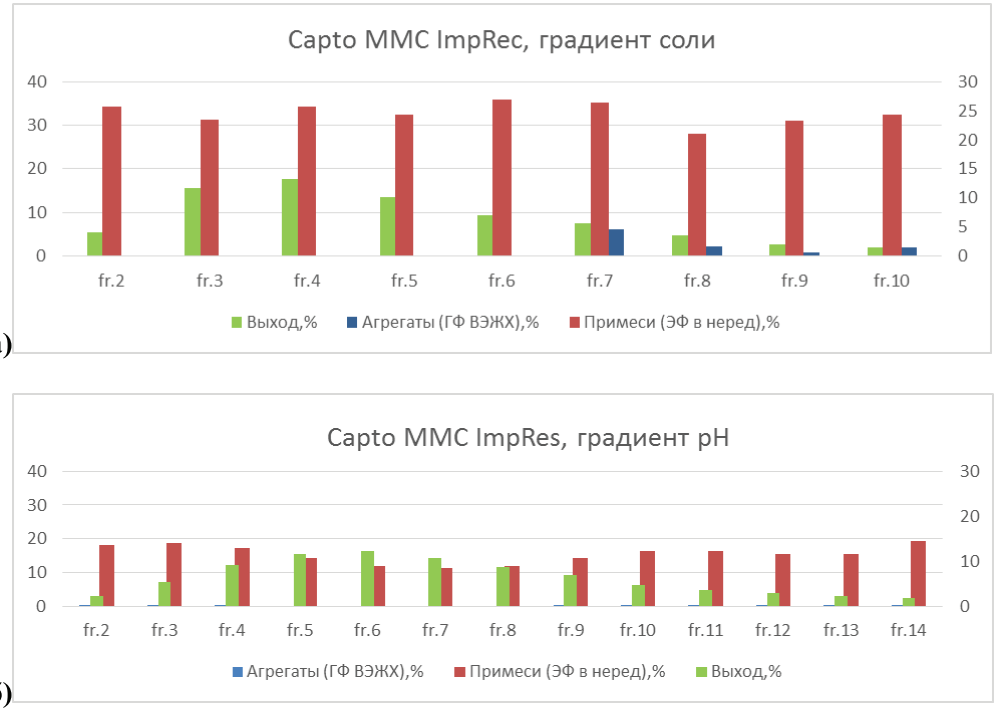



**Рис. 3.** Результаты анализа гомогенности белка во фракциях после хроматографической очистки на сорбенте Capto MMC ImpRes в градиенте концентрации NaCl при pH6.0 (а) и градиенте pH (б)

Анализ фракций белка показал, что при очистке на сорбенте Capto MMC ImpRes в градиенте концентрации NaCl общее количество агрегатов в целевых фракциях составило 0,12%, а в градиенте pH 0,02%. При этом, высокое разрешение между агрегатами и мономером обеспечило высокий выход (95%) целевой формы белка и большей надежности процесса очистки.

Таким образом, результаты, полученные в этом исследовании, демонстрируют, что очистки на сорбентах Capto SP ImpRes и Capto MMC ImpRes позволяют отделять агрегаты с повышением гомогенности белка с 80% до 95%.

Данные смолы могут быть выбраны в качестве надежного инструмента разработки технологии очистки рекомбинантных антител, на примере моноклонального антитела BCD-089.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бет Ш. Национальная медицинская библиотека США / Очистка обычных легких цепей IgG-подобных биспецифических антител с использованием высоко линейных градиентов pH / Ш. Бет, Я.У. Мойер // Медицина [электронный ресурс].- 2016.- 17дек.- Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5297495/

2. Handbook GE Healthcare Bio-Sciences: Ion Exchange Chromatography Principles and Methods. – 2011, Швеция.

3. Handbook GE Healthcare Life Sciences: Ion Exchange Chromatography //Capto SP ImpRes. – 2011.

4. Handbook GE Healthcare Life Sciences: Ion Exchange Chromatography //Capto S, Capto Q and CaptoDEAE. – 2012.

5. Handbook GE Healthcare Life Sciences: Multimodal media// Capto MMC ImpRes. – 2005.

6. Остерман Л. А. Хроматография белков и нуклеиновых кислот /Л.А.Остерман – Изд. Наука, 1985. – 135 с.

**SUMMARY**

***SELECTION of ALTERNATIVE SCHEMES FOR THE CHROMATOGRAPHIC PURIFICATION OF MONOCLONAL ANTIBODIES IgG1-TYPE BCD-089***

**Khakhulina A.I., 1st year master student**
**Pushchino state natural science Institute;**
**3, Avenue of Science, Pushchino, 142290, Russia Federation**

The paper presents the results of experiments on the selection of conditions and optimization of the scheme of chromatographic purification of therapeutic recombinant protein. The considered methods include sorption-chromatographic cleaning on sorbents of various types.

***Key words*:** recombinant therapeutic proteins, chromatographic purification, sorbents.

**REFERENCES**

1. Beth S. national library of medicine U.S./ Cleaning of conventional light chains Ig-like bespecifically antibodies using highly linear pH gradients / W. Beth, J. W. Moyer// Medicine [electronic resource] ]. – 2016. – 17 дек. – Access mode: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5297495/

2. Handbook GE Healthcare Bio-Sciences: Ion Exchange Chromatography Principles and Methods. – 2011.

3. Handbook GE Healthcare Life Sciences: Ion Exchange Chromatography //Capto SP ImpRes. – 2011.

4. Handbook GE Healthcare Life Sciences: Ion Exchange Chromatography //Capto S, Capto Q and CaptoDEAE. – 2012.

5. Handbook GE Healthcare Life Sciences: Multimodal media// Capto MMC ImpRes. – 2005.

6. Osterman L. A. Chromatography of proteins and nucleic acids /L. A. Osterman – Ed. Science. – 1985-135 p.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПАТОГЕННОСТИ ВИРУСА ПРОСТОГО ГЕРПЕСА II ТИПА НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ (МОРСКИХ СВИНКАХ)

**Хорошун И.В.*, магистр 2-го года обучения**
Руководители: **Колодязная В.А.*,** к.б.н., доц.,
**Шитикова Г.С.**,** к.м.н., **Шаденко И.В.**,** ст. вирусолог
* Санкт – Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт – Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация
**ФГУП СПбНИИВС ФМБА России, 198320,
Санкт-Петербург, г. Красное Село, ул. Свободы, д.52, Российская Федерация

***E-mail:*** iness.horoshun@yandex.ru

В исследовании проведено изучение эффективности вакцины «Герповакс» с применением рекомбинантного интерферона (Реаферона-ЕС) и без него в отношении герпетической инфекции. Опыты проводили на модели генитального герпеса у морских свинок, вызванного вирусом простого герпеса II типа (ВПГ-II), лечение осуществлялось по схемам.

***Ключевые слова:*** *вирус простого герпеса II типа, герпетическая инфекция, генитальный герпес морских свинок, этиотропная терапия, иммунотропное действие.*

Герпетическая инфекция (ГИ) занимает одно из ведущих мест среди вирусных заболеваний человека в связи с повсеместной распространенностью вируса и способностью к пожизненной персистенции у человека после первичного инфицирования. Этиологическим агентом генитального герпеса является ВПГ-II. Согласно данным Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ), в 2012 году примерно 417 миллионов человек в мире являлись носителями этой инфекции. Заражение ВПГ-II сохраняется всю жизнь и не поддается лечению [1].

Терапия и профилактика рецидивов различных форм ГИ в настоящее время заключаются в применении препаратов как этиотропного, так и иммунотропного действия.

**Экспериментальная часть**

1. Изучаемые препараты

В исследованиях использовалась вакцина герпетическая культуральная инактивированная, лиофилизат для приготовления раствора для внутрикожного введения – «Герповакс», предоставленная ФГУП «Санкт-Петербургский НИИ вакцин и сывороток и предприятие по производству бактерийных препаратов» ФМБА России.

В качестве препарата сравнения использовали человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b «Реаферон-ЕС», обладающий противовирусной, противоопухолевой и иммуномодулирующей активностью (ЗАО «Вектор-Медика», Новосибирская область).

2. Животные

Самцов морских свинок, массой 250-300 г, получали из питомника «Рапполово» (Ленинградская область). Содержание животных соответствовало правилам по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев). Кормили животных брикетированными кормами в соответствии с утвержденными нормами. Морских свинок содержали в специализированных клетках по группам. Исследования были проведены в соответствии с этическими нормативными документами, действующими на территории РФ.

3. Вирус и клеточная культура

В работе использовали перевиваемую культуру клеток МА-104. Клетки культивировали в среде роста, представляющей собой среду Игла МЕМ с двойным набором аминокислот, с добавлением 10% эмбриональной сыворотки крупного рогатого скота и антибиотика (гентамицина). Среда поддержки – Игла МЕМ без сыворотки. Клетки инкубировали в термостате при +37°С [4].

В опытах использовали ВПГ-II, полевой штамм, высокопатогенный для лабораторных животных. Вирус поддерживали в серийных пассажах и титровали на перевиваемой культуре клеток МА-104. Титры вируса оценивали по стандартной методике (метод Рида и Менча). За $ТЦД_{50}$ вируса (50% тканевая цитопатическая доза вируса) принимали минимальное разведение вируса, вызывающее 50% поражение клеточного монослоя при отсутствии дегенерации клеточного монослоя в контроле без инфицирования. В экспериментах использовали вирусы в виде вируссодержащей взвеси с инфекционным титром 4,5lg $ТЦД_{50}$/мл [2].

4. Оценка эффективности препаратов на модели генитального герпеса морских свинок

Самцов морских свинок заражали вируссодержащей жидкостью ВПГ-II. Перед этим животные были анестезированы анестетиком – 0,5% раствором новокаина. Вируссодержащую жидкость наносили при помощи пипетки на предварительно скарифицированную хирургическим ланцетом кожу полового члена с последующим втиранием. Размер площади скарификации составляет около 5 мм$^2$. После чего проводили ежедневные наблюдения [2].

Самцы морских свинок были разделены на 4 группы, каждая из которых состояла из 3 животных. Самцы **I** группы были вакцинированы вакциной «Герповакс» по лечебной схеме 3 раза через каждые 3 дня. Самцов **II** группы вакцинировали по той же схеме с предварительным внутримышечным введением Реаферона. **III** группа оставалась чистой, не вводились никакие препараты. **IV** группа – контрольная группа (не вводились препараты и не вносили вирус). После проведения полной вакцинации и иммунизации (только **I** и **II** группа) через 21 день производим заражение **I**, **II** и **III** групп культуральной вируссодержащей жидкостью (в дозе 100 $ТЦД_{50}$).

Результаты проведенных опытов показали, что в **I** группе на 1 сутки у привитых вакциной животных отмечался небольшой отек и покраснение в области внесения вируссодержащей жидкости. Во **II** группе патологических изменений не наблюдалось. У **III** группы, которая не подвергалась вакцинации, в области нанесения вируссодержащей жидкости наблюдалась сильная припухлость, гиперемия. На 2 сутки у **I** группы исчезли отеки и гиперемия (возможна местная реакция на травматическое поражение). **II** группа – без изменений. **III** группа – на 3 сутки появились специфические поражения (везикулы, пустулы, орхит), произошло увеличение области отека и покраснения. На 7 сутки были выявлены изъязвления, на 8-9 сутки появились корочки.

**Вывод**

Таким образом, установлено протективное действие герпетической вакцины при заражении полевым штаммом вируса ВПГ-II группы иммунизированных морских свинок, у которых не выявлены поражения половых органов в опыте. При применении вакцины с интерфероном в комплексе также не обнаружилось

больных герпесом морских свинок. У неиммунизированных животных наблюдались острые очаги поражения герпетической инфекции.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Исаков, В.А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В.А. Исаков, Е.И.Архипова, Д.В. Исаков – СПб.: СпецЛит, 2013. – 2-е изд., перераб. и доп. – 670 с.

2. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств // Методические рекомендации по доклиническому изучению специфической противовирусной активности лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. – с. 525-549.

3. Ермоленко, Д.К. Перспективы вакцинации против простого герпеса / Д.К. Ермоленко, В.А. Исаков, М.К. Шишкин // 3-я Всерос. междисциплинарная научно-практическая конф. «Урогенитальные инфекции и репродуктивное здоровье: клинико-лабораторная диагностика и терапия». – СПб., 3-4 июня 2010 г. – с. 40-42.

4. Пинаев, Г.П. Методы культивирования клеток / под ред.: Г.П.Пинаева, М.С.Богдановой. – СПб.: Изд-во Политехн. ун-та, 2008. – 278 с.

**SUMMARY**

***INVESTIGATION OF THE PATHOGENICITY OF HERPES SIMPLEX VIRUS TYPE II ON LABORATORY ANIMALS (GUINEA PIGS)***

**Khoroshun I.V., 2nd year master student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

In investigation examined the effectiveness of the Herpovax vaccine using recombinant interferon (Reaferon-EU) and without it for herpes infection. The experiments were performed on the model of genital herpes in guinea pigs, caused by the herpes simplex virus type II (HSV-II), the treatment was performed according to the schemes.

***Key words:*** herpes simplex virus type II, herpetic infection, genital herpes of guinea pigs, etiotropic therapy, immunotropic action.

**REFERENCES**

1. Isakov, V.A. Herpesvirus infection of man: a guide for doctors / V.A. Isakov, E.I. Arkhipova, D.V. Isakov – SPb.: SpetsLit, 2013. – 2 nd ed., Revised. and additional. – 670.

2. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs / / Methodological recommendations for preclinical study of specific antiviral activity of drugs. Part one. – Moscow: Grif and K, 2012. – 525-549.

3. Ermolenko D.K., Isakov V.A., Shishkin M.K. Prospects of vaccination against herpes simplex // 3rd All-Russian interdisciplinary scientific and practical conference. "Urogenital infections and reproductive health: clinical and laboratory diagnostics and therapy." – SPb., June 3-4, 2010. – 40-42.

4. Pinaev G.P. Methods of cell culture / under the ed.: G.P. Pinaeva, M.S. Bogdanova. – SPb.: Publishing house of Polytechnic University, 2008. – 278.

## СРАВНЕНИЕ ПОДХОДОВ К ИССЛЕДОВАНИЮ РАСТВОРИМОСТИ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

**Цукур А.А., магистр 2 года обучения**
Руководители: **Ломкова Е.А.**, химик-технолог I категории,
отдел жидких лекарственных форм ЗАО «Биокад», **Топкова О.В.**, доцент, к.б.н.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* Alina.Zukur@pharminnotech.com, lomkova@anchem.pro

Одним из важнейших этапов в разработке лекарственных препаратов на основе моноклональных антител является исследование растворимости белковых молекул. Данный показатель позволяет предсказать склонность белка к агрегации, которая оказывает влияние на эффективность и безопасность препарата, а также возможность получения высококонцентрированной лекарственной формы. Настоящая работа содержит результаты сравнения следующих подходов к оценке растворимости антител: определение диффузионного параметра взаимодействия, ПЭГ-агрегация и прямое концентрирование.

***Ключевые слова:*** *моноклональные антитела, растворимость, диффузионного параметра взаимодействия, динамическое светорассеяние, ПЭГ-агрегация, прямое концентрирование.*

## Экспериментальная часть

Определение диффузионного параметра взаимодействия ($k_D$). Анализ проводили методом динамического светорассеяния на приборе DynaPro Plate Reader II (Wyatt). Полученные данные обрабатывали в программном обеспечении Dynamics V7. Из исходного образца последовательным разведением готовили ряд растворов с концентрацией от 30 мг/мл до 0.47 мг/мл. Для проведения анализа использовали 384-луночный планшет (glass bottom, Aurora Miroplates, США). В каждую лунку помещали по 35 мкл исследуемого образца [1].

ПЭГ-агрегация. В лунки 96-луночного планшета переносили определенный объем образца, 25 % раствора полиэтиленгликоля 6000 (ПЭГ) в соответствующем буферном растворе, а также буферный раствор таким образом, чтобы в каждой лунке содержалось одинаковое количество белка и градиент концентраций ПЭГ от 0 % до 20 %. Перемешивали полученные растворы, фильтровали от осадка через мембрану PVDF с размером пор 0.45 мкм и определяли концентрацию белка в фильтрате. Строили график зависимости концентрации белка в фильтрате от концентрации ПЭГ. На основании линейно убывающего участка строили график зависимости натурального логарифма концентрации белка от концентрации ПЭГ. Учитывая, что растворимость моноклонального антитела в присутствии ПЭГ на данном участке равна концентрации растворимого белка, рассчитывали теоретическую растворимость согласно уравнению:

$$\ln S = \ln S' - A_{12} \cdot C(PEG),$$

где $S$ – растворимость белка в растворе ПЭГ; $S'$ – растворимость белка в растворе без ПЭГ; $A_{12}$ – эксклюзионный коэффициент (наклон кривой); $C(PEG)$ – концентрация ПЭГ [2].

Прямое концентрирование. Концентрирование белка осуществляли методом тангенциальной ультрафильтрации на мембране из полиэфирсульфона с размером пор 30 кДа. Периодически ретентат анализировали по мутности методом УФ-спектофотометрии при 400 нм на планшетном спектрофотометре Infinite 200 PROseries (Tecan), а также определяли средневзвешенное значение размера частиц в растворе методом динамического светорассеяния [3].

## Результаты и их обсуждение

Для сравнения подходов к изучению растворимости выбрано моноклональное антитело IgG1 в четырех буферных растворах: 20 мМ ацетатный (pH 5.0), 20 мМ гистидиновый (pH 5.5), 20 мМ фосфатный (pH 6.0) и 20 мМ цитратный (pH 5.0).

Диффузионный параметр взаимодействия отражает зависимость коэффициента диффузии образца от концентрации. Если с увеличением концентрации коэффициент диффузии снижается (параметр $k_D$ меньше 0), то полидисперсность раствора увеличивается, и в нем образуются более крупные частицы. Такие образцы склонны к агрегации и обладают низкой растворимостью. Если параметр $k_D$ больше 0, то такие растворы менее склонны к агрегации и сохраняют достаточную растворимость белка.

На рисунке 1 отображена зависимость коэффициента диффузии моноклонального антитела IgG1 от его концентрации. Расчетные значения $k_D$ представлены в таблице 1.

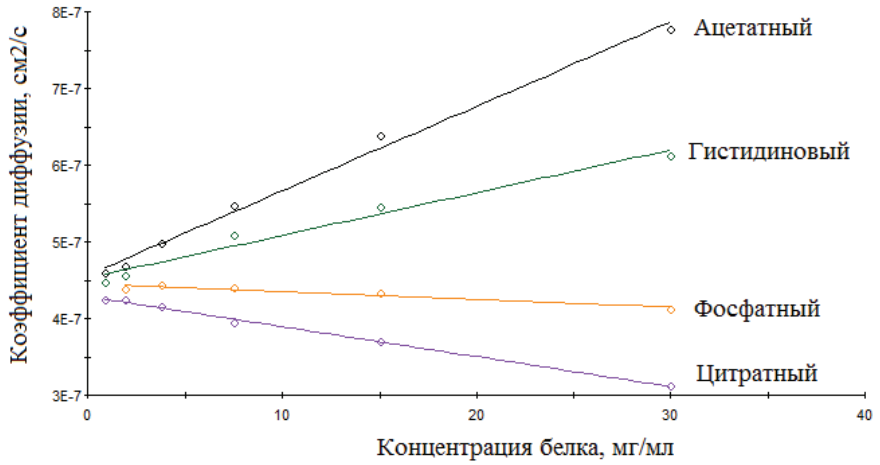



**Рис. 1.** Зависимость коэффициента диффузии от концентрации моноклонального антитела в буферных растворах

**Таблица 1**

**ДИФФУЗИОННЫЕ ПАРАМЕТРЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МОНОКЛОНАЛЬНОГО АНТИТЕЛА IGG1 В ЧЕТЫРЕХ БУФЕРНЫХ РАСТВОРАХ**

| Буферный раствор | Ацетатный | Цитратный | Гистидиновый | Фосфатный |
|---|---|---|---|---|
| $k_D$, мл/мг | 2.41e-002 | -9.16e-003 | 1.31e-002 | -2.26e-003 |

Можно сделать вывод, что ацетатный и гистидиновый буферные растворы обеспечивают достаточную растворимость исследуемого белка. Однако наилучший эффект оказывает ацетатный буферный раствор, так как в нем параметр диффузионного взаимодействия антитела максимален. Составы с цитратным и фосфатным буферными растворами имеют отрицательное значение параметра $k_D$, и, следовательно, не рекомендуются для использования.

По результатам проведения теста ПЭГ-агрегации простроен график зависимости концентрации моноклонального антитела после фильтрации от концентрации ПЭГ, который представлен на рисунке 2. Для составов с фосфатным и цитратным буферными растворами рассчитаны теоретические растворимости белка, представленные в таблице 2.

На основании полученных данных можно сделать Вывод, что фосфатный и цитратный буферные растворы не обеспечивают достаточную растворимость моноклонального антитела для создания стабильного лекарственного препарата на его основе. В свою очередь, в ацетатном и гистидиновом буферных растворах исследуемый белок более стабилен, однако, для дальнейшей разработки рекомендован ацетатный буферный раствор, так как в нем отсутствует агрегация даже при концентрации ПЭГ 20%.

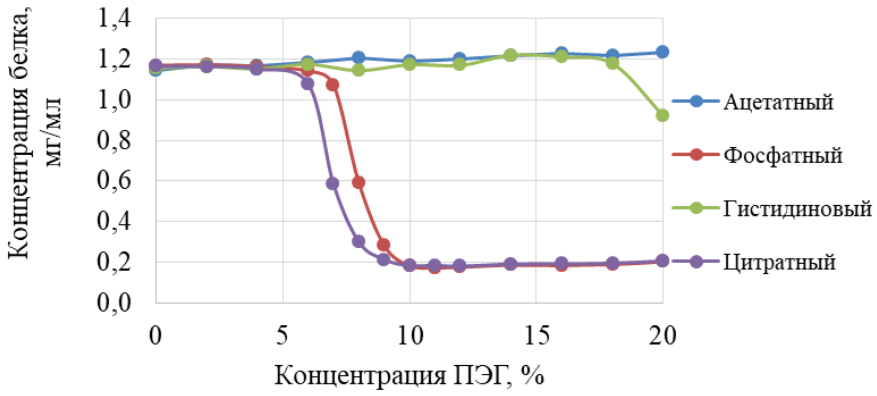



**Рис. 2.** Зависимость концентрации IgG1 в растворе после фильтрации от концентрации ПЭГ

Таблица 2

**РЕЗУЛЬТАТЫ ПЭГ-АГРЕГАЦИИ ИССЛЕДУЕМЫХ ОБРАЗЦОВ**

| Буферный раствор | Ацетатный | Фосфатный | Гистидиновый | Цитратный |
|---|---|---|---|---|
| Концентрация ПЭГ, при которой детектирована видимая агрегация, % | >20 | 8 | 20 | 7 |
| Теоретическая растворимость, мг/мл | - | 116,22 | - | 49,92 |

По результатам изучения растворимости моноклонального антитела методом прямого концентрирования построены графики зависимости мутности растворов и средневзвешенного радиуса частиц от концентрации белка, представленные на рисунке 3. Наиболее предпочтительным считается состав с наименьшими мутностью и размером частиц. По результатам прямого концентрирования для дальнейшей разработки рекомендуется ацетатный буферный раствор, так как при высоких концентрациях белка состав на его основе обладает наименьшей мутностью и наименьшим размером частиц. Остальные составы склонны к образованию более крупных частиц и, следовательно, к агрегации.

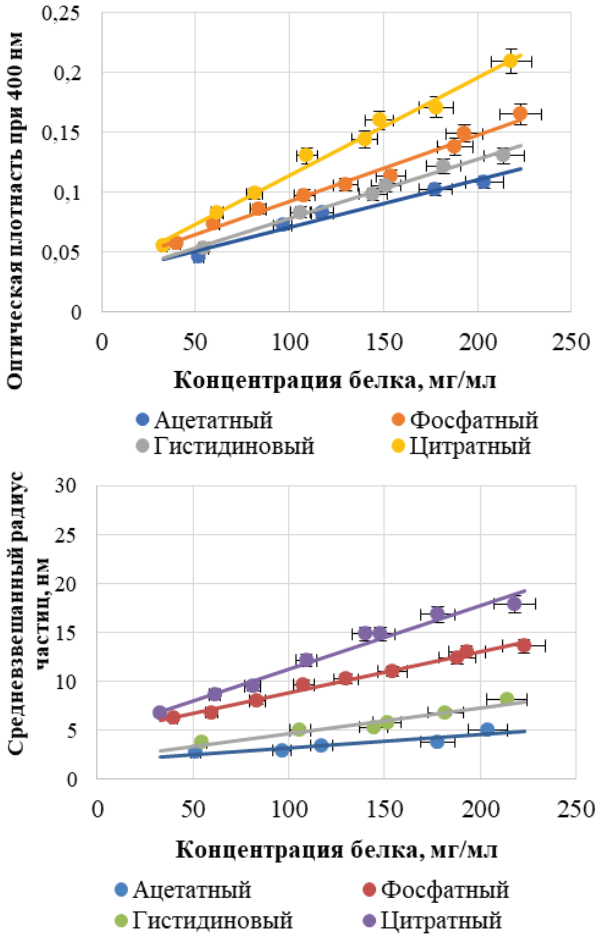



**Рис. 3.** Зависимость оптической плотности раствора при 400 нм (слева) и средневзвешенного радиуса частиц в растворе (справа) от концентрации моноклонального антитела

## Выводы

Исследуемые методы оценки растворимости белковых молекул, а именно, определение диффузионного параметра взаимодействия, ПЭГ-агрегация и прямое концентрирование, коррелируют друг с другом и показывают близкие результаты. Следует отметить, что на ранних стадиях разработки для оценки растворимости удобнее использовать метод определения диффузионного параметра взаимодействия, так как

для его проведения требуется небольшое количество образца (2 мг белка), анализ проводится в короткий срок (достаточно 2 часов), его результаты легко интерпретируются. Метод ПЭГ-агрегации является более трудоемким (необходимо 5 часов), однако также не требует большого количества образца (3,5 мг белка). В свою очередь, метод прямого концентрирования характеризуется наибольшей трудоемкостью и требует значительных временных и материальных ресурсов (250 мг белка, 2-5 дней).

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Kenrick, S. The Diffusion Interaction Parameter ($k_D$) as an Indicator of Colloidal and Thermal Stability. Application Note. S. Kenrick, Some D. // Wyatt Technology Corporation. – 2014. – С. 6.

2. Шитикова В.О. Применение метода определения растворимости белка в присутствии ПЭГ при разработке состава инновационных препаратов // Сборник материалов конференции «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 14-15 апреля 2014 г.» – СПб.: Изд-во СПХФА. – 2014. – С. 603.

3. Understanding the colloidal stability of protein therapeutics using dynamic light scattering. Whitepaper // Malvern Instruments Limited. – 2014. – С. 7.

**SUMMARY**

***COMPARISON OF APPROACHES TO THE STUDY OF THE SOLUBILITY OF MONOCLONAL ANTIBODIES***

**Tsukur A.A., 2nd year master student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

One of the most important stages in the development of drugs based on monoclonal antibodies is the study of the solubility of protein molecules. This indicator makes it possible to predict the protein's tendency to aggregation, which affects the efficacy and safety of the drug, as well as the possibility of obtaining a highly concentrated dosage form for subcutaneous administration. This work contains the results of the comparison of approaches for the assessment of the solubility of antibodies, such as the determination of the diffusion interaction parameter, PEG-aggregation and direct concentration.

***Key words:*** monoclonal antibodies, solubility, diffusion interaction parameter, dynamic light scattering, PEG-aggregation, direct concentration.

**REFERENCES**

1. Kenrick, S. The Diffusion Interaction Parameter ($k_D$) as an Indicator of Colloidal and Thermal Stability. Application Note. S. Kenrick, Some D. // Wyatt Technology Corporation. – 2014. – P. 6.

2. Shitikova, V.O. Application of determination of protein solubility by polyethylene glycol in the development of innovation formulations // Proceedings of the conference «Young Pharmacy – Potential of the Future», 14-15 April 2014» – St.Petersburg: St.Petersburg state chemical pharmaceutical academy. – 2014. – P. 603.

3. Understanding the colloidal stability of protein therapeutics using dynamic light scattering. Whitepaper // Malvern Instruments Limited. – 2014. – P. 7.

## LAB SCALE ПРОИЗВОДСТВО ПЛАЗМИДНОЙ ДНК ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЧИСТОТЫ

**Чупров А.И., магистр 1 курса**
Руководитель: **Карабельский А.В.,** канд. биол. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический ууниверситет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* andrej.chuprov@pharminnotech.com

Разработана схема наработки, выделения и очистки плазмидной ДНК для генотерапевтических препаратов на основе AAV и LV векторов.

***Ключевые слова:*** *генная терапия, плазмидная ДНК, бактериальная ферментация, хроматографическая очистка.*

При разработке современных генотерапевтических препаратов остро встает вопрос получения плазмидной ДНК высокой чистоты в количествах, достаточных для проведения экспериментов по наработке препарата, а также для доклинических исследований. К тому же, необходима такая схема lab-scale производства, которая позволит, при успешности доклинических исследований, масштабировать производство до клинических, а затем до объемов производства без потери эффективности.

## Экспериментальная часть

Разработка биопроцесса проводилась на AAV и LV плазмидах (табл. 1). Весь процесс был разделен на отдельные стадии. Они оценивалась по специфическим для них критериям и по потерям плазмидной ДНК на каждой из стадий.

**Таблица 1**

| Плазмида | Система | Размер, п.н. | Копийность бактериального ориджина | Резистентность к антибиотику | Штамм продуцента |
|---|---|---|---|---|---|
| pAAV-RC5 | AAV | 6744 | высококопийный | ампициллин | NEB® Stable, *E. coli* |
| pAAV-GFP | AAV | 5362 | высококопийный | | |
| pHelper | AAV | 11368 | высококопийный | | |
| pMD2.G | LV | 5822 | высококопийный | | |
| ps_Pax2 | LV | 10668 | мультикопийный | | |

**Бактериальная ферментация.**

Отработка ферментативных процессов происходила в биореакторе Infors Labfors 3, вентилируемых колбах Эрленмейера и фальконах. Для AAV плазмид была подобрана полусинтетическая среда с лимитированным содержанием аминокислот, выход биомассы и плазмидной ДНК составил 89 г и 108 мг на 1 литр культуральной жидкости (КЖ) соответственно. Для LV плазмид был проведен скрининг питательных сред, начиная с двухкомпонентных, с соотношением источников углерода и азота как 2,8:1. Выход плазмидной ДНК с 1 литра КЖ был увеличен с 0,803 мг после первичного скрининга до 13,32 мг.

**Сбор биомассы.**

Для осуществления сбора биомассы было проведено сравнение методов центрифугирования, проточного центрифугирования и сбора на hollow-fiber фильтрах с порами 0,22 мкм (см. табл. 2).

**Таблица 2**

| Метод | Время на 1 л КЖ | Потери биомассы | Экономическая эффективность | Масштабируемость |
|---|---|---|---|---|
| Центрифугирование | 30 мин. | 1-1,5% | Средняя | Невозможна |
| Проточное центрифугирование | 5 мин. | 2-3% | Средняя | Возможна |
| Сбор на фильтрах | 10 мин. | 1-2% | Высокая | Возможна |

**Лизис клеток.**

Были опробованы различные методики лизиса (с использованием протеиназы К, нагреванием), самым эффективным оказался щелочной лизис с использованием трех буферов (ресуспендирующий, лизирующий и нейтрализующий). Ресуспендирующим буфером (10mM EDTA, 50mM Tris-HCl, pH7.5) производилась смывка клеток противотоком с hollow-fiber фильтров (из расчета 10 мл на 1 г биомассы), затем в таком же количестве прибавлялся лизирующий буфер (0,2M NaOH, 1%SDS), лизат перемешивался, инкубировался 5 минут при комнатной температуре, после чего добавлялся нейтрализующий буфер (3M AcK, pH5.5).

**Фильтрация лизата.**

Было определено, что оптимальной схемой для фильтрации лизата является предфильтрация с освобождением лизата от клеточного дебриса на hollow-fiber фильтрах с порами 25 мкм. Последующая стадия включает в себя ступенчатую мембранную фильтрацию на PTFE-мембранах с диаметром пор 20, 10, 5, 1 и 0,22 мкм.

**Концентрирование лизата.**

Для лучшего разделения фракций на последующей хроматографической очистке необходимо сконцентрировать лизат до максимально возможного объема. Концентрирование проводилось на TFF-кассетах Pellicon XL50 Biomax, производитель Merck Millipore. Ряд проведенных экспериментов выявил, что максимальная степень концентрирования составляет 9 раз при потерях плазмидной ДНК на этой стадии в 20%. Добавление плюроника в лизат до концентрации 0,01% позволяет снизить потери до 10%. Для минимизации потерь проводилась восстановление ДНК с мембраны фосфатно-солевым буфером.

**Хроматографическая очистка.**

Очистка продукта производилась в три этапа на хроматографе AKTA Explorer 100, производитель GE при помощи набора предупакованных хроматографических колонок PlasmidSelect Xtra Starter Kit, производитель GE.

**Таблица 3**

| Этап | Сорбент | Объем колонки (CV), мл | Загрузка колонки за 1 ран | Разделение | Потери пДНК, % |
|---|---|---|---|---|---|
| Гель-фильтрация | Sepharose 6 FF | 53 | 0,3 CV | DNA, RNA (см. рис. 1) | 10-15 |
| Аффинная хроматография | PlasmidSelect Xtra | 10 | До 20 мг пДНК | scDNA, ocDNA | 15-20 |
| Ионообменная хроматография | Source 30Q | 10 | До 20 мг пДНК | DNA, примеси | 20-25 |

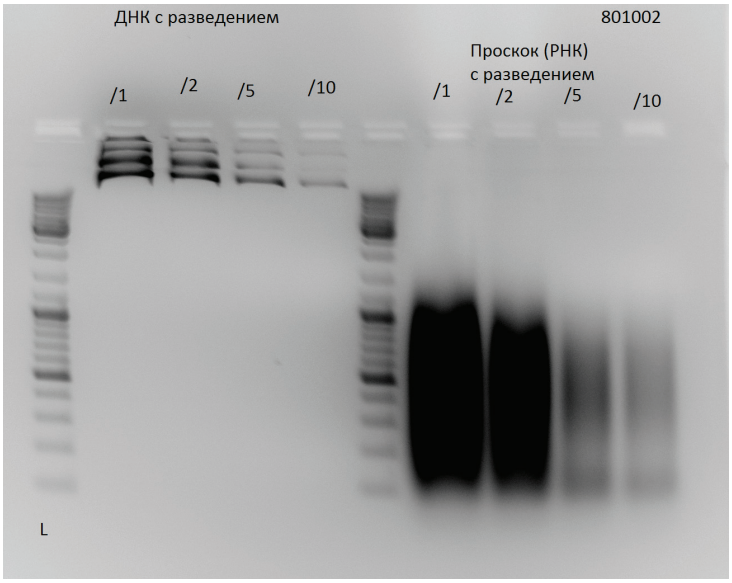



**Рис. 1.** Агарозный гель-электрофорез образцов после гель-фильтрации на сорбенте Sepharose 6 FF

Конечный выход плазмидной ДНК после всего биопроцесса составил 41-52 мг плазмидной ДНК при входных данных на этапе лизиса в 100 мг.

**Вывод**

Разработана схема получения плазмидной ДНК высокой степени чистоты для препаратов генной терапии на основе AAV и LV. Данная схема легко масштабируется до пилотных и промышленных производств.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Lopes M.B., Martins G., Calado C.R. Kinetic modeling of plasmid bioproduction in Escherichia coli DH5α cultures over different carbon-source compositions: J Biotechnol. 2014; 186: 38-48.
2. Xenopoulos A., Pattnaik P. Production and purification of plasmid DNA vaccines: is there scope for further innovation?: Expert Rev Vaccines. 2014; 13(12): 1537-51.

**SUMMARY**

***LAB SCALE PRODUCTION OF HIGH QUALITY PLASMID DNA***

**Chuprov A.I., 1st year master student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

A scheme of upstreaming, extraction and purification of plasmid DNA for AAV and LV gene therapy drugs has been developed.

***Key words:*** gene therapy, plasmid DNA, bacterial fermentation, chromatography.

**REFERENCES**

1. Lopes M.B., Martins G., Calado C.R. Kinetic modeling of plasmid bioproduction in Escherichia coli DH5α cultures over different carbon-source compositions: J Biotechnol. 2014; 186: 38-48.
2. Xenopoulos A., Pattnaik P. Production and purification of plasmid DNA vaccines: is there scope for further innovation?: Expert Rev Vaccines. 2014; 13(12): 1537-51.

## ЭКСПРЕССИЯ TOLL ПОДОБНОГО РЕЦЕПТОРА TOLL 4 В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТРЕССА

**Шустов М.В., студ. 1 курса**
Руководитель: **Янкелевич И.А.** канд. биол. наук., доц. **Алешина Г.М.**, канд. биол. наук., доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** shustovmark99@gmail.com

Исследована экспрессия толл-подобного рецептора TLR4 по всей клеточной популяции селезенки крыс в условиях экспериментального стресса.

***Ключевые слова:*** *Толл-подобные рецепторы, TLR4, стресс.*

Согласно современным представлениям, толл-подобные рецепторы представляют собой эволюционно-консервативное семейство молекул, являющиеся центральным элементом многоуровневой системы распознавания патоген-ассоциированных молекулярных структур. Основная их функция заключается в детекции патогенов микробного происхождения путем взаимодействия с паттернами микробной природы, в результате чего инициируются защитные реакции организма, в том числе воспалительного процесса [2].

В последнее время, однако, появляются данные о том, что система толл-подобных рецепторов может участвовать в механизмах, не ассоциированных с патогенным началом. Так в отделе общей патологии и патофизиологии ФГБНУ ИЭМ ранее было показано, увеличение экспрессии гена толл-подобного рецептора TLR4 в ответ на стрессирующее воздействие. В работе исследовалась экспрессия гена TLR4 через 3 часа после аппликации эмоционально-физического стресса, в тканях селезенки, лежащих близ селезеночной артерии [1].

TLR-4 относится к суперсемейству трансмембранных сигнальных образ-распознающих толл-подобных рецепторов, функционально ассоциирован с мембраной клетки и участвует в распознавании различ-

ных патоген-ассоциированных паттернов, важнейшим из которых является LPS (липополисахариды) клеточной стенки бактерий [2].

Целью настоящего исследования стало исследование экспрессии рецептора TLR4, во всей клеточной популяции селезёнки экспериментальных животных, как на уровне мРНК, так и на уровне конечного продукта экспрессии – белка.

Для достижения этой цели были выделены следующие задачи: проведение анализа экспресии TLR-4 в клеточных гомогенатах тканей селезенок экспериментальных животных через 3 часа после аппликации стресса, методами ПЦР в реальном времени (определение уровня экспрессии мРНК) и проточной цитометрии (оценка экспрессии TLR4 на поверхности клеток методом иммунофлуоресценции).

**Экспериментальная часть**

В качестве модели исследования была выбрана модель эмоционально-физического стресса – принудительное плавание в холодной воде при температуре +2°-4°С в течении 2 минут, объектом исследования стали крысы-самцы гетерозиготного штамма линии Wistar, массой 120-150 г. На сроке 3 часа после аппликации стресса, животных быстро декапитировали, после чего был произведен отбор проб крови и селезенки. В крови животных проводился анализ перераспределения клеточных популяций в ответ на стрессирующее воздействие, анализ проводили с использованием гемоанализатора BC-2800Vet, Mindray в режиме анализа цельной крови. Селезенки животных были подвержены мягкой гомогенизации, с последующим лизисом эритроцитов и выделением спленоцитов для последующего проведения ПЦР, кроме того данная методика была апробирована на пригодность для подготовки проб к проточной цитометрии на проточном цитофлуориметре Navios 5+3+2, Beckman Coulter, и показала высокую выживаемость всей клеточной популяции. Полученные для ПЦР пробы хранили в растворе RNAlater при температуре -20 С°. Данные анализа методом ПЦР находятся в процессе их получения и обработки.

Анализ клеточной популяций с использованием гематоанализатора выявил значительное увеличение количества клеток крови обеспечивающих иммунную функцию, на фоне психофизического стресса, в частности было отмечено увеличение количества лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов. Помимо этого было отмечено перераспределение клеток кровяного пула, так процентное содержание моноцитов и гранулоцитов увеличилось в 2 раза. Таким образом, можно предположить, что повышение экспрессии TLR4 может быть вызвано относительным увеличением количества иммунных клеток экспрессирующих TLR4. С другой стороны увеличение экспрессии гена TLR 4 может быть связано с возможным увеличением экспрессии рецептора на поверхности самих клеток. Доля влияния того или иного механизма будет установлена нами после проведения анализа экспрессии белка методом проточной цитометрии на следующем этапе работы.

**Выводы**

Проведены опыты по аппликации эмоционально-физического стресса экспериментальным животным. Выделена тотальная мРНК из гомогенизата селезенок экспериментальных животных. Апробирована методика выделения спленоцитов из свежевыделенных селезенок экспериментальных животных. Проведен предварительный анализ перераспределения клеток в крови экспериментальных животных в условиях стресса, установлено значительное изменение в клеточном составе крови стрессированных животных.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Янкелевич, И.А. Антимикробные белки и пептиды как эндогенные иммуномодуляторы при экспериментальном стрессе: дис. ... канд. биол. наук : 14.03.03, 03.01.04 / Янкелевич Ирина . – СПб. – 2014. – 147 с.

2. Абатуров, А.Е. Роль toll-подобных рецепторов в рекогниции патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Часть 1. Семейство TLR. / А. Е. Абатуров, А.П. Волосовец, Е.И. Юлиш // Здоровье ребенка. – 2012. – 5(40) – С. 116-119.

**SUMMARY**

***EXPRESSION OF TOLL LIKE RECEPTOR 4 IN TERMS OF EXPERIMENTAL STRESS***

**Shustov M.V., 1st year student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

We studied the expression of toll-like receptor TLR4 in the entire cell population of the spleen of rats under conditions of experimental stress.

***Key words:*** toll-like receptors, TLR4, stress.

**REFERENCES**

1. Yankelevich, I.A. Antimicrobial proteins and peptides as endogenous immunomodulators under experimental stress: dis. ... Ph.D. Bio.: 14.03.03, 03.01.04 / Yankelevich Irina. – SPb. – 2014. – 147 S.

2. Abaturov, A.Ye. Role of toll-like receptors in recognition of pathogen-associated molecular structures of infectious pathogen agents and development of inflammation. Part 1. The family of TLR. / A.Ye. Abaturov, A.P. Volosovets, Ye.I. Yulish. // Child's health. – 2012. – 5(40) – S.116-119

## ПИТАТЕЛЬНЫЕ СРЕДЫ ДЛЯ ПРОМЫШЛЕННОГО КУЛЬТИВИРОВАНИЯ *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* ТИП B

**Юшина А.Д., магистр 1-го года обучения**
Руководители: **Конон А.Д.,** к.т.н., ст. преп. каф. иммунобиотехнологии;
**Салимова Е.Л.**, ст. преп. каф. иммунобиотехнологии;
**Красильников И.В.**, д.б.н., зав. каф. иммунобиотехнологии
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** alena.yushina@pharminnotech.com

Определено оптимальное соотношение источников углеродного и азотного питания (пептона бактериологического к дрожжевому экстракту) в питательной среде для промышленного культивирования *Haemophilus influenzae* SPB тип b B-7884 с целью получения полирибозилрибитолфосфата – компонента полисахаридных вакцин.

***Ключевые слова:*** *оптимизация, Haemophilus influenzae тип b, питательные среды, культивирование, полирибозилрибитолфосфат.*

В настоящее время актуальна проблема гемофильной инфекции, возбудителем которой является *Haemophilus influenzae* тип b [1]. Подвержены данному заболеванию преимущественно дети в возрасте до 5 лет. Наиболее эффективным методом борьбы с данным заболеванием считается вакцинация. В качестве антигенной составляющей в вакцинах против гемофильной инфекции применяют капсульный полисахарид бактерий – полирибозилрибитолфосфат (ПРФ), который связывают с белковым антигеном (например, столбнячным анатоксином) для усиления иммунного ответа [1].

Культивирование штамма на жидких питательных средах является наиболее распространенным методом получения ПРФ с последующим выделением его в промышленных масштабах. При этом, чаще всего используются полусинтетические питательные среды из-за их относительно невысокой стоимости и простоты приготовления. Условия проведения процесса ферментации (в частности, состав питательной среды), являются важными факторами в процессе культивирования. Максимальный выход полисахарида возможен только при оптимальных условиях ферментации [2].

При промышленном культивировании *H. influenzae* тип b важно наличие и соотношение определенных компонентов в питательной среде. *H. influenzae* тип b является ауксотрофом, вследствие чего культивирование штамма невозможно в отсутствии в питательной среде факторов роста: никотинамидадениндинуклеотида (НАД) и протопорфирина IX (протогем). Помимо указанных факторов роста, были определены и

другие компоненты, играющие важную роль в процессе культивирования. Такими веществами являются: глюкоза, $Na_2HPO_4$, дрожжевой экстракт [3, 4].

Целью настоящего исследования являлся подбор оптимального соотношения некоторых компонентов жидкой питательной среды (а именно пептона бактериологического и дрожжевого экстракта) для культивирования *H. influenzae* SPB тип b B-7884 с целью получения полирибозилрибитолфосфата.

**Экспериментальная часть**

Объектом исследования являлись питательные среды с различным содержанием в них пептона бактериологического и дрожжевого экстракта, а также штамм продуцент капсульного полисахарида (ПРФ) *H. influenzae* SPB тип b B-7884. В состав каждой среды, в одинаковом соотношении, входили необходимые для *H. influenzae* тип b факторы роста, а именно гемин и НАД, глюкоза, а также некоторые неорганические соли. В качестве контрольной выступала среда с соотношением пептона бактериологического к дрожжевому экстракту (в г/л) 15:2. Всего было использовано 4 варианта питательной среды, содержащих пептон бактериологический к дрожжевому экстракту (г/л): 15:2, 10:5, 5:10, 0:15 соответственно.

В качестве посевного материала использовали культуру, полученную на чашках с шоколадным агаром, выращенную в $CO_2$-инкубаторе в атмосфере 5 % $CO_2$ при температуре (35±2) ºС в присутствии необходимых для культуры факторов роста. Далее полученный посевной материал пересевали на жидкую питательную среду для непосредственного культивирования.

Штамм B-7884 культивировали в колбах (объем питательной среды в каждой – 100-150 мл) на шейкер-инкубаторе при температуре (35±2) ºС, при 150 об/мин в течение 26 часов. Инактивацию культуры проводили температурой.

Измерение оптической плотности питательных сред и культуральных жидкостей проводили спектрофотометрически при длине волны, равной 590 нм. pH питательных сред и культуральных жидкостей определяли потенциометрически с помощью pH-метра. Определение содержания ПРФ в культуральной жидкости проводилось спектрофотометрически с помощью орцинолового метода определения пентоз [2]. Результаты исследования представлены в таблице.

**Таблица**

**РЕЗУЛЬТАТЫ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ H. INFLUENZAE SPB ТИП B B-7884 ПРИ РАЗНОМ СООТНОШЕНИИ ПЕПТОНА БАКТЕРИОЛОГИЧСКОГО К ДРОЖЖЕВОМУ ЭКСТРАКТУ**

| Соотношение П:ДЭ[1], г/л | $pH_{ПС}$[2] | $pH_{КЖ}$[3] | $OD_{ПС}$[4] | $C_{ПРФ}$[5], мг/мл |
|---|---|---|---|---|
| 15:2 | 7,2±0,4 | 5,6±0,3 | 2,8±0,1 | 19, 7±1,0 |
| 10:5 | 7,2±0,4 | 5,5±0,3 | 2,8±0,1 | 65, 6±3,3 |
| 5:10 | 7,1±0,4 | 5,6±0,3 | 2,8±0,1 | 83, 3±4,2 |
| 0:15 | 7,0±0,35 | 5,8±0,3 | 2,8±0,1 | 114,2±5,7 |
| Примечания: [1]соотношение пептона бактериологического к дрожжевому экстракту; [2]pH питательной среды; [3]pH культуральной жидкости; [4]оптическая плотность питательной среды; [5]концентрация ПРФ | | | | |

Наибольшая концентрация ПРФ после проведения культивирования (114,2 мкг/мл) наблюдалась при соотношении в питательной среде пептона бактериологического к дрожжевому экстракту 0:15 (г/л). При этом следует отметить, что оптическая плотность культуральной жидкости (после вычета оптической плотности среды) при культивировании штамма на разных вариантах питательной среды оставалась практически неизменной, следовательно, с увеличением концентрации дрожжевого экстракта наблюдалось усиление синтеза ПРФ, а не биомассы. Данное явление можно объяснить высокой потребностью штамма в дрожжевом экстракте не только для роста культуры, но и для синтеза полисахарида.

Вне зависимости от концентрации дрожжевого экстракта pH культуральной жидкости после ферментации снижалось. Известно, что нейтральное pH является оптимальным для синтеза ПРФ [1], поэтому необходимо рассмотреть возможность корректировки pH в процессе культивирования, что будет целью дальнейших исследований.

Также, целью дальнейших исследований будет подбор оптимального источника фосфора в питательной среде, влияние факторов роста на биосинтез ПРФ, изучение возможности замены пептона животного происхождения на растительный, а также изучение влияния предшественников биосинтеза на секрецию ПРФ.

Подбор оптимального соотношения компонентов питательной среды для культивирования приводит к увеличению синтеза целевого продукта, что в свою очередь приводит к уменьшению затрат на его производство.

**Выводы**

Определено оптимальное соотношение пептона бактериологического к дрожжевому экстракту (0:15, г/л) в жидкой питательной среде для культивирования *H. influenzae* SPB тип b B-7884, при котором наблюдается максимальный синтез полирибозилрибитолфосфата – 114,2 мкг/мл.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Особенности культивирования штаммов *Haemophilus influenzae* тип b – продуцентов полирибозилрибитолфосфата – основного компонента полисахаридных вакцин [Текст] / Е.Л. Салимова [и др.] // Фармация и фармакология, Пятигорск: ПМФИ. – 2017. – Т. 5. – № 5 – С. 422-441.

2. Особенности культивирования *Haemophilus influenzae* тип b B-7884 – продуцента полирибозилрибитолфосфата [Текст] / А.Д. Конон [и др.] // Актуальная биотехнология. – 2016. – Т.3. – № 18. – С. 67-71.

3. Arsang A. Optimization of large scale production of *Haemophilus influenzae* type b polyribosyl-ribitol phosphate [Text] / A. Arsang [et al.] // Minerva Biotecnologica. – 2017. – Vol. 29. – № 1. – P. 17-23.

4. Nojoomi F. Effect of culture media and their ingredients on PRP production by *Haemophilus influenzae* [Text] / F. Nojoomi, A.P. Nahid // International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences. – 2014. – Vol.3. – №11. – P.920-925.

**SUMMARY**

***GROWS MEDIUMS FOR INDUSTRIAL CULTIVATION OF HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE B***

**Yushina A.D., 1st year master student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The optimal concentration of carbon and nitrogen nutrition sources (bacteriological peptone to yeast extract) in the growth medium for the industrial cultivation of *Haemophilus influenzae* SPB type b-7884 to obtain polyribosylribitol phosphate (a component of polysaccharide vaccines) was determined.

***Key words:*** optimization, Haemophilus influenzae type b, grows medium, cultivation, polyribosylribitol phosphate.

**REFERENCES**

1. Peculiarities of cultivation of *Haemophilus influenzae* type b strains – producers of polyribosylribitol phosphate – the main component of polysaccharide vaccines [Text] / E.L. Salimova [et al.] // Pharmacy & Pharmacology. – 2017. – Vol. 5. – № 5 – P. 422-441.

2. Peculiarities of cultivation of *Haemophilus influenzae* type b B-7884 – producer of polyribosylribitol phosphate [Text] / A.D. Konon [et al.] // Actual biotechnology. – 2016. – Vol.3. – № 18. – P. 67-71.

3. Arsang A. Optimization of large scale production of *Haemophilus influenzae* type b polyribosyl-ribitol phosphate [Text] / A. Arsang [et al.] // Minerva Biotecnologica. – 2017. – Vol. 29. – № 1. – P. 17-23.

4. Nojoomi F. Effect of culture media and their ingredients on PRP production by Haemophilus influenzae [Text] / F. Nojoomi, A.P. Nahid // International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences. – 2014. – Vol.3. – №11. – P.920-925.

# СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ВЫДЕЛЕНИЯ И ОЧИСТКИ КОКАРБОКСИЛАЗЫ

**Янушевская Ю.Д., магистр 1 года обучения**
Руководитель: **Котова Н.В.**, канд. хим. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская федерация

***E-mail:*** julya_0995@mail.ru

В обзоре рассмотрена современная технология получения субстанции кокарбоксилазы гидрохлорида из витамина $B_1$ (тиамина).

***Ключевые слова:*** *кокарбоксилаза, тиамин, макропористый катионит.*

В организме человека образуется большое количество всевозможных кислот. Если обмен веществ не нарушен, то от их избытка он избавляется через урину, потоотделение и дыхательные пути. В противном случае они будут накапливаться в крови и негативным образом влиять на соединительные и нервные ткани человека. Этот процесс называется метаболическим ацидозом и зачастую он проявляется, когда организм страдает от нехватки витамина $B_1$. Эта патология влечет за собой опасные последствия: повышенная свертываемость крови, инфаркт миокарда, периферический тромбоз, гипергликемическая кома и летальный исход. По этой причине специалисты, обнаружившие у больного проблемы с кислотно-щелочным балансом, назначают фармакологическое средство «Кокарбоксилаза».

Данный препарат назначают в комплексной терапии печеночной и почечной недостаточности, диабетической прекомы и комы, диабетического кетоацидоза, хронической сердечно-сосудистой недостаточности и нарушениях сердечного ритма, периферических невритах. Детям препарат назначают по тем же показаниям. У новорожденных препарат применяют также в комплексной терапии состояний, связанных с гипоксией и ацидозом, в том числе асфиксии новорожденных, гипоксической энцефалопатии, недостаточности кровообращения, пневмонии, сепсиса и др.

Молекулярная формула кокарбоксилазы гидрохлорида: $C_{12}H_{18}N_4O_7P_2S \cdot HCl$.

Препарат содержит не менее 98,5% и не более 101% $C_{12}H_{18}N_4O_7P_2S \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество.

Кокарбоксилазы гидрохлорид представляет собой белый кристаллический порошок со слабым специфическим запахом. Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте 95%. Даёт качественную цветную реакцию на тиамин, заключающуюся в синей флуоресценции при длине волны 254 нм, исчезающей при подкислении и вновь возникающей при подщелачивании раствора препарата.

На Вышневолоцком заводе ферментных препаратов ООО «Компания “ДЕКО”» субстанцию кокарбоксилазы гидрохлорида получают из витамина $B_1$ (тиамина) с помощью химического синтеза. Для этого в реактор загружают ортофосфорную кислоту и после нагрева до 40 – 50 °С добавляют фосфорный ангидрид, после чего перемешивают в течение 40 – 60 мин до образования однородной массы и добавляют тиамин равномерными порциями в течение 1 часа.

При том образуется смесь фосфорных эфиров тиамина (тиамин моно-, ди- и трифосфат).

Далее проводят хроматографическое разделение полученных эфиров на макропористом катионите КУ–23.

После этого проводят вакуум-упаривание до концентрации кокарбоксилазы 12 % и осуществляют депигментацию полученного концентрата с помощью активированного угля. Затем проводят подкисление очищенного раствора до pH = 2,8 – 3,2 и направляют на упарку в вакуум-циркуляционную установку, где происходит доупаривание до 32-34 %.

Полученный концентрат поступает на стадию кристаллизации, где подкисляется соляной кислотой до pH = 0,05 и обрабатывается этиловым спиртом.

По окончании кристаллизации суспензия кокарбоксилазы поступает на нутч-фильтр, где промывается этиловым спиртом до pH = 3 – 4.

Промытый осадок подсушивают на воздухе, а затем в вакуумной сушилке.

Полученную субстанцию кокарбоксилазы гидрохлорида направляют на стадию фасовки и упаковки.

К недостаткам данной технологии получения субстанции кокарбоксилазы гидрохлорида следует отнести:

1) Макропористый катионит КУ – 23, используемый на стадии хроматографического разделения эфиров, в настоящее время производится только на Украине, что затрудняет его использование. Поэ-

тому на Вышневолоцком заводе ферментных препаратов ООО «Компания "ДЕКО"» были проведены исследования по замене КУ – 23 на сорбент фирмы Purolite C – 120 в $H^+$ – форме. Исследования показали, что сорбент фирмы Purolite C – 120 близок по свойствам к КУ – 23, и на данной стадии может его заменить.

2) Упаривание элюата проходит в 2 стадии, результатом чего является невысокий выход кокарбоксилазы. В настоящее время возникает необходимость замены упаривания на новые, современные мембранные методы – ультра- и диафильтрацию.

**Вывод**

В обзоре рассмотрена современная технология получения субстанции кокарбоксилазы гидрохлорида из витамина $B_1$ (тиамина).

**ЛИТЕРАТУРА**

Кокарбоксилаза – раствор для инъекций [Электронный ресурс] / – Режим доступа: https://nogi.guru/raznoe/instrukciya-po-primeneniyu/kokarboksilaza-ukoly.html (дата обращения: 23.02.2018).

Рябчёнок И. «Кокарбоксилаза»: инструкции по применению, отзывы [Электронный ресурс] / И. Рябчёнок – Режим доступа: https://www.syl.ru/article/187384/new_kokarboksilaza-instruktsiya-po-primeneniyu-otzyivyi (дата обращения: 23.02.2018).

Кокарбоксилаза (Cocarboxylase) [Электронный ресурс] / – Режим доступа: http://www.lsgeotar.ru/kokarboxilaza-4517.html (дата обращения: 24.02.2018).

**SUMMARY**

***MODERN METHODS OF EXTRACTION AND CLEANING OF COCARBOXYLASE***

**Yanushevskaya Y. D., 1st year master student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The review considers the modern technology of obtaining the substance of cocarboxylase hydrochloride from vitamin B1 (thiamine).

***Key words:*** cocarboxylase, thiamin, macroporous cation exchanger.

**REFERENCES**

Cocarboxylase – solution for injection [Electronic resource] / – Mode of access: https://nogi.guru/raznoe/instrukciya-po-primeneniyu/kokarboksilaza-ukoly.html (date of appeal: 23.02.2018).

Ryabchenok I. "Cocarboxylase": instructions for use, reviews [Electronic resource] / I. Ryabchenok – Mode of access: https://www.syl.ru/article/187384/new_kokarboksilaza-instruktsiya-po-primeneniyu-otzyivyi (date of appeal: 23.02.2018).

Cocarboxylase (Cocarboxylase) [Electronic resource] / – Mode of access: http://www.lsgeotar.ru/kokarboxilaza-4517.html (date of appeal: 24.02.2018).

## РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ВЫДЕЛЕНИЯ И ОЧИСТКИ КОМПЛЕКСА ПЕПТИДОВ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

**Яштубаева А.Д., магистр 2 года обучения**
Руководитель: **Глазова Н.В**., канд. хим. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* anastasiya.yashtubaeva@pharminnotech.com

Обоснована актуальность применения сорбционно-хроматографических технологий для получения комплекса пептидов крупного рогатого скота (КРС). Изучен компонентный состав экстракта простаты КРС. Выбраны сорбенты для выделения и очистки пептидов из экстракта.

***Ключевые слова:*** *пептиды простаты, сорбция, гель-электрофорез.*

Концепция терапии, основанная на применении пептидных биорегуляторов при различных заболеваниях, была предложена и обоснована в ходе 30-ти летнего исследования, которое было осуществлено на базе Военно-медицинской академии (Санкт-Петербург) и Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологи. Вячеслав Морозов и Владимир Хавинсон были первыми, кто изолировал пептидные биорегуляторы многоклеточных систем из гипоталамуса, эпифиза и стенок сосудов в 1971 году. Эти вещества были названы *цитомедины*.

Технология получения цитомединов включает экстракцию уксусной кислотой полипептидных фракций из тканей КРС и свиней, их осаждение и последующую многоступенчатую очистку. Основным недостатком данной технологии является использование для осаждения органического растворителя (ацетона), что приводит к высоким потерям при высокой же стоимости процесса, а также является неблагоприятной технологией с точки зрения безопасности жизнедеятельности и экологии. *Целью данной работы* является разработка технологии получения комплекса пептидов простаты КРС с использованием сорбционно-хроматографической очистки.

**Экспериментальная часть**

Объектом исследования является экстракт предстательной железы КРС, который получают из простат быков и половозрелых бычков.

Для определения концентрации белка в растворах пептидов были использованы различные методы: определение концентрации белка по методу Лоури, по методу Бредфорда, а также колориметрический метод с биуретовым реактивом [1]. Предварительно были построены калибровочные кривые с использованием бычьего сывороточного альбумина.

Для изучения компонентного состава экстрактов был использован электрофорез белков в полиакриламидом геле (ПААГ) в присутствии додецилсульфата натрия по Лэммли с концентрацией геля 15 %. Все пробы были предварительно разведены водой, разведения для каждой пробы подбирались экспериментально.

В качестве основы для разработки технологии получения высокоочищенного комплекса пептидов простаты была использована технология, описанная в патенте РФ № 2579313 [2]. В ходе исследования была обоснована необходимость изменения температуры проведения экстракции в сторону ее понижения, а также подбор другого способа удаления высокомолекулярных белков вместо использования ацетона на стадии экстракции [3].

В качестве альтернативы использования ацетона для осаждения комплекса пептидов из экстракта было предложено разделение целевых пептидных фракций и примесей на полимерных сорбентах. Выбор сорбционно-хроматографической технологии был обусловлен её характеристиками, позволяющими отнести к перечню прорывных:

- уменьшение количества стадий технологического процесса, что приводит к сокращению общего времени производства активной фармацевтической субстанции (АФС);
- повышение экологической безопасности за счет исключения применяемых по ходу процесса органических растворителей;
- экономическая выгода за счет многократного использования сорбентов;
- увеличение выхода продукта и степени его чистоты.

Кроме того, эффективность использования сорбционно-хроматографической технологии была подтверждена при получении различных АФС из сырья животного происхождения, например, таких как гидролитические ферменты [4] и гиалуронидаза [5].

Наиболее широко для выделения и очистки АФС используют катиониты, имеющие макросетчатую и макропористую структуру. Для выделения и очистки комплекса пептидов из экстракта были выбраны сорбенты, характеристики которых представленны в таблице 1.

**Таблица 1**

**ХАРАКТЕРИСТИКА СОРБЕНТОВ**

| Сорбент | Матрица | Функциональные группы | Коэффициент набухания |
|---|---|---|---|
| КУ-23 | макропористая | сульфокатионит | 1,5 |
| С-160 | полистирольная, макропористая | сульфокатионит | 1,4 |
| MN-500 | полистирольная, макропористая | сульфокатионит | 1,5 |

При проведении ионообменной хроматографии решающее значение имеет выбор pH раствора, из которого ведется сорбция. В данном случае, при использовании катионообменных смол, необходимо, чтобы сорбируемое вещество было заряжено положительно, при этом, чем больше разница между pI белка (пептида) и pH раствора, тем более полно и эффективно происходит процесс сорбции.

Для выбора pH раствора на стадии сорбции была изучена зависимость компонентного состава экстракта от pH. Для этого исходный экстракт с pH 3,35 был дотитрован с помощью растворов 1 н HCl и 1 н NaOH до различных значений pH в области от 2,5 до 7,0. Далее пробы экстракта были центрифугированы, а супернатанты проб изучены с помощью электрофореза в ПААГ (рис. 1).

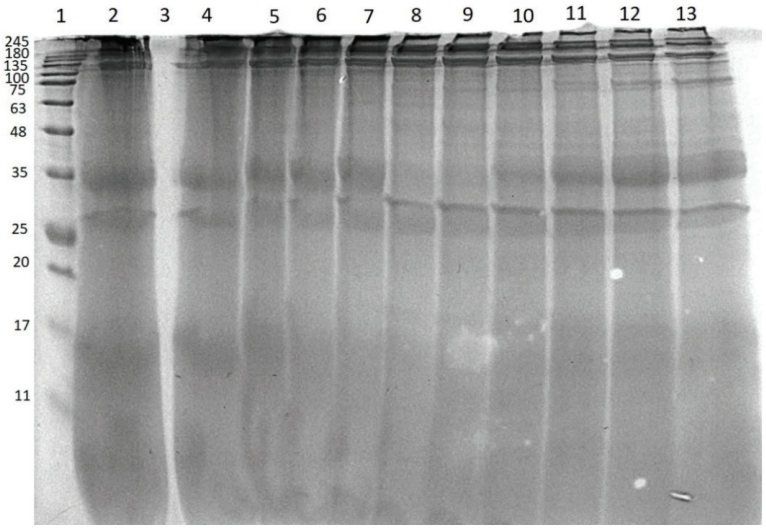



**Рис. 1**. Зависимость компонентного состава экстракта от pH: 1 – белковые маркеры (кДа), 3 – pH 3,35, 4 – pH 2,5, 5 – pH 3,0, 6 – pH 3,5, 7 – pH 4,0, 8 – pH 4,5, 9 – pH 5,0, 10 – pH 5,5, 11 – pH 6,0, 12 – pH 6,5, 13 – pH 7,0

Как видно из данных на рисунке 1, содержание низкомолекулярных целевых пептидных фракций размером менее 20 кДа не зависит от pH раствора. Таким образом, в качестве рабочего значения pH при сорбции было выбрано наименьшее из изучаемых значений – pH 2,5.

**Выводы**

В ходе исследования был обоснован выбор сорбционно-хроматографической технологии для выделения и очистки комплекса пептидов простаты КРС. Также был изучен компонентный состав экстракта в зависимости от pH и выбрано рабочее значение pH раствора при сорбции.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Государственная фармакопея Российской федерации. XIII изд. Т. I – М.: ФЭМБ, 2015;

2. Способ получения средства для восстановления функции предстательной железы // Патент России № 2579313. 2016. Бюл. №10 / Сальникова С.А., Бубнова О.В., Макаев И.У. и др.

3. Яштубаева, А.Д. Подбор условий экстракции и осаждения комплекса пептидов предстательной железы КРС // Сборник материалов VII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с

международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 24-25 апреля 2017 г. – СПб.: Изд-во СПХФА. – 2017. – 1014 с.

4. Способ получения гидролитических ферментов // Патент России № 2021372, 15.10.1994 / Дмитренко Л.В., Глазова Н.В., Рудометова Н.В. и др.

5. Способ получения гиалуронидазы // Патент России № 2126044, 10.02.1999. / Глазова Н.В., Елькин Г.Э., Заинкова Н.В. и др.

**SUMMARY**

***DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY FOR THE ISOLATION AND PURIFICATION OF COMPLEX PEPTIDES OF THE PROSTATE GLAND OF CATTLE***

**Yashtubaeva A.D., 2nd year master student**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The actuality of application of sorption and chromatographic technologies for producing the peptide of cattle is proved. Studied component composition of cattle prostate extract. Sorbents for extraction and purification of peptides from the extract were selected.

***Key words:*** prostate peptides, sorption, gel-electrophoresis.

**REFERENCES**

1. State Pharmacopoeia of Russian Federation. XIII edition. Vol. I – M.: FEML, 2015.

2. A method for producing a remedy to restore the function of the prostate // Patent of Russia № 2579313. 2016. Bull. №10 / Salnikova SA, Bubnova OV, Makaev IU and etc.

3. Yashtubaeva, A. D. Selection of the extraction and precipitation conditions of complex peptides of the prostate gland of cattle // Collection of materials of VII all-Russian scientific conference of students and post-graduates with international participation “Young pharmacy – potential future”, Saint-Petersburg, 24-25 April 2017 – Saint-Petersburg.: SPCPA publishing house, 2017. – 1014 p.

4. Method for producing hydrolytic enzymes / / Patent of Russia № 2021372, 15.10.1994 / Dmitrenko L. V., Glazova N. V. Rudometova N. V. et al.

5. A method of producing hyaluronidase // Patent of Russia № 2126044, 10.02.1999. / Glazova N. V., Elkin G. E., Zankova N. V. et al.

**PERSPECTIVES OF 3D-BIOPRINTING**

**[1]Astanina A.K., Vice Dean of Master Studies**
**[2]Ryabov V. M., Sen. Lab. Tech., laboratory of artificial organs, biomedical department, Science Research Center**
Supervisors: **[2]Peleshok S.A.** MD, Prof., Leader researcher of Science Research Center
**[1]Arseniev N. A.** Ph.D., Associate Prof.of Physiology department
[1] Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University
197376, St. Petersburg, 14, Prof. Popova st., Russian Federation
[2]Military Medical Academy named after. S.M. Kirov;
194044, St. Petersburg, 6, Academician Lebedev St., Russian Federation

***E-mail:*** astanina.anastasia@mail.ru

An analytical review of scientific literature on 3D-bioprinting topics was conducted. The stages of 3D-bioprinting, the selection of hydrogels and cells and the latest achievements in this field are investigated, the conclusions of this review are presented.

***Key words:*** *3-D bioprinting, bioprinters, hydrogels, cell technologies, bioinks, stem cells, 3D-bioprinting of cartilage.*

## Introduction

According to the open data more than 100 000 organs and 200 000 cells transplantation in the world are provided. Up to 26 000 cells are used for the kidney, 8-10 000 for liver, 2500-4700 for heart, 1500 for lung and 1 000 for pancreas transplantation[1].

Given transplantation index is much lower than the needs for such kind of surgeries. The inability to provide the necessary number of donor organs whichareavailable for transplantation, surgical waiting time, the urgency of its implementation after organ procurement, high cost of transplantation and immunocompatibilityof donor tissues create the necessary prerequisites for searching for more alternative, safe, efficient and effective technologies. Bioprinting is a promising method for solving all these problems.

## Review

3D-bioprinting technology allows creating a multilayer matrix by printing cells layer by layer with imitating a natural multilayer organ's tissue of requested architecture. There are 3 stages of given technology, namely: Pre-Processing, Bioprinting and Post-Processing.

Pre-Processing stage consist of Imaging and Design approach , when digital 3D model of tissue/organ is creating by scanning, X-Ray computed tomography (X-Ray), Computer Tomography (CT) or Magnetic Resonance Imaging (MRI) and designed by special computer program. Bioprinting stage includes material selection (biopolymers, called hydrogels), cell selection and Bioprinting process itself.

Biopolymers can be divided in to two, namely natural polymers, and synthetic polymers based on the production. Natural biopolymers are those that are naturally occurred, including proteins (such as collagen, gelatin, albumin, thrombin and fibrinogen) and polysaccharides (such as chitosan, chitin and cellulose). Synthetic biopolymers are man-made polymers which includes polylactic acid (PLA), polyglycolic acid (PGA), polypropylene fumarat, polyanhydrides, polycarbonates, polyorthoesters, polyurethanes and etc. (p.9). Reserachers use composite polymers , which has both natural and synthetic polymer constituents more often. (p.10). Nowadays, there is new generation of biopolymers, called «smart» biopolymers [2].

Researchers classified the bioprinting types into three main categories namely laser assisted bioprinting, inkjet (droplet-based) bioprinting, extrusion (robotic dispensing) bioprinting.

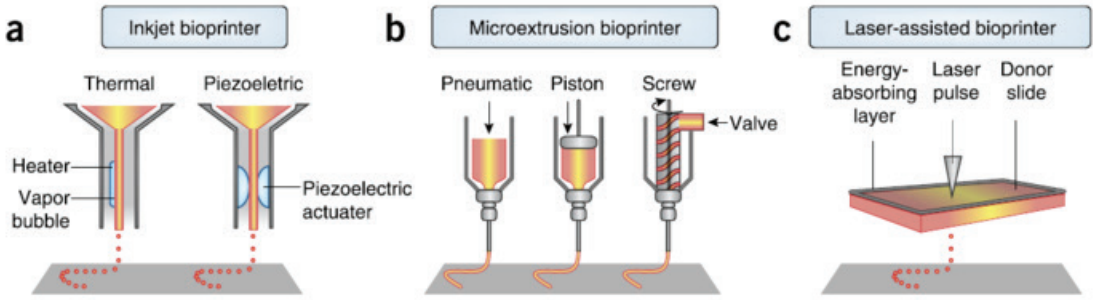



**Fig.1.** The bioprinting types

The extrusion bioprinters works on the automated extrusion of the material, which transferred to the basement by extruder head by means of pneumatic force, pressure on the piston or by screw rotation (Fig.1). In addition such a bioprinter do not create bio-inks drops, but prints larger hydrogel filaments.

Laser-assisted bioprinting uses a laser pulse to locally heat the tape, consist of absorbing energy lawyer and cells solution. Laser pulse causes sublimation by displacing the cells solution and depositing it accurately on the substrate (the receiving tape).

In general, 1 picolitre of the material is transferred to the substrate according to given tissue or organ construction. New structures are formed drop by drop and then lawyer by lawyer. The inkjet printing is divided into thermal and piezoelectric according to the mechanism of droplet formation and the subsequent deposition of droplets through the nozzle [3]. After completing the whole process of bioprinting, the created tissue engineering constructs are placed in the bioreactor, where the necessary conditions for the vital activity and proliferation of the cells are provided [4].

**Cells sources**

The cells selection for 3D bioprinting is the most important condition for their correct functioning in the created biomaterial. Tissues and organs in the body consist of numerous types of cells with different biological properties that need to be reproduced in the transplanted tissue.

Cells must be sufficiently stable in order to maintain their integrity and functional activity under the influence of stressors of different nature, including physical (mechanical stimulation and pressure) and biological (the presence of toxins, enzymes and abnormal pH values).

A control of cell proliferation in vitro and in vivo is very important. Extremely low level of proliferation can cause loss of viability of the transplanted material, while excessive proliferation will entail hyperplasia or apoptosis. To avoid an immune response, scientists plan to use autologous stem cells.

**Examples of biomedical technologies applications in 3 D-bioprinting**

3D bioprinting technology was first introduced in 2003 by Thomas Boland, a bioengineer from Clemson University in the U.S.A., who patented the use of inkjet printing for cells. The working model of bioprinter, which implements the printing of vessels bio tubules, was created [5]. Anthony Atala with his colleagues from Wake Forest Institute of Regenerative Medicine (South Carolina, U.S.) printed the urinary bladder.

Organovo Company created first blood vessels and nerve fibers from the donor's cells using NovoGen MMX bioprinter. The skeleton muscle constructs from myoblastic cells, bone and cartilaginous transplants were produced in 2015 [6]. A Moscow laboratory has conducted the first successful organ translation using a unique Russian 3D-printing technology. The breakthrough could potentially help millions suffering from thyroid disorders – and paves the way for printing other human organs. The thyroid, a butterfly-shaped gland in the neck, can have a dramatic impact on a huge variety of human bodily functions. The groundbreaking operation, thus far only in rodents, was performed by a team from the 3D Bioprinting Solutions Laboratory in the Russian capital in 2015 [7].

**SUMMARY**

3D-bioprinting methods are based on the creating of tissues and organs constructed layer by layer assembly from a major number of cells, spheroids, using a bioprinter.

The success of the 3D-bioprinting process is related to the bio-ink properties, bio-stability, high mechanical integrity and stability, biodegradability, non-toxicity, and also the cell adhesion ability. Described innovative technologies have big perspectives in the field of medicine, biomedical engineering, pharmaceutical biotechnology, surgery, neurosurgery and oncology. Nowadays the significant success in bioprinting of cartilaginous tissue is achieved [8].

The development of this priority direction is determined by the growing demand for tissues and organs for their replacement, and in the scientific and technological area – not only development of directed regulation of cell proliferation in personalized medicine but also in the field of biomedical engineering [9].

**REFERENCES**

1. Klimusheva, N.F. Solid organs transplantation: the ways of optimization and efficiency rise: MD dissertation thesis – Moscow,2016 – p. 248.

2. Gorbatov, R.O., Romanov A.D. – Organs and tissues creating by bioprinting //VestnikVolGMU (rus). – 2017. – Ed. 3(63). – p. 3.

3. Murphy, S., Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs // NatBiotechnol. – 2014. – Vol. 32(8). – P. 773-85.

4. Mironov, V.A. 3D-bioprinting: any organs to order // Initsiacivi 21 veka (rus)- 2013. – № 4. – p. 94-100.

5. Mironov V., Kasyanov V., Markwald R. R. Organ printing: from bioprinter to organ biofabrication line// Current opinion in biotechnology. – 2011. – Vol. 22, №5. – P. 667-673.

6. Kang, H.-W., LeeS. J., KapKo I., Kengla C., YooJ. J, AtalaA.A 3D bioprinting system to produce human-scale tissue constructs with structural integrity // Nature Biotechnology. – 2016. –Vol. 34. – P.312–319.

7. Kudan E.V., Gladkaya I.S., Bulanova E.A., Hesuani U.J., Mironov V.A. – How to print a thyroid gland// Priroda (rus) – 2015. – №2.

8. Cui, X., Breitenkamp K., Finn M.G., Lotz M., D'Lima D. D.Direct Human Cartilage Repair Using Three-Dimensional Bioprinting Technology // Tissue engineering: Part A. – 2012. – Vol. 18. – №11. – 12. – P. 1304-1312.

9. Ivchenko, E.V. The current state of the legislative framework in the area of circulation of biomedical cellular products in the Russian Federation / E.V. Ivchenko, O.A. Nagibovich, S.A. Peleshok, V.S. Ivanov //Vestn. Rossii. Military-medical academy. – 2017. – 3(59). – C.151-155.

## THE DEVELOPMENT OF ION-EXCHANGE CHROMATOGRAPHY AS A STAGE OF A BIOPROCESS FOR THE PREPARATION OF RECOMBINANT ADENO-ASSOCIATED VIRAL VECTORS FOR GENE THERAPY OF HEREDITARY DISEASES

**Fabrichnyy A.S., 1st year MSc program**
Supervisor: **Karabelskii A.V**, PhD in Biological sciences
Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University
197376, Saint-Petersburg, Professor Popov's st. 14, Russian Federation

***E-mail:*** fabrichnyyalex@gmail.com

The conditions, allowing to carry out chromatographic purification of recombinant adeno-associated viral vector preparations by cation exchange chromatography are offered.

***Key words:*** *gene therapy, viral vectors, chromatographic purification, electrophoresis.*

This article describes development of a purification method, which allows to purify a gene-therapy medicines based on recombinant adeno-associated virus (rAAV) from protein contaminants.

Vectors based on recombinant adeno-associated virus (rAAV) are widely used in gene therapy due to their ability to infect dividing and non-dividing cells, provide long-term gene expression and also beneficial in terms of their low immunogenicity. AAV belongs to the family *Parvoviridae*. The 20 nm icosahedral capsid, harboring the genetic information, comprises of VP1,VP2, VP3 proteins. To date there are two approved rAAV based drugs: Glybera (UniQure) for the treatment of lipoprotein lipase deficiency [2] and Luxturna (Spark Therapeutics), which is used for retinal dystrophy caused by RPE65 gene mutations. rAAV based drugs successfully pass clinical trials for the treatment of various inherited and acquired diseases, including hemophilia, muscular dystrophy, Parkinson's disease, ophthalmologic pathologies etc.

To date several methods of rAAV manufacturing have been developed [4], [5]. Drugs for the gene therapy meet strict requirements from regulatory authorities. This implies a multistage process of rAAV purification. Bioprocess can include the following steps:

1) Triple transfection of a culture of human embryonic kidney cells (HEK293) with plasmids, carrying the genes of replication Rep, structural genes Cap, gene of interest and genes encoding helper proteins that provides replication of cassette with the gene of interest.

2) After transfection of HEK293 cells and cultivation for 72 hours, cell lysis is performed in order to release rAAV particles.

3) The extraction process includes filtration, concentration and several stages of chromatographic purification.

The method of chromatography using strong cation-exchange resin is utilized as one of the stages for purification of rAAV from protein contaminants.

The objectives of the work included determination of rAAV elution conditions and analysis of protein impurities in the samples chromatographic fractions by electrophoresis in polyacrylamide gel by Laemmli.

### Experimental part

As a starting material for chromatography, we used pre-purified rAAV preparation, previously characterized by the presence of assembled particles by ELISA.

Preliminary screening aimed at selection of optimal binding conditions of rAAV particles (pH, conductivity) was performed. To ensure full binding of pre-purified rAAV samples, buffer exchange into 50 mM buffer solution of 2-(N-morpholino) ethansulfonic acid (MES), 20mM NaCl, pH 5.5 on TFF (tangential flow filtration) cassettes was set up.

Mobile chromatographic phase:

Buffer A: 50mm buffer solution of 2-(N-morpholino)ethansulfonic acid pH 5.5.

Buffer B: 50mm buffer solution of 2 – (n-morpholino)ethansulfonic acid with addition of 1 M sodium chloride pH 5.5 .

After sample loading, column was washed with 10 column volumes (CV) of buffer A. rAAV were then eluted with fractionation by step gradient of NaCl: 50mm, 75 mM, 100 mM, 1 M NaCl (Fig.1).

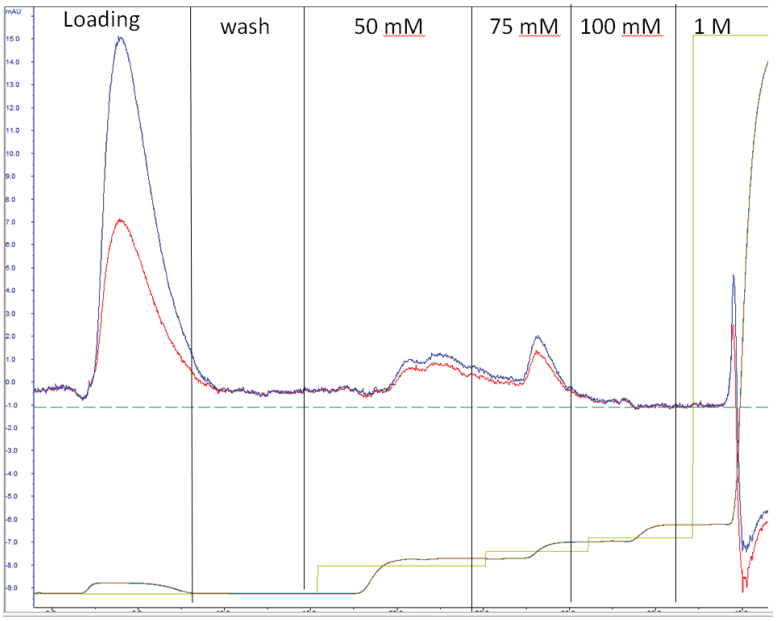



**Fig. 1.** Chromatografic profile of the rAAV sample (lot39 TFF) on the cation exchange resin

After chromatography protein-containing fractions were analyzed in 12.5% polyacrylamide gel (PAAG) with the addition of sodium dodecyl sulfate (SDS) under reducing conditions (Fig. 2). Also chromatography of cell lysate HEK293 was carried out in similar conditions as the isolation of pure preparation in order to test the efficiency of chromatographic purification conditions for the extraction of rAAV directly from lysate. Full sorption of particles was confirmed in all cases by ELISA. Preliminary selection of the lysate protein loading was set up to achieve appropriate detection of contaminants by electrophoresis with subsequent silver nitrate staining (Fig. 3). We received protein profile of the samples from chromatography stages of a lysate of non-transfected cells HEK293 (Fig. 4). Protein concentration was determined by NanoDrop spectrophotometer (Thermo Scientific).

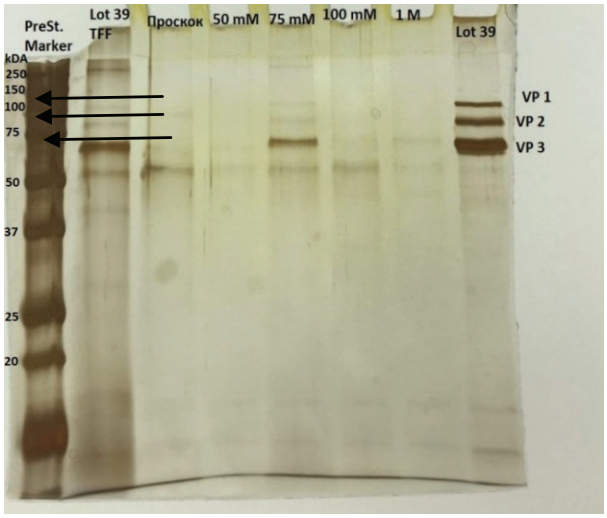



**Fig. 2.** Protein profile of the fractions after chromatography pre-purified of rAAV preparation. Lot39TFF – loading sample. Arrows indicate capsid proteins of rAAV

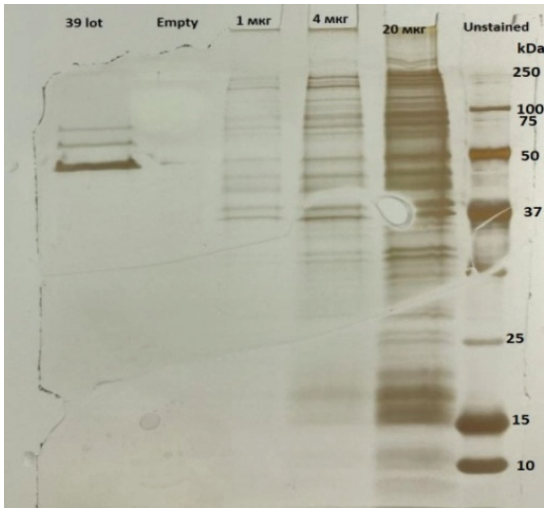



**Fig. 3.** Protein profile of the proteins of the lysate HEK293 with different concentrations

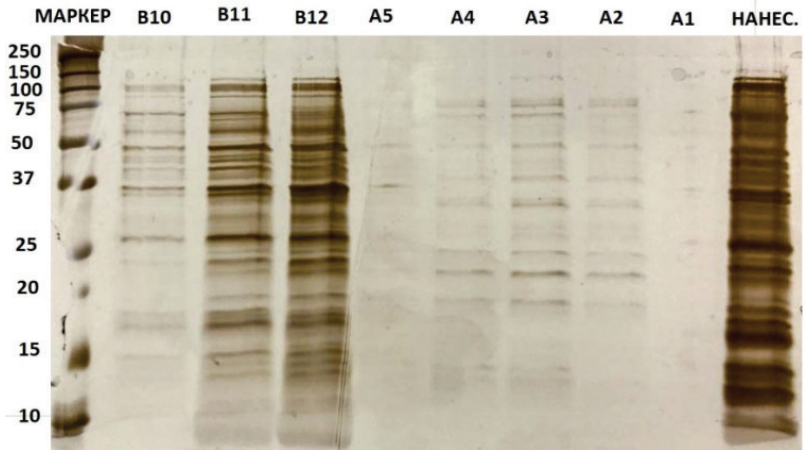



**Fig. 4.** Protein profile of HEK293 lysate. Fractions B10-B12 – elution with 1 M NaCl.
Fractions A1-A5- column flowthrough

The results obtained may indicate that the method of cation-exchange chromatography allows to purify rAAV particles from protein impurities. Fig.4 shows that the majority part of protein contaminants of the lysate binds to the column and washed from the column under conditions of 1M NaCl. Necessary and sufficient conditions for the elution of individual protein fractions to be determined in the future.

## SUMMARY

Cation exchange chromatography with subsequent analysis of samples was carried out. The suggested method allows separating viral particles and impurities. The results of the electrophoresis revealed that elution of rAAV occurred mainly under 75 mM NaCl. It is also shown that the optimal concentration of protein for analysis by electrophoresis is equal to 20 μg.

A method for purification of rAAV-based gene therapeutics from protein contaminants using cation-exchange resin is suggested. These conditions of rAAV chromatography, can be used for additional purification of rAAV preparations during bioprocess, as well as for the isolation of particles directly from the HEK293 lysate after further optimization.

## REFERENCES

1. Grieger J.C., Samulski R.J. // Adeno-associated virus vectorology, manufacturing, and clinical applications / Methods Enzymol. 2012;

2. Ylä-Herttuala S. Endgame: glybera finally recommended for approval as the first gene therapy drug in the European union. Mol. Ther. 2012;20:1831–1832

3. Electronic resource. Access mode: http://ir.sparktx.com/news-releases/news-release-details/fda-approves-spark-therapeutics-luxturnatm-voretigene-neparvovec Date of access 26.02.2018

4. Lisowski L., Tay S.S., Alexander I.E. Adeno-associated virus serotypes for gene therapeutics. Curr Opin Pharmacol. 2015; 24:59-67.

5. Electronic resource. Access mode: https://www.vectorbiolabs.com/intro-to-aav/. Date of access 26.02.2018

6. Nass S., Mattingly M., Woodcock D., Universal Method for the Purification of Recombinant AAV Vectors of Differing Serotypes // Mol Ther Methods Clin Dev. 2018 Jun 15; 9: 33–46.

## THE STUDY OF THE ORGANIZATION "COLD CHAIN" ILLUSTRATED BY THE DOMESTIC MANUFACTURER OF IMMUNOBIOLOGICAL DRUGS

**Grinchenko N.A., 2nd year student**
Instructor: **Bobysheva T.V.**
Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

***E-mail:*** ngrixal@mail.ru

**Objective:** to study the processes of storage and transportation of thermolabile drugs in the "cold chain" illustrated by the domestic manufacturer of immunobiological drugs.

***Key words****: immunobiological preparations, "cold chain", Standard GDP, SP 3.3.2.1248-03.*

**The relevance of the topic:**

Biological products are one of the most promising platforms in the pharmaceutical industry. The problem of preservation of quality of therapeutic, diagnostic and immunological products for medical practice is highly actual. This is due to the fact that drugs, especially immunobiological preparations, are thermolabile , so their efficacy and safety significantly depends on the conditions, duration of storage and transportation of drugs. The world health organization (WHO) admits that about 25% of vaccines delivered to the consumer in a corrupt form due to the failures of temperature during storage and transportation.

The dependence of the quality of pharmaceuticals from the environmental conditions imposed on the initial difficulty of pharmaceutical logistics and difficult to work with anyone, who included in the supply chain – companies, manufacturers, distributors, companies that provide transportation and warehousing services, 3PL service providers, primary and secondary wholesalers, hospitals, clinics.

In the conditions of the difficult geopolitical situation in the world the Russian Federation, having a huge scientific and production potential, has distinguished a priority direction- Import substitution, in particular the development and introduction of new domestic refrigeration equipment in the practice of health care for the logistics of the cold chain system. Currently, the Russian Ministry of Health has registered various types of thermal containers manufactured by "OOO Termokont", the Russian Association "Epidbiomed", and the thermal indicators "Vinar". Taking into account the rapid growth and development of the domestic industry, I believe that in the near future domestic goods will completely displace the import cold storage equipment from the market and exceed it by technical specifications (parameters).

In the context of the research I studied the domestic and international requirements to ensure the "cold chain" (Standard GDP (Good Distribution Practice)) and (SP 3.3.2.1248-03 (" Terms of transportation and storage of medical immunobiological preparations")) and assess manufacturer of domestic immunobiological preparations on the degree of compliance with these requirements.

**The results of the practical study:**

A study was conducted at the final stage of the research work 1 February 2016. By the results of the study were formed a summary table that includes the 47 main requirements emphasized by me in the process of studying the

existing regulatory requirements and regulatory documents for the transportation and storage of the "cold chain" in the Russian Federation and abroad (Standard GDP (Good Distribution Practice), (SP 3.3.2.1248-03 (" Terms of transportation and storage of medical immunobiological preparations")).

**The results of the check of the company on degree of compliance with the requirements**
Saint-Petersburg, 01 February 2016

| № pp | The name of requirement | Standart GDP | SP 3.3.2.1248-03 | The result of the check of the enterprise (accordance + / discrepancy-) |
|---|---|---|---|---|
| **1. Staff** | | | | |
| **1.1.** | **A Sufficient Number (Staffing)** | + | + | + |
| **1.2** | **The presence of job descriptions** | + | + | + |
| **1.3** | **Training and timely re-training** | + | + | + |
| **1.4** | **Hygiene** | + | + | + |
| 1.4.1 | Personal hygiene | + | + | + |
| 1.4.2 | Occupational health | + | + | + |
| 1.4.3 | Clothing (special or technological) | + | + | + |
| 1.4.4 | The identification of patients and avoiding the work | + | + | + |
| **2. Equipment and facilities** | | | | |
| **2.1** | **Building** | + | + | + |
| 2.1.1 | Situated on a dedicated site outside of residential areas | + | + | + |
| 2.1.2 | Compliance with design characteristics of the territory | + | + | + |
| 2.1.3 | The presence a sufficient number of special buildings | + | + | + |
| 2.1.4 | The presence in buildings of sufficient number of premises in accordance with the technological process | + | + | +/- |
| **2.2.** | **Premises** | + | + | + |
| 2.2.1 | The observance of a special temperature mode | + | + | + |
| 2.2.2 | Compliance with the required humidity readings | + | + | + |
| 2.2.3 | Protection against external physical and chemical factors (sound, sun, wind, humidity) | + | + | + |
| 2.2.4 | Maintenance of sanitary and hygienic modes of production areas | + | + | + |
| 2.2.5 | Compliance with fire safety | + | + | + |
| 2.2.6 | Systematic storage of medicines in accordance with physico-chemical properties | + | + | + |
| 2.2.7 | The division of areas of reception and dispatch of goods | + | + | + |
| **2.3.** | **Lighting** | + | + | + |
| 2.3.1 | Lighting of industrial premises | + | + | + |
| 2.3.2 | Lighting auxiliary and staff rooms | + | + | + |

| № pp | The name of requirement | Standart GDP | SP 3.3.2.1248-03 | The result of the check of the enterprise (accordance + / discrepancy-) |
|---|---|---|---|---|
| **2.4.** | **Heating, ventilation, air-conditioning** | + | + | **- (no ventilation, requirements of microclimate are supported by cooling system)** |
| **2.5** | **Water supply, Sewerage, wastewater** | + | + | + |
| 2.5.1 | The presence of water supply (hot and cold water) | + | + | + |
| 2.5.2 | The presence of sewage | + | + | + |
| **2.6.** | **Sanitation** | + | + | + |
| 2.6.1 | Sanitary-hygienic regime of industrial and staff premises | + | + | + |
| 2.6.2 | Protection and prevention from rodents and insects | + | + | - |
| **2.7.** | **Equipment** | + | + | + |
| 2.7.1 | The design meets technological process | + | + | **+/- not completely 1. When shipping MIBP there is no protection from environmental conditions 2. Not observed the principle of FEFO** |
| 2.7.2 | Timely checking of equipment (calibration) | + | + | + |
| 2.7.3 | Routine maintenance service (repair) | + | + | + |
| 2.7.4 | Records of verification (calibration) and maintenance service (repair) | + | + | + |
| 2.7.5 | The application and use of equipment that allows the creation special temperature modes (-18 °C to 2-8 °C, etc.) | + | + | + |
| 2.7.6 | Computerization of systems to ensure accuracy and maximum availability;- their constant activity | + | - | - |
| 2.7.7 | The databases during the reporting period, their protection | + | + | + |
| **3. Qualification and validation** | | | | |
| 3.1. | Verification of the qualification/validation of equipment/key processes (storage, packing, transportation) | + | +/- | + |
| 3.2. | Verification of Autonomous systems | + | +/- | + |
| 3.3 | Inspection of reports | + | **+/-** | **+/-** |
| **4. Outsourcing** | | | | |
| 4.1. | Outsourced contract activities clearly establishes obligations of the parties (customer, supplier) n/r operation for the transportation of thermolabile products | + | **-** | + |

| № pp | The name of requirement | Standart GDP | SP 3.3.2.1248-03 | The result of the check of the enterprise (accordance + / discrepancy-) |
|---|---|---|---|---|
| 4.2. | The contractor must strictly comply with the requirements of the customer | + | - | + |
| 4.2.1 | The presence of the contractor's license for the type of activity | + | - | - |
| 4.2.2 | The presence of the contractor trained personnel, capacity, etc. | + | - | + |
| 4.2.3 | The presence of the contractor's business reputation | + | - | + |

Comparison of standards the European standard of GDP and the Russian SP 3.3.2.1248-03 and a research illustrated by the manufacturer of Russian MIBP, with the aim of identifying non-compliance of each of the standards for the transportation and storage in the "cold chain", presented to the manufacturer of domestic MIBP, showed that:

• of the 47 main requirements of the standard GDP there are 6 nonconformances, which is 12.8%;

• of 39-basic requirements SP 3.3.2.1248-03 there are 3 nonconformances, which is 7.7%.

## RESULS AND CONCLUSION:

Having studied the processes of storage and transportation of thermolabile drugs in the "cold chain" illustrated by the manufacturer of domestic MIBP found:

1. SP 3.3.2.1248-03 comply with the standards of GDP by 83%.

Thus, it is possible to conclude that the Russian regulatory framework evidence from the SP 3.3.2.1248-03 is not fully consistent with the international standard of GDP, and that such requirements as:

• computerization of systems to ensure accuracy and maximum availability;

• their constant activity;

• control of activities transferred to outsourcing;

• validation/qualification of processes/equipment.

2. The analyzed company conforms with:

• international standard GDP (Good Distribution Practice) to 87.2%.

• the Russian requirements of the SP 3.3.2.1248-03 ("Terms of transportation and storage of medical immunobiological preparations") to 92.3%.

## REFERENCES

1. A comprehensive program of biotechnology development in the Russian Federation for the period up to 2020: decree of the Government of the Russian Federation of 24 April 2012 № 1853p-P8.

2. Standard GDP – Good Distribution Practice

3. SP 3.3.2.1248-03 "Conditions of transportation and storage of medical immunobiological preparations"

4. SP 3.3.2.2330-08 "Sanitary-Epidemiological requirements to conditions of transportation, storage and issue to citizens of medical immunobiological preparations used for immunization by pharmacy institutions and health care institutions".

5. Federal law dated 12 April 2010 No. 61-FZ (as amended on December 29, 2015) "On circulation of medicines".

6. The Federal law from 17 September 1998 № 157-FZ (as amended on December 31, 2014, as amended. 14, 2015) "About immunoprofilaxis infectious diseases".

## OPTIMISATION DE LA BIOACCUMULATION D'HYDRATES CARBONE DANS LES MICROALGUES «*CHLORELLA SOROKINIANA*»

**Toumi. A., асп. 1ère année (doctorant).**
**Trukhina. E.V., асп. 2ème année (doctorant)**
Encadreur : **Smyatskaya. J.A,** к.т.н (candidat des sciences techniques)
Université polytechnique de Saint Petersbourg Pierre le Grand,
195251, St Petersbourg, 29 Rue Politekhnicheskaya,, Fédération de Russie

***E-mail**:* toumi.amira@hotmail.com

Les micro-algues ont un grand potentiel pour la production de compléments alimentaires destinés à l'alimentation humaine, animale et dans l'aquaculture. Leur teneur en molécules à haute valeur augmente l'intérêt qui leur est porté par les industries pharmaceutiques et cosmétiques (1). La Chlorelle fait l'objet de plus en plus d'études car elle est l'une des espèces de micro-algues les plus utilisées pour la consommation humaine. La présente étude a pour but de choisir les conditions de culture optimales pour *Chlorella sorokiniana* afin d'obtention une biomasse à teneur élevée en hydrates de carbone.

***Mots clés :** Chlorella sorokiniana, hydrates de carbone, culture, compléments alimentaires.*

### Introduction

Les compléments alimentaires représentent un marché très attractif tant pour le producteur que pour le consommateur. Ces dernières années, la production de ces derniers est en plein essor et se développe dynamiquement dans le monde entier et ce, pour plusieurs raisons : rentabilité élevée, alimentation carencée (en vitamines, fibres végétales et minéraux), baisse de la qualité des aliments cultivés... etc. Dans les pays développés, la population qui est bien informée de ces problèmes prend régulièrement divers compléments et suppléments alimentaires pour équilibrer son alimentation. La Russie ne fait pas exception. En effet, entre 2011 et 2016, le marché des compléments alimentaires est passé respectivement de 53.26 à 92.9 millions de roubles. Les pharmacies en représentent le principal réseau de distribution. (2).

La *chlorelle* est l'une des rares micro-algues utilisées pour la consommation humaine. Sa teneur élevée en protéines et en nutriments font d'elle une bonne candidate pour la production de compléments alimentaires.

De plus, sous des conditions de culture spécifiques (par exemple, en condition de stress), elle peut augmenter ses teneurs en glucides, lipides et protéines (3).

De plus, la production de micro-algues bien que nécessitant des milieux aqueux, consomme moins d'eau que les cultures terrestres. Elles peuvent ainsi être cultivées sur des terres infertiles, ce qui minimise considérablement leur impact environnemental.

La croissance rapide de *Chlorella sorokiniana*, et son efficacité photosynthétique élevée en font une candidate appropriée pour la production de compléments alimentaires.

Plusieurs travaux de recherche sont en cours pour évaluer les meilleures conditions de culture des micro-algues afin d'en augmenter les teneurs en composants nutritifs tels que : les lipides, les protéines, les sucres et les pigments (caroténoïdes, ... etc.).

La présente étude a pour but de choisir les conditions optimales de culture de *Chlorella sorokiniana* pour l'obtention de biomasse à haute teneur en hydrates de carbone.

### Partie expérimentale

Matériel et méthode :

Les hydrates de carbone sont formés lors de la photosynthèse. Leur production va donc dépendre fortement de l'intensité lumineuse fournie mais aussi de la température, de la concentration en dioxyde de carbone et de la composition du milieu de culture (micro et macroéléments, … etc.).

Les hydrates de carbone remplissent plusieurs fonctions : énergie, réserves et protection. Une augmentation de la concentration en polysaccharides est un signe de vieillissement cellulaire. Par contre, une baisse de la concentration de ces derniers est un signe d'épuisement cellulaire. Lors de reproduction intensive, les quantités de sucres peuvent aussi décroître, car ces derniers sont utilisés pour former des autospores.

La culture a été effectuée dans un photobioréacteur **(figure 1)**, qui est un récipient cylindrique en verre de 380 mm de hauteur, 50 mm de diamètre, dans un volume de 500 ml. Le photobioréacteur a été réglé sous régime

«jour-nuit », en agitation périodique : temps d'agitation = 15 minutes, temps de repos (sans agitation)= 120 minutes à une vitesse d'agitation de 500 tours par minute (tpm).

L'aération a été réalisée par un compresseur (modèle AP-001) sous un débit de 1,5 l/min Le milieu nutritif utilisé a été préparé de manière conventionnelle et contient l'ensemble des macro- et microéléments requis.

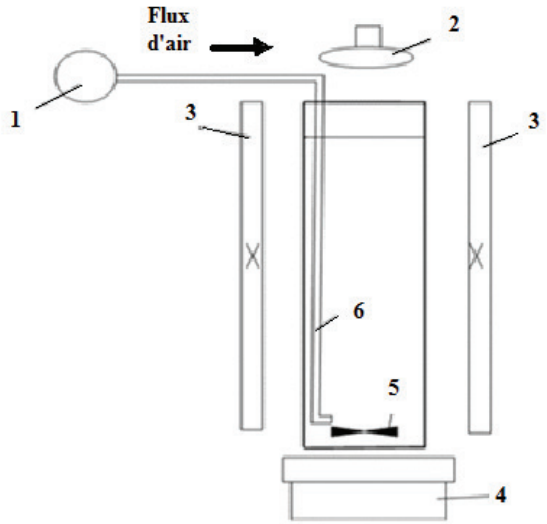



**Fig. 1.** Schéma du photobioréacteur : 1 – pompe-aérateur ; 2 – source de rayonnement (IR, UV) ; 3 – lampes fluorescentes ; 4 – agitateur magnétique ; 5- agitateur à ancre magnétique ; 6 – tube d'alimentation en air

La croissance a été contrôlée par mesure de la densité optique par spectrophotométrie (spectrophotomètre modèle UNICO 1208), à une longueur d'onde de 750 nm. Pour le décompte des cellules par ml, une chambre de Goriaev a été utilisée.

L'étude morphologique de la population de *C. sorokiniana* a été réalisée par microscopie en préparations intravitales avec un grossissement de 640 fois.

Pour étudier la microstructure, des photomicrographies ont été réalisées à l'aide d'un appareil photo numérique IS-500 et du programme FOTO Microanalysis dans dix champs de vision. L'analyse des photomicrographies à l'aide du programme informatique Levenguk a permis de modifier le contraster, la luminosité des photos et d'agrandir les images.

Source de rayonnement lors du traitement au rayonnement laser (RL) : un laser rouge a été utilisé en mode continu de modèle LGN 208B avec une puissance de sortie nominale de 1,6 mW et une longueur d'onde de 0,63 micromètres. L'usage d'un télescope a permis d'obtenir un faisceau lumineux cylindrique de 5 cm de diamètre sur l'objet. La densité de puissance du rayonnement à l'installation était de 0,3 W/m$^2$, l'éclairage de 40 Lux. La distance entre le laser et le télescope grossissement angulaire de 30x était de 2,1 m, et celle entre le télescope et l'échantillon était de 0,1 m.

Après exposition à LI pendant 15 minutes, une augmentation significative du nombre de cellules est observée. Les cellules sont caractérisées par une grande vacuole, une coquille lipidique épaissie, une grande accumulation de métabolites, enclins à l'agglutination.

Pour la culture de microalgues dans des conditions ordinaires (lumière du jour), l'intensité lumineuse était de 2800 Lux et la température était égale à 21,0 ± 1,0 ° C;

Le rayonnement infrarouge (**IR**) ou « rayonnement thermique » a été produit en utilisant une lampe à infrarouge IKZK, la tension est de 220 V, la puissance de 250 W, et d'intensité de 14100 Lux. La température due au rayonnement IR a atteint 28,0 ± 2,0 ° C;

Pour le rayonnement ultraviolet (**UV**), une lampe à UV 01 de marque OUFD (longueur d'onde 280-315 nm) a été utilisé pendant 3 heures le premier jour de culture. En outre, la culture a été effectuée sous une intensité de lumière fluorescente de 2800 Lux à une température de 21,0 ± 1 0 ° C;

**Préparation de l'échantillon Concentration de la biomasse :** les microalgues *Chlorella sorokiniana*, obtenues par divers effets physiques ont été réalisée par centrifugation de la suspension à 6000 tpm pendant 10 minutes. Le surnageant a été prélevé à l'aide d'une seringue. Le culot a été soumis à un séchage IR (T° = 37 ° C) jusqu'à poids constant puis lyophilisé. (**figure 2**)

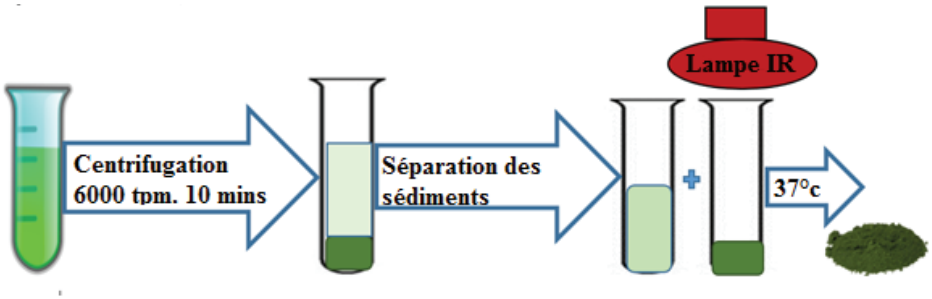



**Fig. 2.** Schéma de la préparation des échantillons

Résultats :

**Tableau**

**TENEUR EN HYDRATES DE CARBONE DANS LA BIOMASSE DE *CHLORELLA SOROKINIANA* SOUS DIFFERENTES CONDITIONS DE CULTURE**

| № | Agent physique | Taux en hydrates de carbone (teneur totale) | | Monosaccharides, mg/g | Oligo, polysaccharides, mg/g |
|---|---|---|---|---|---|
| | | % | mg/g | | |
| 1 | Rayon laser | 39,04 | 390,40 | 180,25 | 210,15 |
| 2 | Lampe fluorescente | 37,26 | 372,57 | 170,30 | 202,27 |
| 3 | IR | 34,03 | 340,31 | 140,22 | 200,09 |
| **4** | **UV** | **43,03** | **430,27** | **190,16** | **240,11** |
| 5 | Témoin (Lumière du jour) | 33,11 | 331,14 | 130,90 | 200,24 |

Selon les résultats exposés dans le tableau ci-dessus, la teneur la plus élevée en hydrates de carbone (teneur totale) a été retrouvé dans l'échantillon de biomasse cultivé sous UV. La biomasse obtenue après exposition au laser contient également une concentration élevée en hydrates de carbone.

Sous IR, la biomasse est caractérisée par la présence de « vielles cellules » et contient plus de polysaccharides que de monosaccharides.

Dans la culture témoin, l'épuisement des cellules est possible. Dans ces échantillons, il peut se développer une microflore étrangère qui concurrence *C.sorokiniana* pour la consommation de glucides. Dans cette biomasse, on observe une faible teneur en monosaccharides : ces populations ayant un nombre prédominant de «vieilles cellules».

## Conclusion

Cette étude en cours permettra de déterminer les facteurs d'optimisation de la culture de *Chlorella sorokiniana* et les résultats préliminaires présentés ci-dessus sont encourageants.

Cette recherche a été réalisée dans le cadre du programme fédéral «Recherche et développement dans les domaines prioritaires pour le développement du complexe scientifique et technologique de la Russie 2014-2020» sur le thème «Développement et mise en œuvre de biotechnologies innovantes pour le traitement des microalgues Chlorella sorokiniana et Lemna minor.» .21.0038). L'identifiant unique du projet RFMEFI58717X0038.

**REFERENCES**

1. Spolaore, P. ; Joannis-Cassan, C. ; Duran, E. ; Isambet, A., 2006. Commercial applications of microalgae. J. Biosci. Bioeng., 101 (2): 87–96.

2. Euromonitor International Объём Российского рынка БАД.

3. Guccione et al.: Chlorella for protein and biofuels: from strain selection to outdoor cultivation in a Green Wall Panel photobioreactor. Biotechnology for Biofuels. 2014 ; 7:84.

## PERSONALIZED MEDICINE

**Vrubel E.T., 2nd year student**
Instructor: **Bobysheva T.V.**
Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University,
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

***E-mail**:* liza.vrubel@gmail.com

The so-called personalized medicine that is based on the genome analysis is now developing rapidly. Personalized medicine is a new paradigm that represents a shift from current simplified consideration of the patient as a member of the population sharing common fate of disease towards the view that each patient is a unique individual.

***Key words:*** *personalized medicine, genome, DNA, heredity, pharmacogenomics.*

DNA – the abbreviation from “deoxyribonucleic acid” – is the hereditary material in humans and other living organisms. The DNA is located in the cell nucleus (that is why it is called “nucleic” acid) but a small amount of the DNA can also be found in the mitochondria.

DNA is a polymeric structure made of monomers called nucleotides. Nucleotides itself consist of a sugar called deoxyribose, a phosphate group and a purine (adenine (A) and guanine (G)) or pyrimidine (thymine (T) and cytosine (C)) bases. The nucleotides are joined to one another in a chain by phosphodiester bonds between the sugar of one nucleotide and the phosphate of the next. But how are chains held together? Two chains are held together by the purine and pyrimidine bases. The planes of the bases are perpendicular to the fiber axis. They are joined together in pairs, a single base from one chain being hydrogen-bonded to a single base from the other chain. One of the pair must be a purine and the other a pyrimidine for bonding to occur. Only specific pairs of bases can bond together: adenine with thymine and guanine with cytosine. Two connected chains form a double helix by twisting around its axis.

As far as we know, protein molecule consists of many monomers – amino acids. The exact information about the order of certain amino acids in different protein molecules is kept in the order of nucleotides in DNA. This is called “genetic code”. A piece of the DNA which contains the information about the structure of one protein molecule is called “gene”.

Even though the structure of DNA seems quite easy, it allows to store and pass on from generation to generation significant information about the structure of different types of protein molecules. German philosopher Friedrich Engels once gave a very interesting definition of “life”: “… Life is the mode of action of proteins…”. Indeed, the main material of all living organisms is protein. DNA contains information about the most important compound on which the live depends. Nowadays DNA is well studied and we can find great amount of books and articles about it. But until 1953 everything was different.

In 1951 young scientist (also a member of phage group) James Watson met Crick in Cavendish laboratory and they began to work together.

Watson and Crick were working hard and in 1953 they presented their model of the DNA to the whole world! It was amazing: easy and elegant solution to the hardest mystery! The previous theory has collapsed and the only thing scientists of the whole world were able to say was: “It is not possible that such a complicated life fundamentally is organized so easily”.

DNA is stored in our cell in chromosomes. Each chromosome is made up of DNA tightly coiled many times around proteins called histones that support its structure.

Using chromosomes genetic information is passed from one cell to another during the process of cell division. There are two types of cell division: mitosis and meiosis. Meiosis allows genetic variation through a process of DNA shuffling while the cells are dividing. And this is the first reason why each embryo has its own unique genome. The second reason is that one half of the chromosomes came from mother and another one – from father during the process of fertilization.

So as we see, all of us are unique foremost because of our genome. "The genome is the instruction book for life" – says James Watson. It means that everything that can ever happen to our organism is written in the genome from the very first day of our life. Can people use this fact somehow in order to prevent or cure serious diseases? Sure! The so-called personalized medicine that is based on the genome analysis is now developing rapidly.

Personalized medicine is a new paradigm that represents a shift from current simplified consideration of the patient as a member of the population sharing common fate of disease towards the view that each patient is a unique individual. Indeed, medicine should primarily deal with an individual rather than with the majority. Previously, the pharmaceutical industry assumed an attitude that "one drug fits all". However, such concept is about to change. Today, personalized medicine supports the idea that drugs should be designed and prescribed according to an individual pharmacogenomics profile. The recognition that a part of individual variability in drug response is inherited, and therefore predictable, created a field of pharmacogenomics. Genetic variation is considered an important source of variability in drug response and contributes to 20-25% of inappropriate drug responses.

How does pharmacogenomics work in practice? An example of pharmacogenomics in treatment decisions is the use of a blood-thinning drug called warfarin (Coumadin, Jantoven). Your doctor's goal is to prescribe a dose that will be strong enough to prevent blood clotting but not strong enough to cause adverse reactions, such as internal bleeding (hemorrhaging). The window for the effective and safe dose of this drug for any person is relatively narrow. Dosage has traditionally been based on such factors as weight, age, and kidney and liver function. But In the early 2000s, studies comparing treatment outcomes with genomic data revealed that genetic variation was associated with either an increased risk of hemorrhaging or with the need for a higher dose to be effective. Because of these findings, your doctor may use your genomic information to help guide treatment decisions. Based on the results, your doctor may judge more accurately what dose of warfarin is likely to be safe and effective for you or whether warfarin is even an appropriate treatment option.

Although pharmacogenomics has much promise and has made important strides in recent years, it's still in its early stages. In the future, pharmacogenomics will allow the development of tailored drugs to treat a wide range of health problems, including cardiovascular disease, Alzheimer disease, cancer, HIV/AIDS, and asthma.

## Conclusion

Pharamacogenomics in future will allow the development of tailored drugs to treat a wide range of health problems.

## REFERENCES

1. Nada Bodiroga-Vukobrat, Daniel Rukavina, Kresimir Pavelic, Gerald G.Sander "Personalized Medicine. A New Medical and Social Challenge."

2. Berg J., Tymoczko J. and Stryer L. (2002) Biochemistry. W. H. Freeman and Company ISBN 0-7167-4955-6.

3. Watson JD, Crick FH (April 1953). "Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid". Nature. 171 (4356): 737–8.

4. Maxim Frank- Kamenecky «The most important molecule».

# СЕКЦИЯ 3. ТЕХНОЛОГИЯ ПРОИЗВОДСТВА ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

## ПРОЦЕДУРА КОНТРОЛЯ ОТКЛОНЕНИЙ

**Александрина Н.А., студ. 4 курса**
Руководитель: **Басевич А.В.,** канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** aleksandrina.nadya@mail.ru

В статье анализируется один из основных элементов фармацевтической системы качества – отклонения и работа с ними. Рассматривается классификация данного понятия, а также алгоритм работы при выявлении отклонений.

***Ключевые слова:*** *фармацевтическая система качества, план CAPA, управление отклонениями, управление рисками для качества.*

Главной задачей любого фармацевтического предприятия является производство лекарственных средств, которые бы гарантированно соответствовали своему назначению. Для исключения риска связанного с неудовлетворительным качеством и безопасностью продукции на любом предприятии разрабатывается и вводится задокументированная фармацевтическая система качества (ФСК), построенная в соответствии с Приказом Минпромторга России от 14.06.2013 N 916 (ред. от 18.12.2015) «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики» и управления рисками по качеству. Также для производства лекарственных средств ФСК должна содержать процедуры по работе с отклонениями, их выявлению и устранению: «o) (xiv) во время расследования отклонений, в том числе предположений о наличии дефекта продукции и других проблем, применяется соответствующий уровень анализа основных причин данных несоответствий. Причины могут быть определены с использованием принципов управления рисками для качества. В случае если истинная причина несоответствия не может быть определена, должна быть установлена наиболее вероятная причина. В случае если в качестве причины подозревается или установлена человеческая ошибка, наличие такой причины должно быть доказано, чтобы гарантировать отсутствие существующих процессных, процедурных или системных ошибок или проблем. По результатам расследования определяются и предпринимаются соответствующие корректирующие и (или) предупреждающие действия. Эффективность таких действий должна проверяться и оцениваться производителем в соответствии с принципами управления рисками для качества» [1]. Согласно данному подходу большое количество возникающих отклонений можно выявить и идентифицировать заранее, а также своевременно выработать предупреждающие и корректирующие действия.

Отклонения в каком-либо процессе могут быть выявлены в ходе реализации самого процесса или при реализации других процессов, в том числе при внешнем аудите, самоинспекции, операционном контроле, контроле качества, получении претензии, валидации. «Отклонение» – это событие, недостаток или нежелательная ситуация, невыполнение какого-либо требования GMP, изменение или отход от утвержденной инструкции или установленной нормы. В зависимости от степени серьезности отклонения могут оказывать или потенциально оказывать различные негативные воздействия на качество производимой продукции, показатели стабильности и безопасности. Все отклонения, выявляемые на производстве, условно делятся на: незначительные, значительные, критические. Подробная классификация отклонений приведена в таблице.

**Таблица**

**КЛАССИФИКАЦИЯ ОТКЛОНЕНИЙ**

| Отклонение | Описание отклонения |
|---|---|
| **Незначительное (Minor)** | Отклонение, не оказывающее влияние на качество, эффективность или безопасность продукции, которое может быть легко устранено в рамках системы качества. |

| Отклонение | Описание отклонения |
|---|---|
| **Значительное (Major)** | Отклонение, которое потенциально может вызвать риски в отношении качества, эффективности или безопасности продукции, но не критичное для качества продукции. |
| **Критическое (Critical)** | Отклонение, которое может оказать явное влияние на качество, эффективность или безопасность продукции. |

Производство лекарственных препаратов не приемлет возникновения последствий отклонений, поэтому работа с ними должна строиться на четком алгоритме действий, их выявлении и устранении. Стандартная модель, которая позволяет управлять данным процессом, включает в себя: выявление и регистрацию отклонения; первичная оценку и классификацию (критическое, некритическое); принятие решения о дальнейших действиях; поиск (расследование) причин отклонения, разработка корректирующих и/или предупреждающих действий (CAPA); одобрение и реализацию CAPA; документальное закрытие отклонений; отслеживание и распространение информации [2].

Своевременность и успешное выполнение всех вышеизложенных действий возможны только с участием и заинтересованностью персонала всех уровней предприятия. Каждый сотрудник должен понимать значение термина «отклонение». Как показывают аудиты инспекторов GMP на фармацевтические предприятия: одной из основных проблем является то, как заинтересовать и привлечь сотрудников к извещению об отклонениях, официально и письменно заявлять о своих отступлениях от норм, т.е. сообщать уже о совершенных ошибках [3]. Данная «философия» должна быть внедрена в работу всех подразделений предприятия, включая производство, контроль и обеспечение качества, инженерные службы, склады и дистрибуцию, подразделения управления персоналом, отдел фармацевтических разработок.

## Вывод

В рамках настоящей работы планируется разработать процедуры по контролю отклонений при функционировании GMP-тренинг центра.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 N 916 (ред. от 18.12.2015) «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики».

Александр В. Александров. Статистическое управление отклонениями**.** [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.vialek.ru/press/articles/664/ (Дата обращения: 22.02.2018)

Ю.В. Подпружников, В.Н. Шестаков. Риск-анализ несоответствий, выявляемых при проведении GMP-инспекций: // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. №14. URL: http://pharmjournal.ru/articles/stati/risk-analiz-nesootvetstvij-vyyavlyaemyh-pri-provedenii-gmp-inspekcij-n14-fevral-2016 (Дата обращения: 24.02.2018)

## SUMMARY

### *DEVIATIONS CONTROL PROCEDURE*

**Alexandrina N.A., 4th year student.**
**St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The article analyzes one of the main elements of the pharmaceutical quality system - deviations and work with them. We consider the classification of this concept, as well as the algorithm of work in identifying deviations.

***Key words:*** pharmaceutical quality system, CAPA plan, deviation management, risk management for quality.

## REFERENCES

1. The order of the Ministry of Industry and Trade of Russia of 14.06.2013 N 916 (as amended on 18.12.2015) “On approval of the Rules of Good Manufacturing Practice”.

2. Alexander V. Alexandrov. Statistical management of deviations. [Electronic resource]. Access mode: http://www.vialek.ru/press/articles/664/ (Date of circulation: 22.02.2018).

3. Yu.V. Podpruzhnikov, V.N. Shestakov. Risk analysis of nonconformities detected during GMP-inspections: // Development and registration of medicines. 2016. № 14. URL: http://pharmjournal.ru/articles/stati/risk-analiz-nesootvetstvij-vyyavlyaemyh-pri-provedenii-gmp-inspekcij-n14-fevral-2016 (Date of circulation: February 24, 2018).

## РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК, СОДЕРЖАЩИХ СУХОЙ ЭКСТРАКТ ЭХИНАЦЕИ, СУХОЙ ЭКСТРАКТ СОЛОДКИ И ПАРАЦЕТАМОЛ

**Амелина П.С., магистр. 2 года обучения, Краснова А.П., студ. 4 курса**
Руководитель: **Вайнштейн В.А.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** polina.amelina@pharminnotech.com

Разработаны составы и технология получения комбинированных таблеток, содержащих сухой экстракт эхинацеи, сухой экстракт солодки и парацетамол. Подобраны вспомогательные вещества и метод гранулирования. Проведена оценка качества таблеток разных составов.

***Ключевые слова:*** *парацетамол, эхинацея, солодка, твёрдые лекарственные формы.*

В настоящее время почти каждый человек не менее одного раза в год страдает от заболеваний вирусного происхождения, поэтому проблема создания новых лекарств для лечения и профилактики вирусных инфекций и поддержки иммунитета является актуальной. Несмотря на широкий выбор лекарственных средств синтетического происхождения, можно наблюдать довольно высокий спрос на препараты на основе лекарственного растительного сырья, благодаря богатому составу биологически активных веществ, обеспечивающих широкий спектр фармакологического действия. В ходе лечения вирусных заболеваний лекарства на основе растений применяют в качестве иммуномодуляторов – препаратов, восстанавливающих функции иммунной системы и повышающих иммунную защиту организма. На российском рынке иммуномодуляторов доля лекарственных препаратов растительного происхождения составляет 18,5 % [1].

В качестве объектов исследования для создания препарата, обладающего противовирусным, иммуномодулирующим и жаропонижающим действием были выбраны эхинацея и солодка как сильнейшие природные иммуномодуляторы, также обладающие противовирусным действием, и парацетамол – популярное жаропонижающее, применяемое при простудных заболеваниях.

### Экспериментальная часть

В ходе исследования проводилась разработка состава таблеток, содержащих в качестве действующих веществ парацетамол и сухие экстракты эхинацеи и солодки. Дозировка действующих веществ (ДВ) в таблетке: парацетамол – 100 мг, сухой экстракт эхинацеи – 50 мг, сухой экстракт солодки – 50 мг. Варианты составов таблеток с различными вспомогательными веществами представлены в таблице 1.

**Таблица 1**

**ОПЫТНЫЕ СОСТАВЫ ТАБЛЕТОК**

| Наименование компонента | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Содержание в таблетке, % | | | | | | | |
| ДВ | Парацетамол | 28,6 | 28,6 | 28,6 | 28,6 | 28,6 | 28,6 | 28,6 | 28,6 |
| | Сухой экстракт эхинацеи | 14,3 | 14,3 | 14,3 | 14,3 | 14,3 | 14,3 | 14,3 | 14,3 |
| | Сухой экстракт солодки | 14,3 | 14,3 | 14,3 | 14,3 | 14,3 | 14,3 | 14,3 | 14,3 |

| Наименование компонента | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Содержание в таблетке, % | | | | | | | |
| Наполнители | Лактозы моногидрат | 20,4 | 20,4 | 18,4 | 12,3 | 9,2 | – | – | – |
| | Крахмал картофельный | – | 20,4 | 18,4 | 24,5 | 27,6 | 36,8 | – | – |
| | Микрокристаллическая целлюлоза МКЦ 102 | 20,4 | – | – | – | – | – | – | 14,4 |
| | Маннитол | – | – | – | – | – | – | 28,8 | 14,4 |
| Дезинтегранты | Кросповидон XL-10 | 1,0 | 1,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | – | – |
| | Крахмал гликолят натрия | – | – | – | – | – | – | 8,0 | 8,0 |
| | Кроскармеллоза натрия | – | – | – | – | – | – | 5,0 | 5,0 |
| Лубрикант | Стеарат магния | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | – | – |
| | Стеарил фумарат натрия | – | – | – | – | – | – | 1,0 | 1,0 |
| **Итого** | | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

Таблетки получали методом влажного гранулирования. Так как сухие растительные экстракты гигроскопичны, гранулировать их водными растворами не представлялось возможным. Изучали возможность гранулирования этиловым спиртом различной концентрации: 96 %, 90 %, 80 %, 70 %, 60 %. Оптимальные результаты были получены с использованием 80 % спирта этилового. При использовании спирта в меньших концентрациях масса получалась липкой и с трудом продавливалась через сито, а при более высокой концентрации спирта гранулы получались слишком хрупкими.

**Методика получения таблеток**

Сухие экстракты эхинацеи и солодки просеивали, смешивали в фарфоровой ступке с парацетамолом и наполнителями согласно составу, увлажняли постепенно 80 % спиртом этиловым при тщательном перемешивании. Влажную массу гранулировали через сито с диаметром ячеек 3 мм, сушили в сушильном шкафу при 60 $^0$С до остаточной влажности 2 %, затем калибровали через сито с диаметром ячеек 1 мм, добавляли необходимые дезинтегранты и лубриканты и перемешивали в герметично закрытой ёмкости. Таблетирование проводили на автоматическом однопуансонном таблеточном прессе Erweka EP-1.

**Оценка качества таблеток**

*Описание.* Таблетки плоскоцилиндрические с фаской, поверхность гладкая. Цвет от светло-коричневого до коричневого, с вкраплениями. Диаметр 10,00±0,01 мм, высота 3,60±0,10 мм.

*Однородность массы.* Взвешивали 20 таблеток по отдельности, рассчитывали среднюю массу и допустимое отклонение от неё (не более 5 %). Средняя масса таблеток каждого варианта находилась в допустимых пределах (332,5 мг – 367,5 мг).

*Прочность таблеток на раздавливание*. Определяли на 10 таблетках с помощью тестера прочности таблеток Erweka TBH 125. Прочность для таблеток диаметром 10 мм должна быть не менее 40 Н.

*Истираемость таблеток.* Десять таблеток обеспыливали, взвешивали, помещали в барабанный истиратель Erweka TAR 220 с 12 лопастями и проводили испытание в течение 5 минут при скорости вращения барабана 20 об./мин. После испытания таблетки обеспыливали и взвешивали. Потеря в массе на истирание не должна превышать 3 %.

*Распадаемость.* 6 таблеток помещали по отдельности в каждую из шести трубок прибора «качающаяся корзинка» Erweka ZT 221. В качестве среды для проведения испытания использовали воду очищенную (37±2) $^0$C. Определяли время, за которое таблетка полностью распадётся. Время распадаемости для таблетки без оболочки должно быть не более 15 минут [2].

Результаты испытаний на прочность, истираемость и распадаемость (средние значения) для разных составов таблеток представлены в таблице 2.

**Таблица 2**

**ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ПОЛУЧЕННЫХ ТАБЛЕТОК**

| Показатель | № опытного состава | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| Прочность, Н | 57,10 | 66,70 | 64,80 | 50,50 | 68,70 | 69,40 | 88,90 | 87,30 |
| Истираемость, % | 0,36 | 0,41 | 0,46 | 0,42 | 0,44 | 0,40 | 0,67 | 0,49 |
| Распадаемость, мин$^c$ | $24^{21}$ | $18^{56}$ | $26^{08}$ | $18^{53}$ | $16^{15}$ | $16^{45}$ | $6^{33}$ | $8^{02}$ |

Из таблицы 2 видно, что наилучшими характеристиками обладают таблетки 7 и 8 составов. Только эти два состава соответствуют требованиям Государственной Фармакопеи (ГФ) по распадаемости. Для дальнейших исследований был выбран состав №7 из-за более быстрого времени распадаемости таблетки. В таблице 3 указаны функции вспомогательных веществ выбранного состава таблеток.

**Таблица 3**

**ФУНКЦИИ ВЫБРАННЫХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В СОСТАВЕ ТАБЛЕТОК №7**

| Вещество | Рекомендуемое содержание в таблетке, % | Функция |
|---|---|---|
| Маннитол | 10-90 | Наполнитель.<br>Маннитол – это изомер сорбитола, но в отличие от сорбитола не гигроскопичен, поэтому хорошо сочетается с компонентами, которые чувствительны к влаге. |
| Крахмал гликолят натрия | 2-8 | Супердезинтегрант.<br>Механизм основан на поглощении воды и, следовательно, набухании частиц и увеличении объёма таблетки. |
| Кроскармеллоза натрия | 0,5-5 | Супердезинтегрант.<br>Механизм основан на капиллярном всасывании воды и проведении её внутрь таблетки. |
| Стеарил фумарат натрия | 0,5-2 | Лубрикант.<br>Уменьшает силу выталкивания таблетки из матрицы, снижает адгезию таблеточной смеси к пуансонам. |

[3]

Маннитол целесообразно применять в составах с гигроскопичными субстанциями, какими являются сухие экстракты солодки и эхинацеи. Крахмал гликолят натрия и кроскармеллоза натрия – супердезинтегранты, работающие по разным механизмам; они необходимы для того, чтобы существенно сократить время распадаемости таблетки. Стеарил фумарат натрия – это лубрикант, который менее гидрофобный, чем стеариновая кислота и стеараты кальция и магния, поэтому он обеспечивает лучшую смачиваемость таблетки и не оказывает отрицательного влияния на распадаемость и высвобождение действующих веществ из таблетки [4].

**Заключение**

Разработан состав и технология комбинированных таблеток иммуномодулирующего, противовирусного и жаропонижающего действия, содержащих действующие вещества синтетического (парацетамол)

и природного (сухие экстракты эхинацеи и солодки) происхождения. Обоснован выбор вспомогательных веществ для таблеток с сухими экстрактами. По фармацевтическим показателям таблетки выбранного состава соответствуют требованиям Государственной Фармакопеи XIII издания.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Орёл, А. А. Обзор российского рынка иммуномодуляторов / А. А. Орёл // Смоленский медицинский альманах. 2016. №1. С. 174-177.

2. Государственная Фармакопея Российской Федерации XIII изд.: в 3 т. – М. : Министерство Здравоохранения Российской Федерации, 2015.

3. Handbook of Pharmaceutical Excipients / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. – 6th edition – Pharmaceutical Press, 2009. – 917 p.

4. Влияние различных вспомогательных веществ из группы смазывающих на технологические характеристики и кинетику растворения таблеток // Фармацевтические технологии и упаковка. 2017. №4 С. 42-45.

**SUMMARY**

***DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF TABLETS CONTAINING DRY EXTRACT ECHINACEA, DRY EXTRACT OF LICORICE AND PARACETAMOL***

**Amelina P.S. 2nd year undergraduate student,**
**Krasnova A.P., 4th year student**
**St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The compositions and technology of production of combined pills containing dry extract of echinacea, dry extract of licorice and paracetamol were developed. The excipients and the method of granulation were selected. Quality control of tablets of different compositions was carried.

***Key words:*** paracetamol, echinacea, licorice, solid dosage forms.

**REFERENCES**

1. Orel, A. A. Review of the Russian market of immunomodulators / A. A. Orel / Smolensk Medical Almanac. 2016. №1. P. 174-177.

2. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIII ed.: 3 t. - M.: Ministry of Health of the Russian Federation, 2015.

3. Handbook of Pharmaceutical Excipients / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. – 6th edition – Pharmaceutical Press, 2009. – 917 p.

4. Influence of various auxiliary substances from the lubricating group on technological characteristics and kinetics of dissolution of tablets. // Pharmaceutical technologies and packaging. 2017. №4 P. 42-45.

## ВЛИЯНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ ФЛАВОНОИДОВ ИЗ КАСАТИКА МОЛОЧНО-БЕЛОГО ТРАВЫ

**Ароян М.В., асп. 2 года обучения, Гончарова С.Б., магистр.1 года обучения**
Руководитель: **Каухова И.Е.,** докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** mariya.aroyan@pharminnotech.com

В статье представлены результаты изучения влияния различных технологических факторов на эффективность экстрагирования флавоноидов из касатика молочно-белого травы. На основании проведенных

исследований, подобраны оптимальные условия извлечения флавоноидов из сырья касатика молочно-белого с применением в качестве экстрагента смеси спирта этилового 40%: ДМСО (10:2).

***Ключевые слова:*** *экстрагирование, мацерация, ультразвук, касатика молочно-белого трава.*

Нарушение липидного и углеводного обмена наиболее распространенные патологии населения развитых стран [4]. Ведущая роль в развитии данных нарушений принадлежит накоплению свободных радикалов. Исходя из этого, перспективным направлением является включение в терапию звена, оказывающего влияние на снижение окислительного стресса. Медицине известно множество веществ, обладающих данным действием, одними из которых являются флавоноиды. Флавоноиды выступают в качестве блокаторов цепных реакций свободнорадикального окисления [1]. Перспективным объектом для получения обогащенных экстрактов является касатик молочно-белый.

Целью данной работы являлась разработка оптимального режима экстрагирования, обеспечивающего максимально эффективное извлечение флавоноидов из касатика молочно-белого травы.

## Экспериментальная часть

Материалы и методы. Объектом исследования являлись три партии воздушно-сухого сырья касатика молочно-белого травы, собранные в июле 2015 года в Забайкалье, с. Орловское. Ультразвуковая (УЗ) экстракция сырья проводилась на установке с рабочей частотой 35 кГц. Количественное определение флавоноидов в полученных извлечениях проводили методом дифференциальной спектрофотометрии [2, 3]. Было изучено влияние технологических факторов на извлечение флавоноидов из растительного сырья: природа экстрагента, обработка ультразвуком и температурный режим процесса.

**Таблица 1**

**ВЛИЯНИЕ ВРЕМЕНИ ОБРАБОТКИ УЛЬТРАЗВУКОМ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИЗВЛЕЧЕНИЯ ФЛАВОНОИДОВ ИЗ КАСАТИКА МОЛОЧНО- БЕЛОГО ТРАВЫ**

| Время обработки УЗ, мин. | Соотношение сырье: экстрагент | Содержание флавоноидов в пересчете на эмбинин, % |
|---|---|---|
| Контроль | 1:40 | 1,71 ±0,04 |
| 3 | | 1,79±0,03 |
| 5 | | 2,00±0,04 |
| 7 | | 2,09±0,04 |
| 10 | | 3,29±0,03 |
| 15 | | 2,67±0,02 |

Обработка ультразвуком позволяет повысить эффективность извлечения флавоноидов по сравнению с проведением экстракции без ультразвука. Оптимальным является ультразвуковая обработка в течение 10 минут.

**Таблица 2**

**ВЛИЯНИЕ ПРИРОДЫ ЭКСТРАГЕНТА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИЗВЛЕЧЕНИЯ ФЛАВОНОИДОВ ИЗ КАСАТИКА МОЛОЧНО-БЕЛОГО ТРАВЫ**

| Экстрагент | Соотношение сырье: экстрагент | Содержание флавоноидов в пересчете на эмбинин, % |
|---|---|---|
| спирт этиловый 40% | 1:40 | 1,63 ± 0,08; |
| спирт этиловый 40%: ДМСО, в соотношении | | |
| 10:1 | | 2,98 ± 0,32; |
| 10:2 | | 3,29 ± 0,57; |
| 10:3 | | 3,10 ± 0,46; |
| 10:4 | | 2,70 ± 0,52; |

На основании полученных результатов установлено, что добавление ДМСО в состав спирто-водного экстрагента повышает эффективность процесса извлечения, при этом наибольший выход флавоноидов получен при соотношении 40%этиловый спирт: ДМСО (10:2). Поэтому для дальнейших исследований в качестве экстрагента использовалась смесь 40% этилового спирта и ДМСО в соотношении 10:2.

**Таблица 3**

**ВЛИЯНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ ПРОЦЕССА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИЗВЛЕЧЕНИЯ ФЛАВОНОИДОВ ИЗ КАСАТИКА МОЛОЧНО- БЕЛОГО ТРАВЫ**

| Температура процесса, °С | Соотношение сырье : экстрагент | Содержание флавоноидов в пересчете на эмбинин, % |
|---|---|---|
| 30 | 1:40 | 1,61±0,02; |
| 40 | | 1,87±0,02; |
| 50 | | 3,29±0,03; |
| 60 | | 2,61±0,03; |
| 70 | | 2,50±0,04. |

Исходя из полученных данных, оптимальный температурный режим процесса экстрагирования касатика молочно-белого травы составляет $50^0$ С.

**Выводы**

Установлено, что добавление ДМСО к 40% спирто-водному экстрагенту в соотношении (2:10) повышает эффективность процесса извлечения флавоноидов из касатика молочно-белого травы. Выбран метод мацерации с воздействием ультразвука в течение 10 минут. Соотношение сырье: экстрагент составило 1:40, температурный режим $50^0$ С.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Ароян М.В. Перспектива использование травы донника лекарственного и касатика молочно-белого в коррекции углеводного и липидного обмена / Ароян М.В., Каухова И.Е., Гончарова С.Б. // Сборник научных трудов научно-методической конференции III Гаммермановские чтения. – 2017. – С. 48-51.

2. Ланина Н.Е. Разработка технологии настойки из травы касатика молочно-белого и ее стандартизация [Текст]:автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. фарм. наук (15.00.01) / Ланина Наталья Евгеньевна; С.-Петерб. гос. хим.-фармацевт. акад. – Санкт-Петербург, 2003. – 23 с.

3. Оганесян Э. Т. Разработка и валидация методики количественного определения флавоноидов в некоторых видах рода Citrus/Оганесян Э.Т., Евсеева О. С., Андреева О. А.// Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2013. – №25 (168). – С. 55-60.

4. Фабричный С.Ю. Обоснование перспектив изучения природных соединений как источника создания лекарственных средств для коррекции жирового и углеводного обмена/ Фабричный С.Ю., Семин А.А., Наркевич И.А.// Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – №4 (21). – С. 126-132.

**SUMMARY**

***THE INFLUENCE OF TECHNOLOGICAL FACTORS ON THE EFFICIENCY OF EXTRACTION OF FLAVONOIDS FROM IRIS LACTEA CRUDE SAMPLE***

**Aroyan, M. V., 2st year phd.,**
**Goncharova S. B., mag. 1st year phd.**
**St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The article presents the results of studying the influence of various technological factors on the efficiency of extraction of flavonoids from the Iris Lactea crude sample. On the basis of the conducted researches, optimum

conditions of extraction of flavonoids from Iris Lactea crude sample with application as an extractant of alcohol ethyl 40% are picked up: DMSO 10:2; the ratio raw material – extractant 1:40, two-time extraction with time of sounding of 7 minutes.

***Key words:*** extraction, maceration, ultrasound, Iris Lactea crude sample, extraction modes.

**REFERENCES**

1. Aroyan, M. V. the Future, the use of Melilótus officinális and Iris Lactea crude sample in the correction of carbohydrate and lipid metabolism/ Kauhava E. I., Aroyan M. V., Goncharov S. B. // Collection of scientific works scientific-methodical conference III Gamesmanship reading. – 2017. – P. 48-51.

2. Lanina, N.E. (2003), Development of technology infusion of herbs Iris Lactea and its standardization, Abstract of Ph.D. dissertation, Saint-Petersburg Chemical-Pharmaceutical Academy, Saint-Petersburg, Russia.

3. Oganesyan E. T. Development and validation of methods of quantitative determination of flavonoids in some species of the genus Citrus/Oganesyan E. T.,Evseeva O. S., Andreeva, O. A.// Scientific statement Belgorod state University. Series: Medicine. Pharmacy. – 2013. – №. 25 (168). – P. 55-60.

4. Fabrichniy S. Yu. Substantiation of prospects of studying of natural compounds as a source of source of drug development for the correction of fat and carbohydrate metabolism/ Fabrichny S. Yu., Semin A. A., Narkevich I. A.// Drug development and registration. – 2017. – №. 4 (21). – P. 126-132.

## АНАЛИЗ ОДНОЙ МОДЕЛИ БИОХИМИЧЕСКОГО РЕАКТОРА

**Асанова Г.Г., студ. 3 курса; Галина З.Р., студ. 3 курса**
Руководитель: **Мошинский А.И.**, канд. техн. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** zulfiagalina@mail.ru

Первая математическая модель описания эволюции популяции предложена Мальтусом. Она годилась только на начальной стадии развития популяции, поскольку приводила к экспоненциальному росту численности организмов, что нереально. Удачнее оказалась логическая модель роста популяции Ферхюльста 1838 г.

***Ключевые слова:*** *модель, популяция, биореактор, идеальное перемешивание.*

### Экспериментальная часть

Рассмотрим модель Ферхюльста $W(C) = aC–bC^2$ и, так называемый, гиперболический закон: $W(C) = \alpha C^2 – \beta C^3$ ($a$, $b$, $\alpha$, $\beta$ – положительные постоянные). Логическая модель оказалась полезной в ряде других проблем, не связанных с биологией. Выяснилось, что для ряда популяций логическая модель, при небольшой плотности в ареале обитания, размножение особей описывается неточно [1]. Предлагались другие законы размножения популяций, корректирующие логистическую модель. Например, в работе Базыкина [2] предложена другая формула:

$$W(C) = aC^2/(C_* + C), \quad (1)$$

где $a$ и $C_*$ – постоянные положительные параметры.

В данном сообщении мы используем зависимость:

$$W(C) = \frac{AC^2(K - C)}{C + B}, \quad (2)$$

предложенную в работе [1] для описания определенных экологических проблем. По сравнению с логистической моделью в соотношении (2) появляется дополнительный параметр, что, с одной стороны позволяет точнее аппроксимировать реальный закон роста особей (например, полученный экспериментально), а с другой стороны требует больше вычислительной работы в том случае, когда решение не удается получить аналитически.

В режиме идеального перемешивания концентрация $C$ популяции не зависит от пространственных координат. Изменение концентрации связано с выходом популяции из системы $QC$, где $Q$ – объемный расход, и зарождением новых особей $W(C)$. Имеем материальный баланс: ($V$ – объем реактора):

$$V\frac{dC}{d\tau} = -QC + W(C); \qquad W(C) = \frac{AC^2(K-C)}{C+B}; \tag{3}$$

где принят закон, обоснованный в работе [1], $\tau$ – размерное время.

Целесообразно привести уравнение (3) к безразмерному виду, выполнив следующие замены переменных и параметров:

$$C = GK; \qquad t = \frac{AK\tau}{V}; \qquad \alpha = \frac{Q}{AK}; \qquad \beta = \frac{B}{K}; \tag{4}$$

Физический смысл имеет случай, когда все величины (4) неотрицательны. В результате, уравнение (3) преобразуется так:

$$\frac{dG}{dt} = -\alpha G + \frac{G^2(1-G)}{G+\beta}. \tag{5}$$

В зависимости от начального условия к (5): $G(0) = G_0$, концентрация $G$ будет стремиться при $t \to \infty$ к определенному стационарному значению $G_\infty$. Для определения стационарных концентраций достаточно взять $dG/dt = 0$ в (5), поскольку в стационарном состоянии концентрация не меняется. Имеем:

$$\alpha G_\infty (G_\infty + \beta) = G_\infty{}^2 (1 - G_\infty). \tag{6}$$

Очевидно, что уравнение (6) имеет решение $G_\infty = 0$. Если это не так, то другие вещественные корни (6), если они существуют, определяются из квадратного уравнения:

$$G_\infty{}^2 - G_\infty(1-\alpha) + \alpha\beta = 0. \tag{7}$$

Дискриминант этого уравнения равен:

$$D = \frac{(1-\alpha)^2}{4} - \alpha\beta. \tag{8}$$

Вещественные корни уравнения (7) будут при $D \geq 0$. Граничная линия между вещественным и комплексным корнями (7) удовлетворяют условию $D = 0$, следовательно:

$$\beta = \frac{(1-\alpha)^2}{4\alpha}. \tag{9}$$

График функции (9) представлен на рис. 1.

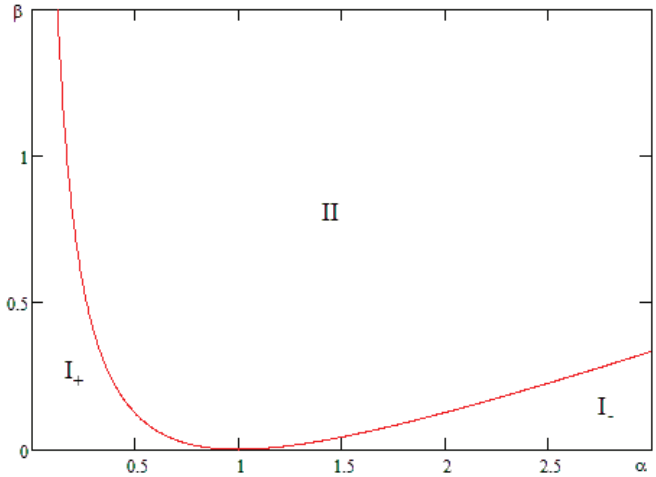



**Рис. 1.** Области с качественно различимыми корнями уравнения (7). $I_+$ – два вещественных положительных корня. $I_-$ – два вещественных отрицательных корня. II – два комплексно-сопряженных корня

В области II рис.1. нет вещественных корней уравнения (7). Соответственно в области $I_+$ имеются два вещественных положительных корня, а в области $I_-$ – два вещественных отрицательных корня, по теореме Виета. На линии (9) (вырожденный случай) реализуется кратный вещественный корень, равный (1-α)/2. Для нашей проблемы интерес представляет область $I_+$. Если мы находимся в точке области $I_+$, и, зафиксировав параметр α или β, станем увеличивать другой, то обязательно попадем в область II, то есть «потеряем» два решения уравнения (6).

На рис. 2 представлены три кривые, представляющие функции $P_\pm$ (β, α) при трех фиксированных значениях параметра α. Видим, что с ростом параметра β положительные решения уравнений (6) и (7) исчезают, начиная с некоторого момента. Остается только одно решение уравнения (6). При β=const, кривые аналогичны рис.2. При этом фиксируются три значения параметра β, а функции зависят от параметра α. Выводы аналогичные для случая рис.2. Графики функций (10) $p$(β, α) при α=const, *1* – α = 0,3; *2* – α = 0,4; *3* – α = 0,6.

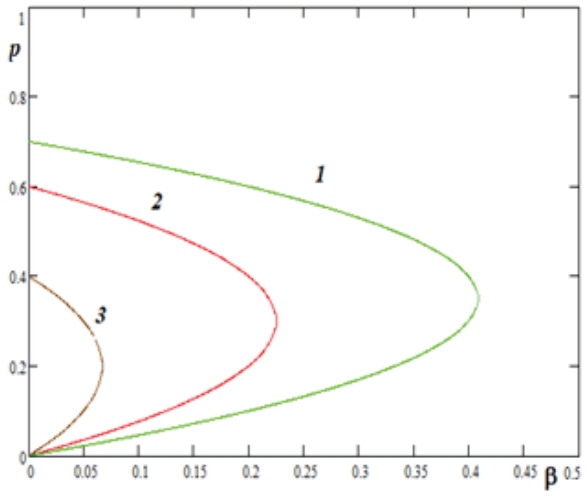



**Рис. 2.**

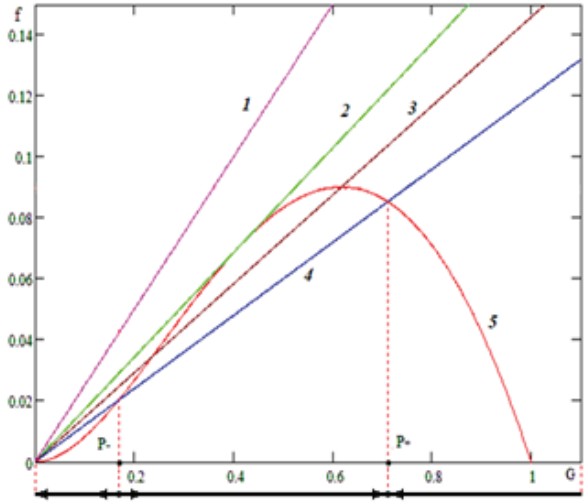



**Рис. 3.**

Графики функций: $f = бG$, *1* – б = 0.25; *2* – б = 0.172; *3* – б = 0.146; *4* – б = 0.12, $f = G^2(1 - G)/(G + в)$ – линия *5* при в = 1.

На рис. 3 представлено графическое решение уравнения (6) деленного на $G_\infty$ (далее индекс $_\infty$ будем для краткости опускать):

$$\alpha = \frac{G(1-G)}{(G+\beta)}.$$

Линия *4* соответствует двум корням этого уравнения в типичной ситуации; линия *2* – одного кратного корня, образуемого при $D = 0$; линия *1* – отсутствие вещественных корней (нулевой корень исключен). Для корней квадратного уравнения (7) имеет место формула:

$$p_\pm = \frac{1-\alpha}{2} \pm \sqrt{D}. \qquad (10)$$

С ростом параметра $\alpha$ (в размерном виде объемного расхода $Q$) из рис. 3 видно, что устойчивая стационарная концентрация $p_+$ уменьшается и в определенный момент (линия *2*) происходит «катастрофа»: устойчивое решение $p_+$ исчезает и в системе остается только одно устойчивое решение $G = 0$. В таком случае говорят, что популяция вымывается из реактора. Отмеченный переход происходит скачком. Величина скачка, как следует из зависимости(10) при $D = 0$ равна $(1 - \alpha)/2$ ($\alpha < 1$). Рассмотрим вариант с линией *4* на рис. 3. Если мы сместимся на малое расстояние вправо от точки равновесия, $p_-$ будет иметь $dG/dt = W(G) - \alpha G > 0$, где $W(G) = G^2(1 - G)/G + \beta$, то есть фазовая точка будет продолжать смещаться вправо. Если же сместимся влево, то получим $dG/dt = W(G) - G < 0$, то есть точка будет уходить с ростом времени влево. Фактически установлено, что точка $p_-$ будет неустойчивой и в зависимости от знака приращения $\Delta G$ перейдет либо в точку нуль при

$\Delta G < 0$, либо в точку $p_+$ при $\Delta G > 0$. Аналогичным образом можно убедиться, что точка $p_+$ будет устойчивой. Стрелки на рис. 3, расположенные внизу, показывают направление «движения» точки $G$ при их смещении от стационарных точек.

**Выводы**

Исследована работа реактора в режиме идеального перемешивания при законе роста популяции (2). Получены аналитические выражения и построены графики. Проанализировали устойчивость точек равновесия работы реактора при равновесии.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Свирежев Ю.М., Гигаури А.А., Разжевайкин В.Н., Волны в экологии. Нелинейные волны: Самоорганизация. М.:Наука, 1983. 32-46 с.

2. Базыкин А. Д. Нелинейная динамика взаимодействующих популяций. Москва-Ижевск: Институт компьютерных исследований. 2003. – 368 с.

**SUMMARY**

***ANALYSIS OF ONE MODEL OF A BIOCHEMICAL REACTOR***

**Asanova G. G., 3th year student**
**Galina Z. R., 3th year student**
**St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The first mathematical model to describe the evolution of a population was proposed by Malthus. It was suitable only at the initial stage of population development, because it led to an exponential growth in the number of organisms. The logical model of population growth by Verhulst (1838) was more successful.

***Key words:*** model, population, bioreactor, ideal mixing.

**REFERENCES**

1. Svirezhev Y. M., Gigauri A. A., Razzhevaikin V. N., Waves in the environment. Nonlinear waves: self-Organization. Moscow: Science, 1983. P. 32-46.

2. A. D. Bazykin, Nonlinear dynamics of interacting populations. Moscow-Izhevsk: Institute of computer science. 2003. – 368 p.

## ВАЛИДАЦИЯ ОЧИСТКИ ОБОРУДОВАНИЯ КАК ИНСТРУМЕНТ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА В ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

**Аянов А.А., студ. 4 курса**
Руководитель: **Устенова Г.О.,** докт. фарм. наук, проф.
Республиканское государственное предприятие «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова» Министерства здравоохранения Республики Казахстан,
050012, город Алматы, улица Толе Би, 88, Республика Казахстан

***E-mail:*** aiaz_19_02@mail.ru

Разработаны проекты нормативных документов по валидации очистки таблеточного пресса ротационного типа: стандартная операционная процедура по очистке таблеточного пресса, протокол и отчет валидации очистки. Также был определен объём валидации и сформирован алгоритм её проведения. Надлежащая валидационная документация является объективным доказательством того, что производственные процессы и аналитические методики способны к соответствующим результатам.

***Ключевые слова:*** *валидация, протокол, СОП, отчет, GMP, очистка оборудования.*

В настоящее время с целью снабжения населения качественной, эффективной, безопасной продукцией предприятия опираются на принцип обеспечения качества до технологического процесса. Один из основных инструментов данного принципа – это валидация, которая документально подтверждает неуязвимость производства и способность приводить к необходимым результатам. В производстве таблеток фармацевтические предприятия используют один таблеточный пресс для производства нескольких наименований лекарственных препаратов, в результате очистки которого появляется риск образования остатков и контаминирующих агентов. Вследствие этого валидация процесса очистки данного оборудования является важной составляющей обеспечения качества лекарственных препаратов [1].

**Экспериментальная часть**

Процесс очистки оборудования должен проводиться после окончания производства какого – либо лекарственного препарата, в течение времени которое установлено предприятием и описано в СОП. Нами был разработан проект *СОПа по очистке оборудования*, который содержат: список участков оборудования, к которым должно быть приковано большее внимание**,** список съемных частей, а также алгоритм их снятия**,** перечень растворителей, моющих и дезинфицирующих средств, а также их концентрация и объем**,** список инвентаря, используемого при очистке**,** пошаговый алгоритм проведения очистки оборудования**,** проведение визуального контроля**,** приложение, которое представляет собой готовые формы для заполнения персоналом.

Также нами был разработан проект *протокола валидации* очистки оборудования. Данный документ содержит: цель процесса валидации, вид валидации , область применения, распределение обязанностей и ответственности, дата очистки, объект очистки (указывается зоны, к которым должно быть приковано большое внимание в процессе очистки) , применяемый инвентарь, период времени, который должен пройти по истечению производственных процессов, алгоритм проведения очистки (ссылка на СОП по очистке оборудования), визуальны контроль результатов очистки, описание метода отбора проб, описание аналитических методик определения остаточных и контаминирующих веществ, и их предельно допустимое количество, или ссылки на соответствующие нормативные документы, критерии приемочного контроля, их вычисления и обоснования, требования к проведению процесса валидации рекомедации к последующему проведению валидации и её мониторингу.

Протокол используют непосредственно в процессе валидации очистки и фиксируют нужные данные [2].

*Также мы разработали проект Отчета о валидации, который включает в себя:* описание всех отклонений в процессе очистки или при отборе проб по сравнение с протоколом валидации, результаты всех испытаний и наблюдений, совершенные в процессе валидации, заключение по всем необходимых испытаний, включая рекомендации.

Отчет должен быть рассмотрен и согласован сотрудниками отделов, которые составляли и согласовывали протокол валидации, а также должен быть утвержден руководителем предприятия [3].

Очистка должна осуществляться легко, используя стандартные моющие средства. *Процесс валидации очистки оборудования является валидированным, если данные протокола валидации соответствуют критериям приемлимости*. Стоит также отметить, что очистку оборудования нужно проводить в случае перехода производства от одного лекарственного к другому. Если такого перехода нет, то валидацию очистки можно не проводить, но это нужно обосновать. В идеальном случае одна процедура очистки должна подходить для всего оборудования, но это не всегда возможно, вследствие различных конструкций оборудования, а также различной химической активностью активных и вспомогательных веществ. Поэтому нужно разрабатывать СОП на очистку каждого оборудования и проводить ее валидацию [4].

*Нами планируется проведение валидации процесса очистки оборудования после производства таблеток ибупрофена в соответствии с данным алгоритмом:*

1. Сбор необходимых данных (характеристики оборудования, растворимость АФИ и т.д.) и расчет критериев приемлимости.

2. Проведение очистки оборудования в соответствие с СОП.

3. Проведение визуального контроля для подтверждения отсутствия видимых загрязнений и механических включений и отбор проб.

4. Химический и микробиологический анализ проб.
5. Внос данных в протокол валидации.
6. Анализ еще 2-х серий продукта.
7. Сбор и анализ данных, посредством сравнения с критериями приемлимости.
8. Отчет о валидации.

В ходе работы мы определили объем валидации, который представлен ниже на рисунке:

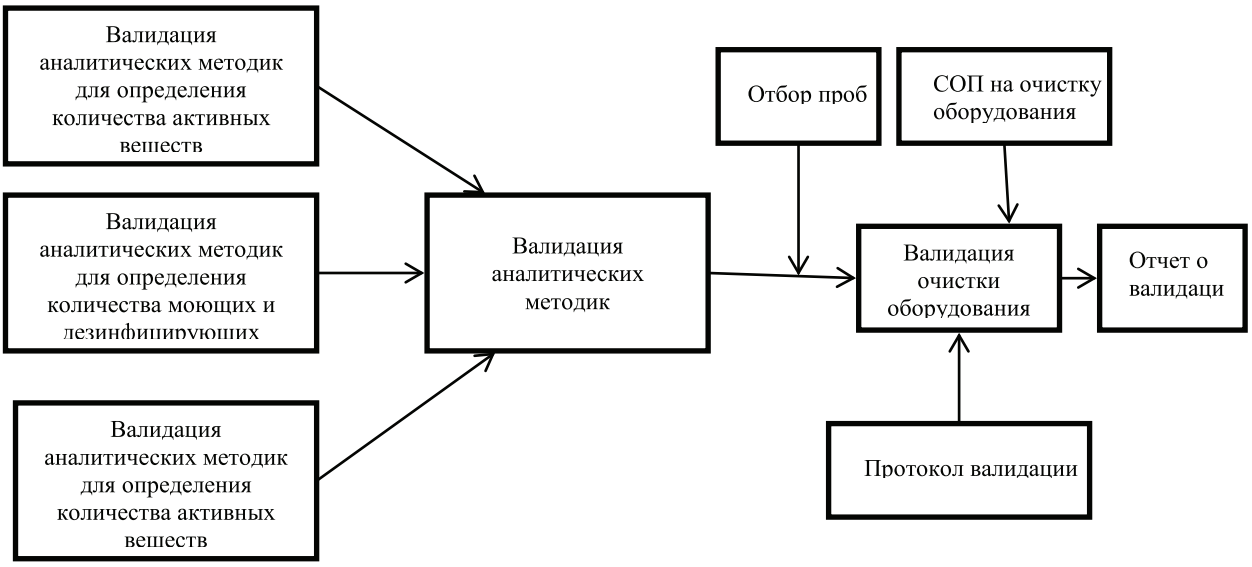



**Рис.** Объем валидации очистки оборудования

После проведения валидации очистки наши ожидаемые результаты:

**Таблица 1**

**ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

| Номер серии | pH | Остаток активного вещества | Семейство Enterobacteriaceae | Pseudomonas aeruginosa | Staphylococcus aureus |
|---|---|---|---|---|---|
| 001 | 6,5- 6,7 | Не обнаружено | отсутствие | отсутствие | отсутствие |
| 002 | | | | | |
| 003 | | | | | |

**Вывод**

На первом этапе работы мы разработали проекты нормативных документов: СОП, протокол, отчет. Также был составлен алгоритм проведения валидации очистки оборудования и определен объем валидации. На следующем этапе работы планируется проведение самой валидации очистки и её надлежащее документирование. Если данные протокола валидации будут удовлетворять критерии приемлимости, процесс будет считаться валидированным.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Нурисламова, С.Ю. Гармонов // Тезисы докладов XV Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство», М., 2008. – С. 532-533.

2. Зденек П. Валидация очистки // Валидация: материал научно-практического семинара. – 2008. – С. 8-34.

3. Иртелеува А.Г., Жетерова С.К. Валидация процесса очистки оборудования/ Вестник КАЗНМУ, №2(2), Казахский Национальный Медицинский университет. – Алматы, 2014. – 332-334 с.

**SUMMARY**

***VALIDATION OF EQUIPMENT CLEANING AS A TOOL OF QUALITY ASSURANCE IN THE PRODUCTION OF MEDICINAL PRODUCTS***

**Ayanov A. A., 4th year student**

**The Republican State Enterprise "Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov" of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan,**

**050012, Almaty, Tole Bee Street, 88, Republic of Kazakhstan**

Projects of normative documents on the validation of the rotary tablet press cleaning have been developed. They are: standard operating procedure for cleaning the tablet press, a protocol and a cleaning validation report. Also the volume of validation was determined and an algorithm for its implementation was formed. The proper validation documentation is an objective proof that production processes and analytical techniques are capable of corresponding results.

***Key words:*** validation, protocol, SOP, report, GMP, equipment cleaning.

**REFERENCES**

1. Nurislamova, S.Yu. Garmonov // Abstracts of reports XV Ros. nat. Congress «The Man and the Medicine», Moscow, 2008. – P. 532-533.

2. Zdenek, P. Validation of purification // Validation: material of the scientific and practical seminar. – 2008. – P. 8-34.

3. Irteleva AG, Zheterova S.K. Validation of the process of cleaning equipment / Bulletin of KAZNMU, №2 (2), Kazakh National Medical University. – Almaty, 2014, – 332-334 p.

## ЗАМОРАЖИВАНИЕ КАК ПРОЦЕСС, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ КАЧЕСТВО ЛИОФИЛИЗАТА

**Багаев И.А., магистр. 1 года обучения**

Руководитель: **Маркова А.В.,** канд. техн. наук, доц.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** ivan.bagaev@pharminnotech.com

Рассматривается процесс замораживания, который предшествует сублимационной сушке. Показано, что способ замораживания определяет не только течение собственно сублимационной сушки, но и качество высушенного продукта.

***Ключевые слова:*** *сублимационная сушка, замораживание, отжиг, температура стеклования.*

В настоящий момент идет поиск новых методов, которые позволяют осуществлять процесс стабилизации гидролитически неустойчивых, термолабильных, окисляющихся и дорогостоящих лекарственных веществ биологического происхождения: плазмы крови, вакцин, сывороток, различного типа антител (моноклональных, поликлональных, аутоантител), интерферонов с различными типами клеток-продуцентов и других различных веществ таких, как витамины, гормоны, антибиотики и др. [1]. Одним из таких методов является технология лиофильной (сублимационной) сушки, которая в последнее десятилетие очень активно развивается, так как количество препаратов, полученных данным способом, постоянно возрастает. Причиной тому служит высокое качество, стабильность и длительный срок хранения получаемых продуктов, и незаменимость сублимационной сушки, прежде всего, в фармацевтической и биотехнологической промышленности. Данный вид сушки применяется не только для изготовления готовых лекарственных форм, но и для получения субстанций.

Основным достоинством и отличительной особенностью сублимационного обезвоживания является то, что данный процесс протекает при отрицательной температуре и глубоком вакууме [2]. Сам же процесс является многостадийным: вначале высушиваемый продукт, расположенный на полках субли-

мационной сушилки, проходит предварительную стадию замораживания, в течение которой создается твердая структура, пригодная для дальнейшей сушки. Этот этап определяет характер последующих двух стадий сушки. В процессе первичной сушки влага из материала удаляется сублимацией – фазовым переходом из твердого состояния в парообразное, минуя жидкое путем подачи теплоагента, то есть повышения температуры, и понижения давления в камере. Заключительным этапом в проведении сублимационной сушки является процесс, который получил название вторичная сушка. Он представляет собой удаление связанной влаги за счёт создания глубокого вакуума до тех пор, пока остаточная влажность не достигнет целевого уровня. В процессе сублимационной сушки особо важную роль играет начальная стадия замораживания.

Действительно, способ замораживания образца определяет размер и форму образующихся кристаллов льда и, следовательно, морфологию образующегося в конечном счете осадка (таблетки) и способность удалять воду из замороженного образца после применения вакуума [3]. Так как соотношение между скоростью образования зародышей и скоростью роста кристаллов определяет количество, форму и размер кристаллов льда, следовательно, температура и скорость замораживания являются важными параметрами процесса замораживания. Температура зародышеобразования определяется опытным путем во время замораживания испытательных образцов, размещенных на полках лиофильной сушилки.

Замораживание высушиваемого продукта осуществляется посредством либо медленного охлаждения путем постепенного снижения температуры полок, либо быстрого охлаждения на предварительно охлажденных полках. Хотя в обоих методах наблюдается некоторое переохлаждение продукта, первый способ приводит к большему переохлаждению и к относительно однородным кристаллам льда. Переохлаждение достигается за счёт уравновешивания продукта вблизи равновесной температуры замерзания, а затем быстрого охлаждения ниже этой точки. Альтернативный подход заключается в замораживании продукта таким образом, что рост кристаллов льда протекает быстрее, чем образование зародышей. Например, продукт в первичной упаковке можно замораживать, загружая его на предварительно охлажденную полку (например, -50 °C). Рост кристаллов льда начинается с более холодного дна первичной упаковки и растет к более теплой верхней части упаковки. Этот метод замораживания приводит к более крупным кристаллам льда, чем те, которые наблюдаются при использовании первого метода. Большие кристаллы льда обеспечивают лучшие пути для сублимации льда и, следовательно, увеличивают ее скорость. Однако на практике этот подход с быстрым охлаждением сложнее масштабировать, поскольку контроль температуры является более сложным.

Необходимо иметь в виду, что исходный продукт представляет собой сложную жидкофазную многокомпонентную композицию, при замораживании которой происходят физические переходы, направление которых определяет, в конечном счете, качество высушенного продукта.

Так, любая многокомпонентная система характеризуется температурой полного замораживания – эвтектической температурой $T_e$. Понятно, что температура охлаждения продукта должна быть ниже эвтектической. Однако при охлаждении некоторые компоненты с длительным инкубационным периодом могут не кристаллизоваться, а отвердевая, переходить в стеклообразное состояние, удерживая при этом некоторое количество молекул воды. При последующей сублимации такая вода приобретает подвижность, образуя жидкую фазу. Кроме этого, при сублимации возможны превращения ранее образовавшихся кристаллогидратов с высвобождением свободной воды. При подведении теплоты к такой системе существует опасность эвтектического плавления, сопровождающегося коллапсом. Это приводит, в конечном счете, к потере качества конечного продукта.

Таким образом, основными параметрами процесса во время стадии замораживания являются не только минимальная температура замерзания и скорость достижения этой температуры (скорость замораживания), но и время выдерживания при температуре замерзания. Выбранная температура замораживания должна быть ниже температуры стеклования состава продукта, а также достаточно низкой, чтобы инициировать зарождение кристаллов наполнителя. Эти значения, как правило, определяются с помощью мелкомасштабных и экспериментальных сублимационных сушилок. Однако при выборе минимальной температуры замерзания также необходимо учитывать возможности крупномасштабного коммерческого оборудования.

Для кристаллизации стеклующихся наполнителей (манит, глицин) и увеличения размеров кристаллов льда на стадии замораживании температура полки повышается до температуры, близкой к температуре стеклования препарата ($T_g$) и происходит выдержка при этой температуре. Эта дополнительная стадия называется отжигом. Отжиг значительно увеличивает скорость первичной сушки и улучшает однородность «таблетки» и внешний вид конечного продукта.

Для исследования сложных физических изменений, происходящих в замороженных препаратах, используются следующие методы анализа:

• дифференциальная сканирующая калориметрия, используемая для определения количества теплоты, выделяющейся или поглощающейся образцом при нагревании, охлаждении или при постоянной температуре;

• дифференциальный термический анализ, основанный на регистрации разности температур исследуемого вещества и инертного образца сравнения при их одновременном нагревании или охлаждении;

• анализ электрических сопротивлений. Электрокинетическое измерение электрического сопротивления определяется в зависимости от температуры изменения электропроводности, связанной с продуктом между его жидким и твердым состояниями. Результаты этого анализа полезны для установления фазового перехода, специфичного для материала.

• лиофильная микроскопия (ЛМ). Исторически ЛМ использовалась только для определения температур коллапса и эвтектики, но ЛМ последнего поколения кроме этого позволяет идентифицировать явления кристаллизации, потенциал образования «таблетки» и эффекты отжига на рост кристаллов льда и на растворенную структуру продукта.

Таким образом, начальный этап сублимационной сушки – замораживание продукта – требует пристального исследования ещё на этапе разработки, хотя и требует значительных материальных и трудовых затрат. Невнимательное отношение к тонкостям протекания процесса может привести к ещё большим материальным потерям на производстве.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Технологии фармацевтического производства. Сублимационная сушка.
[Доступ в интернете URL http://www.lisyz.ru/tehnologii-proizvodstva/sublimatsionnaya-sushka.html].

2. Журнал «Фармацевтическая отрасль», декабрь № 6 (47) – 2014. – 62 с.

3. Searles JA, Carpenter JF, and Randolph TW. The Ice Nucleation Temperature Determines the Primary Drying Rate of Lyophilization for Samples Frozen on a Temperature-controlled Shelf. J Pharm Sci. 2001; 90: 860-871.

## SUMMARY

### *SYSTEM APPROACH TO THE INVESTIGATION OF THE FREEZING PROCESS DURING THE FREEZE DRYING*

**Bagaev I.A., master student 1st year of study**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;**
**14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg, 197376, Russian Federation**

The process of freezing, which precedes sublimation drying, is considered. It is shown that the method of freezing determines not only the course of proper freeze drying, but also the quality of the dried product.

***Key words:*** freeze drying, freezing, annealing, glass transition temperature.

## REFERENCES

1. Pharmaceutical Production Technology. Freeze-drying. [Internet access URL [http://www.lisyz.ru/tehnologii-proizvodstva/sublimatsionnaya-sushka.html].

2. The Magazine “pharmaceutical industry”, December number 6 (47) – 2014 – 62.

3. Searles JA, Carpenter JF, and Randolph TW. The Ice Nucleation Temperature Determines the Primary Drying Rate of Lyophilization for Samples Frozen on a Temperature-controlled Shelf. J Pharm Sci. 2001; 90: 860-871.

# ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ УПАКОВКИ НА СТАБИЛЬНОСТЬ ИНГРЕДИЕНТОВ ПОЛИВИТАМИННЫХ ПОРОШКОВ ДЛЯ ДЕТЕЙ

**Баркова Ю.О., студ. 4 курса**
Руководители: **Синева Т.Д.,** канд. фарм. наук, доц.; **Котова Н.И.,** канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** Barkova237@mail.ru

С применением химических и физико-химических методов анализа исследовано влияние вторичной упаковки на стабильность витаминов (тиамина хлорида, рибофлавина, пиридоксина гидрохлорида, аскорбиновой кислоты) и декстрозы в составе поливитаминных порошков для детей младшего возраста.

***Ключевые слова:*** *упаковка, стабильность, поливитамины, порошки для детей*

Изготовление лекарственных препаратов в аптеках играет важную роль в лекарственном обеспечении населения, так как препараты промышленного производства не всегда способны удовлетворить потребности пациентов в фармакотерапии [1]. Это в полной мере относится к лекарственным формам для детей. Лекарственные препараты, изготовленные в производственных аптеках, не имеют промышленных аналогов, и, что особенно важно для детей младшей возрастной категории, не содержат консервантов и других неиндифферентных добавок [2]. Унификация и стандартизация индивидуальных прописей позволяет усовершенствовать их технологию, а использование современных методик фармацевтического анализа – установить и продлить сроки годности.

## Экспериментальная часть

Объектами настоящего исследования выбраны поливитаминные порошки для детей младшего возраста (табл. 1). Цель работы: определить влияние вторичной упаковки на количественное содержание ингредиентов порошков с целью увеличения срока их годности. Состав и количественное содержание ингредиентов поливитаминных порошков представлено в табл. 1.

**Таблица 1**

**СОСТАВ ПОЛИВИТАМИННЫХ ПОРОШКОВ ДЛЯ ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА**

| Состав прописи | Количественное содержание, г | Метод анализа |
|---|---|---|
| Рибофлавин | 0,005 (0,0040 – 0,0060) | фотоколориметрия |
| Тиамина хлорид | 0,005 (0,0040 – 0,0060) | аргентометрия по Фаянсу |
| Пиридоксина гидрохлорид | 0,005 (0,0040 – 0,0060) | |
| Кислота аскорбиновая | 0,05 (0,042 – 0,057) | прямая йодометрия |
| Декстроза | 0,2 (0,18 – 0,22) | рефрактометрия |

Порошки готовили в асептических условиях, в ассистентской комнате производственной аптеки. Изготовление порошков проводили из фармацевтических субстанций, удовлетворяющих требованиям ГФ XIII [3], по классической технологической схеме, общепринятой для данной лекарственной формы. Сразу после изготовления порошковую массу подвергали анализу по технологическим показателям «однородность дозирования» и «однородность массы дозированных лекарственных форм» [3] и количественному анализу ингредиентов. Методики количественного определения представлены в табл. 1, результаты анализа свежеприготовленных смесей – в табл. 2.

Исходя из физико-химических свойств ингредиентов порошков, в качестве первичной упаковки нами выбраны стандартные капсулы из парафинированной бумаги. В качестве вторичной упаковки

исследованы: бумажные пакеты; полиэтиленовые пакеты, предназначенные для упаковки пищевой продукции; термосвариваемые пакеты из материала комбинированного пленочного с полиэтиленовым покрытием и пластмассовые пеналы с влагопоглотителем (силикагелем). Порошки, упакованные во вторичную упаковку, помещали в картонные коробки, хранили при комнатной температуре и подвергали количественному анализу через 10 и 20 суток, а также 1 и 6 месяцев. Результаты определений этих представлены в табл. 2.

**Таблица 2**

**РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИНГРЕДИЕНТОВ ПОЛИВИТАМИННЫХ ПОРОШКОВ ДЛЯ ДЕТЕЙ**

n = 6 f = 5 t (P;f) = 4,30

| Срок наблюдения | Определяемый ингредиент, г | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Тиамина хлорид + Пиридоксина Гидрохлорид | Рибофлавин | Аскорбиновая кислота | Декстроза |
| *Бумажные пакеты* | | | | |
| После изготовления | 0,0087± 0,0002 | | 0,052 ± 0,002 | 0,19± 0,001 |
| 10 суток | 0,0084 ± 0,0001 | | 0,056 ± 0,001 | 0,18 ± 0,002 |
| 20 суток | 0,0093 ± 0,0002 | | 0,054 ± 0,002 | 0,19 ± 0,001 |
| 1 месяц | 0,0084± 0,0001 | | 0,049 ± 0,001 | 0,18 ± 0,001 |
| 6 месяцев | 0,0103± 0,0001 | 0,006± 0,00001 | 0,057± 0,0001 | 0,19± 0,001 |
| *Полиэтиленовые пакеты* | | | | |
| После изготовления | 0,0087± 0,0002 | | 0,052 ± 0,002 | 0,19± 0,002 |
| 10 суток | 0,0084± 0,0002 | | 0,056 ± 0,001 | 0,18 ± 0,003 |
| 20 суток | 0,0083± 0,0001 | | 0,055 ± 0,001 | 0,19 ± 0,001 |
| 1 месяц | 0,0083± 0,0001 | | 0,052 ± 0,003 | 0,18 ± 0,001 |
| 6 месяцев | 0,0096± 0,0001 | 0,006 ±0,00002 | 0,056 ± 0,001 | 0,18 ± 0,001 |
| *Термосвариваемые пакеты* | | | | |
| После изготовления | 0,0087± 0,0002 | | 0,052 ± 0,002 | 0,19 ± 0,001 |
| 10 суток | 0,0082± 0,0001 | | 0,054 ± 0,002 | 0,19 ± 0,002 |
| 20 суток | 0,0084± 0,0001 | | 0,055 ± 0,002 | 0,19 ± 0,001 |
| 1 месяц | 0,0084± 0,0001 | | 0,054 ± 0,002 | 0,19 ± 0,001 |
| 6 месяцев | 0,0090± 0,0001 | 0,006 ±0,00002 | 0,053 ± 0,002 | 0,19 ± 0,001 |
| *Пеналы с силикагелем* | | | | |
| После изготовления | 0,0087± 0,0002 | | 0,052 ± 0,002 | 0,19± 0,001 |
| 10 суток | 0,0082± 0,0001 | | 0,056 ± 0,001 | 0,18 ± 0,001 |
| 20 суток | 0,0087± 0,0001 | | 0,056 ± 0,004 | 0,19 ± 0,001 |
| 1 месяц | 0,0090± 0,0002 | | 0,051 ± 0,001 | 0,18 ± 0,001 |
| 6 месяцев | 0,0105± 0,0001 | 0,006± 0,00002 | 0,056 ± 0,002 | 0,19 ± 0,001 |

**Выводы**

1. Разработаны методики количественного определения витаминов (тиамина хлорида, рибофлавина, пиридоксина гидрохлорида, аскорбиновой кислоты) и декстрозы в составе поливитаминных порошков для детей младшего возраста.

2. Проведено изучение стабильности витаминов и декстрозы в составе порошков, упакованных в различные виды вторичной упаковки (бумажные пакеты, полиэтиленовые пакеты, термосвариваемые пакеты и пеналы с влагопоглотителем).

3. Установлено, что все ингредиенты поливитаминных порошков стабильны в течение 6 мес. (срок наблюдения) во всех исследуемых видах вторичной упаковки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ягудина, Р.И. Изготовление лекарственных препаратов в аптеках Европейского союза / В.М. Студеникин, Б.Б. Кондратьева // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2014. – № 2. – С. 52–55.

2. Егорова, С.Н. Аптечное изготовление лекарственных форм: проблемы, требующие правового решения / С.Н. Егорова, Е.В. Неволина, // Вестник Росздравнадзора. – 2013. – № 6. – С. 36 – 38.

3. Государственная фармакопея Российской Федерации, XIII изд., Том 2 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_2/HTML/# .

## SUMMARY

### *THE STUDY OF THE INFLUENCE OF THE PACKING ON THE STABILITY OF THE MULTIVITAMIN POWDERS INGREDIENTS FOR YOUNG CHILDREN*

**Barkova J.O., 4th year student**
**St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Using chemical and physico-chemical methods the influence of secondary packing on the stability of the vitamins (thiamine bromide, riboflavin, pyridoxine hydrochloride, ascorbic acid) and dextrose in the composition of the multivitamin powders for young children has been investigated.

***Key words:*** packing, stability, multivitamin, powders for children.

## REFERENCES

1. Yagudina R.I., Studenikin V.M., Condrateva B.B. Preparation of medicines in pharmacies of the European Union. // The modern organization of the pharmacological support. – 2014; 2: 52–55.

2. Egorova S.N., Nevolina E.V. Preparation of medicinal forms in pharmacies: problems requiring the legal decision. // Roszdravnadzor Bulletin. – 2013; 6: 36–38.

3. State Pharmacopoeia of the XIII edition, Vol. 2 [Electronic resource]. – Access mode: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_2/HTML/#.

## ФОРМИРОВАНИЕ МОДЕЛИ ПЕРЕНОСА ТЕХНОЛОГИИ

**Бачурина А.В., магистр. 1 года обучения**
Руководитель: **Шигарова Л.В.**, канд. фарм. наук, ст. преп.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** b_a_v_chel@list.ru

Сформулированы вопросы для формирования модели переноса технологии лекарственного препарата от фармацевтической разработки в серийное производство в рамках фармацевтической системы качества.

***Ключевые слова:*** перенос технологии, модель переноса, «спланированное качество», фармацевтическая система качества.

Переход от фармацевтической разработки лекарственного препарата к промышленному производству осуществляется посредством переноса технологии. Перенос технологии – важная стадия жизненного цик-

ла лекарственного препарата, основная цель которой заключается в передаче знаний о продукте и процессе от разработки к производству [1].

Реализация элементов фармацевтической системы качества (ФСК) при переносе технологии поддерживает стратегию мониторинга параметров технологических процессов и качества продукции, разработанную при фармацевтической разработке, и передаёт уточнённый их вариант в серийное производство. Важными факторами при этом являются процессы «Управление знаниями» и «Управление рисками для качества» [2].

Документирование в рамках переноса технологии – один из важных этапов обеспечения качества. Знания о продукте и процессе представляют собой значительный объем информации необходимой для организации выпуска готового лекарственного препарата в рамках ФСК предприятия. Однако не всегда исходные данные систематизированы и представлены передающей стороной в надлежащем виде.

Отсутствие методологического подхода к формированию пакета данных, необходимых для переноса технологии, может негативно влиять на обеспечение качества лекарственного препарата.

Целью данной работы является формирование модели переноса, которая регламентирует процесс переноса технологии и содержит данные о критических факторах и необходимых мерах для обеспечения качества лекарственного препарата, его эффективности и безопасности.

**Экспериментальная часть**

Для формирования модели переноса технологии нами изучено Руководство Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «Руководящие принципы ВОЗ по передаче технологии в фармацевтическом производстве» и Руководство ICH Q 8 «Фармацевтическая разработка» (R2) [3, 4].

Современные темпы развития фармацевтической индустрии и высокая конкуренция среди компаний, требуют от разработчиков применения инновационных научных концепций к технологии выпуска продукции. Одним из ярких примеров применения инновационных технологий служит концепция «спланированного качества» («Quality-by-Design»), при реализации которой качество лекарственного препарата закладывается при разработке [4]**.** Основное ее преимущество – это возможность повысить эффективность фармацевтического производства, поддерживая при этом высокие стандарты качества, за счет:

• Организации мониторинга процессов и качества продукции в режиме реального времени;

• Уменьшения доли брака и несоответствующих серий;

• Уменьшения временных потерь за счет сокращения количества отклонений и несоответствующих результатов контроля качества;

• Переход к системе принятия решений, основанной на своевременной оценке риска.

Применение принципов «спланированного качества» совершенствует подход к разработке продукта, а также облегчает непрерывное совершенствование процесса на протяжении всего жизненного цикла лекарственного препарата.

Для формирования оптимальной модели переноса технологии твердых лекарственных форм (таблеток) нами составлен опросный лист. Вопросы в опросном листе структурированы в соответствии с пунктами переноса технологии согласно рекомендациям документов: «Руководящие принципы ВОЗ по передаче технологии в фармацевтическом производстве», Руководств ICH Q8 «Фармацевтическая разработка», Q9 «Управление рисками для качества», Q10 «Фармацевтическая система качества» [3, 4, 5, 1]. Опросный лист состоит из разделов «Формирование команды переноса», «Исходные данные», «Анализ рисков», «Документирование», «Пространство разработки и стратегия контроля», «Обучение персонала», «Квалификация и валидация» и включает более 40 вопросов.

Опросный лист предназначен для фармацевтических предприятий, выпускающих твёрдые лекарственные формы и планирующих увеличение продуктового портфеля, содержит приложение, которое ориентировано на получение подробной информации о реализации на предприятии стратегии «спланированного качества».

Анализ данных позволит получить необходимую информацию для построения эффективной модели переноса технологии. Полученные результаты позволят проводить реализацию переноса технологии с использованием практических рекомендаций, регламентирующих важный этап жизненного цикла лекарственных препаратов.

**Вывод**

Разрабатываемая модель переноса оптимизирует передачу фармацевтической разработки технологии твердых лекарственных форм с учетом «спланированного качества» в промышленное производство для предприятий, имеющих опыт производства твердых лекарственных форм.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. ICH Q10 Pharmaceutical Quality System [Электронный ресурс] / ICH Harmonised Tripartite Guideline. – Режим доступа: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf.

2. Бачурина, А.В. Перенос технологии лекарственных препаратов. Факторы обеспечения качества в процессе жизненного цикла / А.В. Бачурина, Л.В. Шигарова // Сборник материалов конференции «Инновации в здоровье нации». – 2017. – С. 107.

3. WHO guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing [Электронный ресурс] / World Health Organization. – Режим доступа: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/ quality_assurance/TransferTechnologyPharmaceuticalManufacturingTRS96 1Annex7.pdf.

4. ICH Q 8 Pharmaceutical Development [Электронный ресурс] / ICH Harmonised Tripartite Guideline. – Режим доступа: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf.

5. ICH Q 9 Quality Risk Management [Электронный ресурс] / ICH Harmonised Tripartite Guideline. – Режим доступа: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf.

**SUMMARY**

***FORMATION OF THE MODEL OF TECHNOLOGY TRANSFER***

**Bachurina A.V., mas. 1st year student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The questions are formulated for the formation of a model for the transfer of drug technology from pharmaceutical development to batch production within the framework of the pharmaceutical quality system.

***Key words:*** transfer of technology, transfer model, «quality-by-design», pharmaceutical quality system

**REFERENCES**

1. ICH Q10 Pharmaceutical Quality System [Electronic resource] / ICH Harmonised Tripartite Guideline. – Access mode: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf.

2. Bachurina, A.V. Transfer of technology of medicines. Factors of quality assurance during the life cycle / A.V. Bachurina, L.V. Shigarova // Collection of materials of the conference “Innovations in the health of the nation”. – 2017. – C. 107.

3. WHO guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing [Electronic resource] / World Health Organization. – Access mode: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/ quality_assurance/TransferTechnologyPharmaceuticalManufacturingTRS96 1Annex7.pdf.

4. ICH Q 8 Pharmaceutical Development [Electronic resource] / ICH Harmonised Tripartite Guideline. – Access mode: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf.

5. ICH Q 9 Quality Risk Management [Electronic resource] / ICH Harmonised Tripartite Guideline. – Access mode: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf.

# СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЭКСТРАКТОВ С ВЫСОКИМ СОДЕРЖАНИЕМ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

**Белокуров С.С., асп. 1 года обучения**
**Руководитель: Флисюк Е.В.** док. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** ser.j.b.777@mail.ru

Оценили возможность использования инновационных методов экстракции, в сравнении с традиционными, для получения фитосубстанций.

***Ключевые слова:*** *сверхкритическая флюидная $CO_2$ экстракция, экстракция в ультразвуковом поле, вакуумно-пульсационная экстракция, лекарственное растительное сырье*.

В настоящее время в медицинской практике важное место принадлежит лекарственным средствам растительного происхождения, т.к. они обладают широким спектром биологического действия, что позволяет использовать их для профилактики и лечения многих заболеваний. В связи с этим особое значение приобретают исследования по созданию эффективных методик для получения экстрактов с высоким содержанием биологически активных веществ.

Современные технологии экстракции позволяют получать концентраты биологически активных веществ (БАВ) практически с полным сохранением химического состава, присущего природному сырью, и высоким выходом экстрактивных веществ. Согласно данным литературы, сверхкритическая флюидная $CO_2$–экстракция, экстракция в ультразвуковом поле и вакуумно-пульсационная экстракция позволяют извлечь из исходного растительного сырья БАВ, наиболее полно отвечающие природному составу А возможность регулировать в ходе технологического процесса концентрацию действующих веществ открывает перспективны использования природных компонентов в качестве основной фармацевтической субстанции. [1].

Целью работы явился сравнительный анализ различных методов экстрагирования лекарственного растительного сырья.

## Экспериментальная часть

Материалы и методы. Объектами исследования явились экстракты семян пажитника сенного полученные методами мацерации, ультразвуковой и виброкавитационной экстракции, а также $CO_2$ экстракт трутовика лиственничного плодового тела и вакуумно-пульсационные экстракт из высушенных побегов водяники черной. В качестве экстрагента выступали вода и растворы этанола различной концентрации (40-90%).

Экстракты были получены в МБУ «Бийский бизнес-инкубатор» и на кафедре технологии лекарственных форм СПХФА.

Ультразвуковую экстракцию пажитника сенного проводили в ультразвуковой установке И100-6\4 при различных параметрах: концентрации этанола, температуре, интенсивности и продолжительности ультразвукового облучения. По 50 мл экстрактов, полученных различными методами, упаривали на водяной бане до объема 5 мл, затем гидролизовали 1н HCl в течение 1 часа при температуре 60 $^0$C. Затем гидрализат трехкратно экстрагировали 5 мл смеси $CHCl_3$/$C6H_{14}$ в соотношении 9:1. Далее, по 15 мл полученных извлечений упаривали до объема 3 мл, после чего к ним добавляли по 2 мл ледяной уксусной кислоты. Полученные смеси количественно переносили в виалы, где они были термостатированны при температуре 80 $^0$C в течении 1 часа. Хроматографическкие исследования проводили на газовом хроматографе Clarus 690 GC с масс-селективным детектором. Разделение компонентов смеси проводили на капиллярном столбике HP-SMS (5% Diphenyl) 30 м х 0.25 мм х 0,25 мкм.

Результаты исследования и их обсуждение. Во всех экстрактах с достоверностью более 90% были обнаружены агликоны тритерпеновых стероидов и флавоноидов и другие вещества.

При сравнении с методом мацерации выход экстрактивных веществ методом ультразвуковой экстракции оказался значительно выше. Максимальный выход экстрактивных веществ наблюдался при 60% концентрации этанола, температуре 60 $^0$C, времени экстрагировании – 2 часа.

Получение CO2-экстракта трутовика лиственничного плодового тела проводили на сверхкритической флюидной экстракционной системе с сосудом 1 л SFE1000-2-BASE с комплектом для модернизации системы SFE1000-2-BASE до системы SFE1000M1-2-FMC50. в качестве экстрагента использовали смесь из углекислого газа и этилового спирта (9:1), скорость потока экстрагента 60 г/мин; время экстракции: 10, 20, 30 и 40 минут; давление 200, 300 и 400 бар. Выход веществ в экстракте контролировали гравиметрически, а также с помощью газового хроматографа Agilent Маэстро ГХ 7820 с масс-спектрометрическим детектором. Оптимальными условиями для получения $CO_2$-экстракта плодового тела трутовика лиственничного является: давление 300 бар и время экстракции 40 минут, которые позволяют получить продукт с наибольшим содержанием биологически активных веществ. В полученном $CO_2$-экстракте были обнаружены высшие жирные кислоты, стероидные соединения, каротин и каротиноподобные вещества сквален и др. соединения. Подобранные условия опыта позволяют получить $CO_2$-экстракт трутовика с наибольшим выходом БАВ, который может быть использован как сырье для разработки и получения фитопрепаратов.

Вакуум-пульсационная экстракция и разделение фаз проводилась с подачей диспергированного газового потока в высокоградиентное поле массообмена, которое создавали роторно-пульсационным аппаратом. Экстрагентом выступал спирт этиловый 40%. Выход веществ в экстрактах контролировали с помощью газового хроматографа «Маэстро ГХ 7820» с масс-спектрометрическим детектором. В полученных экстрактах были обнаружены фенольные соединения, сапонины, простые сахара, флавоноиды и другие соединения.

**Выводы**

Таким образом, можно констатировать, что использование инновационных методов извлечения биологически активных веществ из лекарственного растительного сырья является наиболее эффективными для внедрения в производство фитопрепаратов. Наши дальнейшие исследования направлены на использование методов сверхкритической флюидной $CO_2$ экстракции и ультразвуковой экстракции для получения новых субстанций с высоким содержанием БАВ для фитопрепаратов.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Джаруллаев, Д.С. Экспериментальная установка сверхкритической $CO_2$- экстракции / Д.С. Джаруллаев., А.М. Алиев, Э.М. Расулов, Р.З. Гасанов / Пищевая промышленность. 2007. №9 С. 23-25.

2. Халитова, Э. Ш. Нетрадиционные способы обработки плодоовощного сырья / Э. Ш. Халитова, Э. Ш. Манеева, А. В. Быков // Университетский комплекс как региональный центр образования, науки и культуры: материалы Всероссийской науч. – практ. конф. / Оренбург. гос. ун-т. – Оренбург, 2014. – С. 1309-1313.

**SUMMARY**

***COMPARATIVE ANALYSIS OF DIFFERENT METHODS FOR OBTAINING EXTRACTS WITH HIGH CONTENT OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANSIES***

**Belokurov S.S., 1st year aspirant**
**St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

We estimated the possibility of using innovative extraction methods, in comparison with traditional methods, for obtaining phytosubstances.

***Key words:*** supercritical fluid $CO_2$ extraction, extraction in ultrasonic field, vacuum-pulsation extraction, medicinal plant raw materials.

**REFERENCES**

1. Jarullaev, D.S. Experimental installation of supercritical $CO_2$ extraction. Jarullaev., A.M. Aliev, E.M. Rasulov, R.Z. Hasanov / Food industry. 2007. № 9 P. 23-25.

2. Khalitova, E. Sh. Non-traditional ways of processing fruit and vegetable raw materials / E. Sh. Khalitova, E. Sh. Maneeva, A. V. Bykov // University complex as a regional center of education, science and culture: materials of the All-Russian scientific-practical conference Conf. / Orenburg. state. un-t. – Orenburg, 2014. – P. 1309-1313.

# ПОДХОДЫ К ПРОЕКТИРОВАНИЮ СИСТЕМЫ ВЕНТИЛЯЦИИ И КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ

**Буянова Т.А., студ. 3 курса**
Руководитель: **Сорокин В.В.**, канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** buyanovatanya1@gmail.com

Анализ подходов к проектированию системы вентиляции и кондиционирования фармацевтического предприятия.

***Ключевые слова:*** проектирование, система вентиляции и кондиционирования, HVAC.

Стерильные продукты требуют строгого контроля из-за возможной контаминации.

Анализируя определения чистых помещений, можно выделить основные особенности помещений такого типа:

• в воздушной среде контролируется концентрация частиц (и/или максимально допустимое количество жизнеспособных микроорганизмов);

• в таком помещении сведено к минимуму поступление частиц извне;

• сведено к минимуму выделение и удержание частиц;

• контролируются и управляются другие параметры воздушной среды – температура, влажность, давление;

• обеспечены нормативные параметры по необходимому притоку свежего воздуха;

• обеспечены эргономические параметры, такие как освещенность, уровень шума и пр.

Обеспечение всех озвученных требований достигается за счет функционирования системы вентиляции и кондиционирования (HVAC), поэтому необходимо правильно спроектировать данную систему. Для этого необходимо учитывать следующие правила:

1. производственные помещения должны иметь эффективную систему приточной и вытяжной вентиляции с контролирующим воздушный поток оборудованием и приборами для измерения температуры, влажности, эффективности фильтрации и перепада давления на фильтрах;

2. производительность приточных систем вентиляции и кондиционирования воздуха следует определять, исходя из условий обеспечения требуемых параметров воздуха в рабочей зоне с учетом принятой схемы организации воздухообмена и класса чистоты помещения;

3. воздухозаборные устройства приточной вентиляции следует располагать в местах с максимальной чистотой воздуха с учетом направлений господствующих ветров;

4. очистка приточного воздуха, подаваемого в помещения классов чистоты B и C, должна быть по крайней мере трехступенчатой;

5. очистка приточного воздуха, подаваемого в помещения класса чистоты D, может быть двухступенчатой;

6. системы подготовки вентиляционного воздуха должны обеспечивать его чистоту в «чистых» помещениях в соответствии с таблицей и поддерживать положительный перепад давления по отношению к окружающим помещениям более низкого класса чистоты;

7. соседние помещения разных классов чистоты должны иметь перепад давления, как правило, 10-15 Па;

8. внутренние и наружные поверхности фильтрокамер и воздуховодов вентиляционных установок «чистых» помещений должны иметь покрытия, допускающее их обработку дезинфицирующим раствором;

9. необходимо регулярно проводить оценку эффективности работы воздушных фильтров с помощью контроля запыленности воздуха и DOP-теста (испытание на герметичность и утечку). Замена или герметизация фильтрующего оборудования должна проводиться строго по показаниям приборов в соответствии с нормативными требованиями. Сроки замены должны определяться при увеличении сопротивления потоку воздуха вдвое по сравнению с исходной нормативной величиной, что свидетельствует о снижении производительности фильтра или о возможности повреждения;

10. системы воздухообеспечения в помещениях производства пенициллиновых антибиотиков должны быть полностью изолированы от воздушных систем производства других лекарственных средств.

**Выводы**

Таким образом, учет и выполнение отмеченных правил позволит выполнить проектирование системы вентиляции и кондиционирования согласно всем технологическим требованиям и нормативным документам.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Приказ Минздрава РФ и Минэкономики РФ от 3 декабря 1999 г. N 432/512 «О введении в действие Стандарта отрасли ОСТ 42-510-98 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)»

2. ISPE Baseline® Guide: Sterile Product Manufacturing Facilities, Second Edition.

**SUMMARY**

***APPROACHES TO THE DESIGN OF VENTILATION AND AIR-CONDITIONING SYSTEM OF PHARMACEUTICAL ENTERPRISES***

**Buyanova T. A., 3th year student**
**St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Analysis of approaches to the design of the ventilation and air-conditioning system of a pharmaceutical enterprise.

***Key words:*** design, ventilation and air-conditioning system, HVAC.

**REFERENCES**

1. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation and the Ministry of Economics of the Russian Federation of December 3, 1999 N 432/512 «On the implementation of the Industry Standard OST 42-510-98» Rules for the organization of production and quality control of medicines (GMP) «

2. ISPE Baseline® Guide: Sterile Product Manufacturing Facilities, Second Edition.

## ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ ДЕТСКОГО ГИПОАЛЛЕРГЕННОГО ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЗИМНИЙ ПЕРИОД ВРЕМЕНИ

**Вальцева К.А., магистр. 1 года обучения**
Руководитель: **Басевич А.В.,** канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** kseniya.valzeva@pharminnotech.com

В статье обоснована актуальность разработки косметической линии детской косметики для защиты в зимний период времени.

***Ключевые слова:*** *гипоаллергенная косметика, детская косметика, защита от холода.*

Детская кожа значительно отличается от кожи взрослого человека. Кожа ребенка заметно тоньше, а клетки основного слоя отличаются значительно меньшими, чем у взрослого, размерами. Из-за слабого развития базальной мембраны соединение между эпидермисом и дермой у ребенка значительно слабее, чем у взрослого. Детская кожа более чувствительна к инфекциям, так как местный иммунитет ребенка находится в стадии формирования. Плотность расположения потовых желез у детей значительно выше, чем у взрослых, поэтому им труднее контролировать потерю влаги и температурный режим, теплоотдача значительно повышена [2].

К детской косметике относят парфюмерно-косметическую продукцию, предназначенную для детей до 14 лет [1].

Из-за совокупности этих особенностей у детей нередко возникают кожные проблемы, что в свою очередь порождает острую необходимость в разработке специализированных гипоаллергенных косметических средств.

Гипоаллергенная косметика – это средства, в составе которых содержание веществ, приводящих к нежелательным реакциям, сведено к минимуму, и, соответственно, подходящие для чувствительной кожи.

Большая часть территории России по своему географическому положению находится в климатическом поясе, где в зимний период превалируют низкие температуры воздуха, местами до -50°С (например, Якутия). Даже небольшие морозы часто сопровождаются сильными северными и северо-восточными ветрами. А в прибрежных районах негативное воздействие низких температур усиливается высокой влажностью.

Под влиянием ветра и низких температур происходит быстрое обезвоживание кожи, усиленное окисление и высыхание кожного жира, что может привести к появлению покрасневших, шелушащихся и воспалённых участков. При этом детская кожа в гораздо большей степени, чем кожа взрослых, подвержена влиянию агрессивных внешних факторов, в частности в холодный период времени.

Исходя из вышеизложенного, планируется разработка нескольких гипоаллергенных лечебно-косметических средств для детей для защиты в холодный период времени: зимнего защитного крема, увлажняющего заживляющего крема для применения перед сном и бальзама для губ.

Планируемые к разработке косметические средства должны обладать следующими свойствами:

1. Зимний защитный крем для лица должен быть на масляной или жировой основе и иметь плотную текстуру. Такие крема создают на поверхности кожи защитную пленку, увеличивают эластичность и мягкость кожи, способствуют удержанию влаги. Кожа при этом получает питание и увлажнение.

2. Зимний увлажняющий заживляющий крем в первую очередь призван бороться с такими проблемами как покраснения, шелушения, микротрещины, сухость, которые могли возникнуть в том случае, если воздействие низких температур на кожу уже произошло. Он должен обладать антисептическим, противовоспалительным и заживляющим действием. Помимо этого, крем должен хорошо увлажнять поврежденную кожу, действуя на протяжении ночи.

3. Кожа губ очень тонкая и не защищена жировой прослойкой, а потому часто шелушиться и трескается. Кровеносные сосуды губ расположены близко к поверхности, что приводит к возникновению болезненных язвочек и ранок. К тому же кожа на губах очень чувствительна к температурным перепадам. Именно поэтому, говоря о защите в зимний период времени, нельзя забывать и о защите кожи губ ребенка. Бальзам должен сочетать в себе качества защитного и заживляющего кремов, а также быть безопасным при употреблении внутрь, т.к. дети могут случайно проглатывать часть нанесенной на губы косметики.

Для разработки линии лечебно-косметических средств было проведено исследование рынка. Среди отечественных и зарубежных производителей косметики были выделены те фирмы, которые предлагают специализированные средства для защиты в зимний период времени: «Аванта» (Россия, серия «Морозко»), «Natura Siberica» (Россия, часть серии «Little Siberica»), «Weleda» (Швейцария), «Nivea» (Германия), «Faberlic» (Россия), «Dove» (США), «Decleor» (Франция), «Shiseido» (Япония), «Matis» (Франция), «Madara» (Латвия), «Yves Rocher» (Франция) и «La Roche-Posay» (Франция) и др. Но только 4 из них выпускают средства именно для детей («Аванта», «Natura Siberica», «Weleda» и «Nivea»). Все производимые средства в основном относятся к защитным увлажняющим или питательным кремам для кожи лица и рук, а также к бальзамам для губ.

Детская и взрослая косметика имеют множество отличий и, прежде всего, по составу. К нежелательным компонентам относят искусственные ароматизаторы (отдушки), так как они способны вызвать аллергические реакции. Вместо них, как правило, отдается предпочтение натуральным ароматизаторам, например, эфирным маслам. Помимо этого, нежелательно применение пропиленгиколя, петролатума, минеральных масел и ланолина, т.к. эти вещества могут способствовать появлению зуда и сыпи, вызывают сухость, препятствуют свободному обмену веществ между кожей и воздухом [2].

Также при разработке лечебно-косметических средств для детей необходимо учитывать требования технического регламента Таможенного союза ТР ТС 009/2011 «О безопасности парфюмерно-косметической продукции», который вводит ограничения на использование определенных компонентов. Не разрешено применение борной кислоты в косметических средствах для детей до 3-х лет. Не рекомендованы средства, содержащие хлорид стронция. Среди красителей не разрешено применение синтетических красителей, кроме салициловой кислоты и ее солей в средствах для детей старше 3-х лет. Запрещено приме-

нение таких консервантов как 20% хлорид серебра, осажденный на двуокиси титана, и йодпропинилбутилкарбамата в косметических средствах для детей в возрасте до 3-х лет [1].

Требования к токсикологическим показателям парфюмерно-косметической продукции предполагают, что для детской косметики кожно-раздражающее действие, действие на слизистые и общетоксическое действие определяются только методами in vitro и должны отсутствовать. Требования к клиническим (клинико-лабораторным) показателям парфюмерно-косметической продукции предполагают, что для детской косметики раздражающее и сенсибилизирующее действия должны отсутствовать [1].

**Выводы**

На основании изучения рынка косметических средств для применения в зимний период времени установлено, что на рынке России недостаточно средств для детей этой направленности. Поэтому считаем разработку линии косметики с учетом всех требований обоснованной и актуальной.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 009/2011 «О безопасности парфюмерно-косметической продукции».

2. Евдокимова, О. Требования к детской косметике [Электронный ресурс] / О. Евдокимова. – Режим доступа: https://pharmvestnik.ru/publs/farmvizor/krasota-i-zdorovje/trebovanija-k-detskoj-kosmetike.html#.WpXzT4PFLcs (дата обращения: 22.02.2018).

**SUMMARY**

***THE DEVELOPMENT OF CHILDREN HYPOALLERGENIC MEDICAL-COSMETIC MEANS FOR APPLICATION IN THE WINTER PERIOD.***

**Valtseva K.A., 1st year master student**
**St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The article substantiates the urgency of developing a cosmetic line for children's cosmetics for protection in the winter period.

***Key words*:** hypoallergenic cosmetics, children's cosmetics, protection against cold.

**REFERENCES**

1. Technical regulations of the Customs Union TR CU 009/2011 "On the Safety of Perfumes and Cosmetic Products".

2. Evdokimova, O. Requirements for children's cosmetics [Electronic resource] / O. Evdokimova. – Access mode: https://pharmvestnik.ru/publs/farmvizor/krasota-i-zdorovje/trebovanija-k-detskoj-kosmetike.html#.WpXzT4PFLcs (reference date: 02/22/2018).

## РАЗРАБОТКА СОСТАВА КРЕМА С ЛИПОСОМАМИ ВОССТАНОВЛЕННОГО КОЭНЗИМА Q10

**Гаврилова О.Д., магистр. 2 года обучения**
Руководитель: **Шиков А.Н.**, докт. фарм. наук
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** OlgaGavrilova14@yandex.ru

В статье описаны опыты, проводимые при разработке состава крема и результаты влияния вспомогательных веществ на расслоение крема с липосомами восстановленного коэнзима Q10.

***Ключевые слова:*** *крем с липосомами, вспомогательные вещества используемые в составе кремов, стабильность на расслоение.*

Крема – это мази мягкой консистенции, приготовленные на эмульсионной основе типа масло/вода или вода/масло, или множественные эмульсии [1].

Липосомальные крема обладают способностью проникать глубоко внутрь кожи. А так же имеют более выраженный терапевтический эффект по сравнению с традиционными кремами.

Восстановленная форма коэнзима Q10 быстро окисляется под действием неблагоприятных факторов, чтобы избежать этого ее необходимо помещать в липосомы.

В состав кремов вводят различные вспомогательные вещества (ВВ): основы, стабилизаторы, эумульгаторы, загустители, консерванты.

Основы – это вещества, которые образовывают, структурируют и обеспечивают оптимальную консистенцию крема. Для увеличения длительности хранения кремов используются стабилизаторы. Другой группой ВВ являются эмульгаторы и загустители, они обеспечивают седиментативную и агрегативную устойчивость кремов. Часто используют эмульгаторы с разным значением гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ). Чтобы обеспечить микробиологическую чистоту применяются консерванты, предотвращающие рост и развитие микроорганизмов. Для повышения биодоступности и терапевтической эффективности лекарственных препаратов используют растворители  или поверхностно-активные вещества (ПАВ). Так же в состав могут входить вещества для коррекции запаха. Некоторые ВВ могут быть многофункциональными [2].

Целью работы было определение влияния компонентов на стабильность крема при приготовлении.

## Материалы и методы

Концентрация липосом в креме 0,02%. Липосомы получали следующим образом: убихинол растворяли в этиловом спирте, отдельно готовили раствор криопротектора, вносили раствор убихинола в раствор криопротектора, отгоняли этиловый спирт на роторном испарителе IKA (Германия), обрабатывали ультразвуком (ультразвуковая ванна 4,0, УВЗ-4, ООО»Сапфир», Россия), квалифицировали липосомы путем фильтрации через мембраны с размером пор 0,45 мкм и 0,22 мкм.

Разработка состава крема велась в два этапа.

В качестве вспомогательных веществ исполховали: масло вазелиновое («МедХим», Россия), кремофор А6 (BASF, Германия), кремофор А25 (BASF, Германия), вода дистиллированная (дистиллятор ДЭ-4-02 ЭМО, Россия), вазелин («НеваРеактив», Россия), пропиленгликоль («Вектон», Россия).

Вазелин, выступает как основа для крема. Вазелин химически индифферентен, устойчив при хранении. Не раздражает кожу и слизистые [3]. Вазелиновое масло входит в состав основы. В кремах применяют для диспергирования действующих веществ [4]. В качестве эмульгаторов используется смесь ПАВ из кремофора А6 и кремофора А25, подходящих для стабилизации эмульсии типа масло в воде. Нипагин и нипазол вводятся в крем в качестве консервантов. Пропиленгликоль в косметике используется как консервант, загуститель, растворитель. Он увлажняет и смягчает кожу, имеет способность проводить активные вещества в глубинные слои кожи [5]. Липосомы с восстановленным коэнзимом Q10, в качества действующего вещества.

В результате предварительных экспериментов установили, что оптимальная концентрация пропиленгликоля составляет 12%. Концентрация нипагина и нипазола составляла 0,1% каждого вещества.

Экспериментальные составы кремов приведены в таблице. Планирование экспериментов проводили на основании матрицы греко-латинского квадрата.

**Таблица**

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СОСТАВЫ КРЕМОВ**

| № состава | Содержание веществ (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Кремофор А6 | Кремофор А25 | Вазелин | Вазелиновое масло |
| 1 | 3 | 0 | 4 | 6 |
| 2 | 3 | 2,5 | 8 | 12 |

| № состава | Содержание веществ (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Кремофор А6 | Кремофор А25 | Вазелин | Вазелиновое масло |
| 3 | 3 | 5 | 12 | 18 |
| 4 | 3 | 7,5 | 16 | 24 |
| 5 | 4 | 0 | 8 | 18 |
| 6 | 4 | 2,5 | 4 | 24 |
| 7 | 4 | 5 | 16 | 6 |
| 8 | 4 | 7,5 | 12 | 12 |
| 9 | 5 | 0 | 12 | 24 |
| 10 | 5 | 2,5 | 16 | 18 |
| 11 | 5 | 5 | 4 | 12 |
| 12 | 5 | 7,5 | 8 | 6 |
| 13 | 6 | 0 | 16 | 12 |
| 14 | 6 | 2,5 | 12 | 6 |
| 15 | 6 | 5 | 8 | 24 |
| 16 | 6 | 7,5 | 4 | 18 |

Крем получали на водяной бане при температуре 70-80 $^0$С. Расплавляли компоненты масляной фазы: вазелин, кремофор А6, кремофор А25, к ним добавляли вазелиновое масло. В воде растворяли нипагин и нипазол, затем добавляли пропиленгликоль и липосомы с восстановленным коэнзимом Q10.

Смешивали водную и масляную фазы, тщательно перемешивая. Полученный крем охлаждали до комнатной температуры.

Стабильность крема на расслоение изучалась следующим образом: полученный крем оставляли при комнатной температуре и в холодильнике (+2…+8$^0$С). При расслоении наблюдалось появление двух фаз.

**Результаты**

Составы 1, 2 расслаивались как при комнатной температуре, так и в холодильнике (+2…+8$^0$С) в течение 2 недель. Составы 3, 4, 7, 8 расслаивались в течение суток. Состав 5 расслаивался при хранении в холодильнике (+2…+8$^0$С) в течение 2 месяцев, а при комнатной температуре оставался стабильным.

Из полученных данных можно сделать вывод о том, что при содержании кремофора А6 менее 5% можно получить стабильную эмульсию, при добавлении кремофора А25. Так же необходимо учитывать количество масляной фазы, при большом ее содержании, есть необходимость увеличения количества эмульгаторов.

Составы 5, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 оставались стабильными при хранении в течение 3х месяцев.

Для дальнейшего изучения термостабильности и коллоидной стабильности выбраны составы 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Государственная фармакопея XIII изд. ОФС.1.4.1.0008.15 Мази.

2. Семкина О. А. и др. Вспомогательные вещества, используемые в технологии мягких лекарственных форм (мазей, гелей, линиментов, кремов)(обзор) //Химико-фармацевтический журнал. – 2005. – Т. 39. – №. 9. – С. 45-48.

3. Марченко Л., Русак А., Смехова И. Технология мягких лекарственных форм. Учебное пособие. – Litres, 2017.

4. Хишова О. М., Бычковская Т. В., Яремчук А. А. Вспомогательные вещества в производстве мазей // Вестник фармации. – 2009. – № 4 (46). – 2009.

5. Саутина Н. В. и др. ПОДБОР ОПТИМАЛЬНОГО СООТНОШЕНИЯ ЛЕЦИТИН: ПРОПИЛЕНГЛИКОЛЬ В МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ЭМУЛЬСИОННЫХ СИСТЕМАХ //Вестник Казанского технологического университета. – 2016. – Т. 19. – №. 2.

**SUMMARY**

***THE DEVELOPMENT OF A CREAM WITH LIPOSOMES RESTORED COENZYME Q10***

**Gavrilova O.D., undergraduate 2 year student**
**St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The article describes the experiments carried out in the development of the cream composition and the results of the influence of auxiliary substances on the cream bundle with liposomes of reduced coenzyme Q10.

***Key words:*** cream with liposomes, auxiliary substances used in the cream.

**REFERENCES**

1. State Pharmacopeia XIII ed. FFS.1.4.1.0008.15 Ointment.

2. Semkina O. A. and other Auxiliary substances used in the technology of soft medicinal forms (ointments, gels, liniments, creams)(review) //journal of Chemistry and pharmacy. – 2005. – T. 39. – no. 9. – P. 45-48.

3. Marchenko L., Rusak A. Smekhova I. Technology of soft medicinal forms. Textbook. – Liters, 2017.

4. O.M. Khishova, T.V. Bychkovskaya, A.A. Yaremchuk Auxiliary substances by manufacture of medical products //Bulletin of pharmacy. – 2009. – №4 (46). – 2009.

5. Sautina N. V. I. SELECTION of the OPTIMUM RATIO of LECITHIN: PROPYLENE glycol EMULSION IN MULTICOMPONENT SYSTEMS //Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta. – 2016. – Vol. 19. – no. 2.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ЧИСЛОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КОРНЯ СЕЛЬДЕРЕЯ

**Гарифуллин Р.Д., студ. 4 курса**
Руководитель: **Легостева А.Б.,** канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** rustem.garifullin96@mail.ru

Проведены исследования в изучение технологических свойств и числовых показателей корня сельдерея. Последние соответствуют нормативным требованиям Государственной Фармакопеи XIII издания к аналогичным видам сырья.

***Ключевые слова:*** *корень сельдерея, технологические свойства, числовые показатели.*

Корень сельдерея является достаточно популярной добавкой в пищу. Но еще в Древней Греции Гиппократ описывал полезные свойства корня сельдерея и призывал употреблять его не только в качестве пищи, но также как лекарство.

Корень сельдерея содержат эфирные масла, от 10 до 20 % сухих веществ, в том числе 2–4 % сахаров, 1–2,5 % сырого белка, калий, кальций, фосфор, флавоноиды и фуранокумарины. Также корень содержит витамины такие как аскорбиновая кислота, каротин (провитамин А), В1, В2, РР.

### Экспериментальная часть

С целью установления доброкачественности корня сельдерея изучены его числовые показатели в соответствии требованиям Государственной Фармакопеи XIII издания, предъявляемым к аналогичному сырью. Результаты анализа ряда числовых показателей приведены в таблице 1.

**Таблица 1**

**РЕЗУЛЬТАТЫ ТОВАРОВЕДЧЕСКОГО АНАЛИЗА КОРНЯ СЕЛЬДЕРЕЯ**

| № п/п | Показатель | Количество, % |
|---|---|---|
| 1 | Минеральные примеси | 0,50±0,05 |
| 2 | Органические примеси | отсутствуют |
| 3 | Зола общая | 6,25±0,60 |
| 4 | Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте | 0,75±0,08 |
| 5 | Влажность | 6,51±0,60 |
| 6 | Экстрактивные вещества, извлекаемые водой | 38,5±3,9 |

Технологические свойства изучаются для проведении оптимизации процесса экстрагирования, а именно: выбор оборудования, подбор загрузочных средств и расчет количества экстрагента.

При экстрагировании растительного сырья большое значение имеет характер и крупность его измельчения. Извлечение позволяет увеличивать межфазную поверхность растительного материала при экстрагировании.

С целью оценки однородности материала проводили ситовой анализ с помощью комплекта фармакопейных сит (5 мм, 3 мм, 2 мм, 1 мм, 0,5 мм, 0,25 мм).

Результаты приведены на рис. 1.

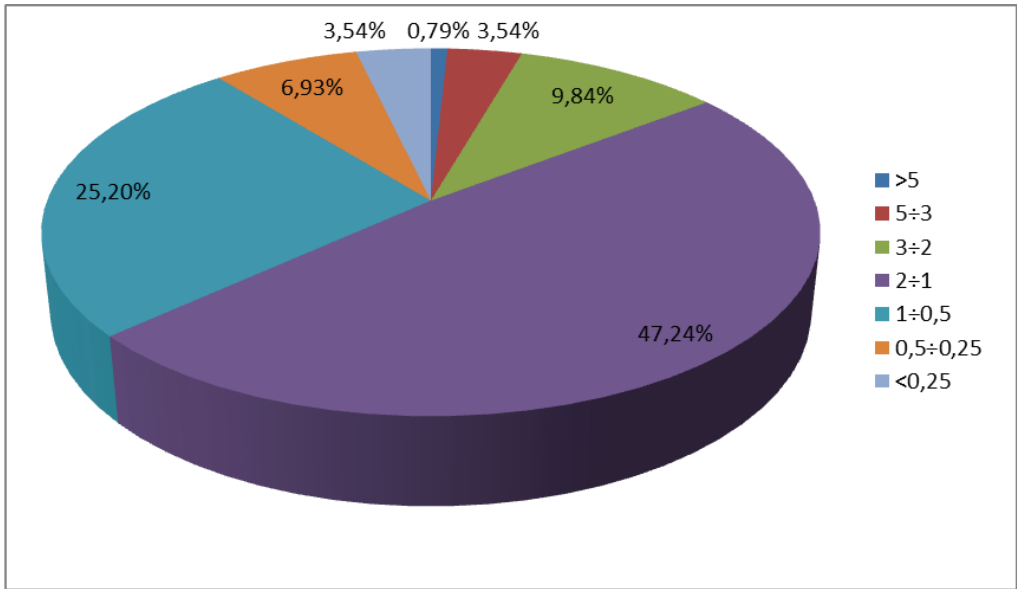



**Рис. 1**. Фракционный состав измельченного сырья

По результатам ситового анализа рассчитывается средний диаметр частиц по формуле:

$$d_{ср}=\frac{1}{\sum_{i=1}^{i=k}\frac{x_i}{d_i}},$$

где $x_i$ – массовый выход частиц узкой фракции, доля;

$d_i$ – средний геометрический диаметр частиц узкой фракции, мм.

$$d_i=\sqrt{d_1 \cdot d_2},$$

где $d_1$ и $d_2$ – размеры отверстий проходного и непроходного сит, мм

В результате расчетов получается, что $d_{ср}$ = 1,1 мм.

Также были установлены насыпная плотность (ρ = 0,51 г/мл), сыпучесть (W = 2,69 г/с).

**Вывод**

Изученные данные научной литературы позволяют использовать корень сельдерея для производства фитопрепаратов. Также исследованы технологические свойства и числовые показатели. Последние соответствуют нормативным требованиям Государственной Фармакопеи XIII издания к аналогичным видам сырья.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Корень сельдерея – полезные свойства и противопоказания [Электронный ресурс]: http://www.yourlifestyle.ru/polza/759-koren-seldereya-poleznye-svoystva.html

2. Государственная фармакопея XIII издания [Электронный ресурс]: http://pharmacopoeia.ru/gosudarstvennaya-farmakopeya-xiii-online-gf-13-online/

**SUMMARY**

***INVESTIGATION OF NUMERICAL INDICATORS AND TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF THE CELERY ROOT***

**Garifullin R.D.,4th years student**
**St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Studies were carried out into the study of technological properties and numerical characteristics of the celery root. The latter comply with the regulatory requirements of the State Pharmacopoeia of the XIII edition to similar types of raw materials.

***Key words:*** celery root, technological properties, numerical indicators.

**REFERENCES**

1. Celery root – useful properties and contraindications [URL]: http://www.yourlifestyle.ru/polza/759-koren-seldereya-poleznye-svoystva.html

2. State Pharmacopeia of the XIII edition [URL]: http://pharmacopoeia.ru/gosudarstvennaya-farmakopeya-xiii-online-gf-13-online/

## ВАЛИДАЦИЯ И ПОКАЗАТЕЛИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ ВАЛИДАЦИОННЫЕ ПРОЦЕССЫ

**Голубев А.Н., студ. 3 курс ФПТЛ**
Руководитель: **Сорокин В.В.**, канд. фарм. наук
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** golubev-artem@inbox.ru

Разработана методика расчета валидационных показателей в прикладной программе для статистических расчетов Minitab 18.

***Ключевые слова***: *валидация, индексы воспроизводимости и пригодности процессов.*

Валидация процесса определяется как сбор и оценка данных со стадии проектирования процесса, а также на протяжении всего производства, что позволяет говорить о том, что технологический процесс способен последовательно предоставлять качественные продукты.

Для подтверждения того, что процесс, выполняемый в рамках установленных параметров, протекает с воспроизводимыми параметрами, не выходящими за пределы спецификации, и оценки возможностей процесса, используют различные индикаторные показатели, и в первую очередь – индексы воспроизводимости и пригодности процесса, которые характеризуют потенциальные и фактические возможности

процесса удовлетворять установленным требованиям (техническим допускам) к значениям выходного показателя качества.

В соответствии с рекомендациями ГОСТ Р ИСО 10017-2005 оценка возможностей процесса является оценкой изменчивости процесса, находящегося в состоянии статистической устойчивости. Если результаты процесса распределяются по нормальному закону, возможности процесса определяются термином «разброс процесса». Обычно разброс процесса принимают равным шести стандартным отклонениям распределения процесса (т.е. от –3σ до +3σ).

К основным показателям возможностей и пригодности процесса относят:

1) индексы, отражающие изменчивость процесса по отношению к техническим требованиям: Ср и Pp;

2) индексы, отражающие изменчивость и настроенность процесса на центр поля допуска по отношению к техническим Cpk и Ppk.

**Индекс воспроизводимости** процесса (или показатель возможностей процесса) $C_p$ связывает изменчивость реального процесса (его размах) с полем допуска, установленным потребителем, например, в техническом задании. Индекс воспроизводимости всегда используется в паре с модифицированным индексом возможностей нецентрированного процесса, т.е. показателем $C_{pk}$, учитывающим смещение распределения относительно центрального значения. ГОСТ Р 50779.44-2001 для определения возможностей нестабильных процессов рекомендует наряду с индексами воспроизводимости $C_p$ и $C_{pk}$ использовать также индексы $P_p$ и $P_{pk}$. Индекс $C_{pk}$ краткосрочный, а $P_{pk}$ – долгосрочный. $C_{pk}$ говорит, как процесс сможет протекать в будущем, в свою очередь Ppk – насколько хорошо процесс был представлен в прошлом. Реалистичней использовать $P_p$ и $P_{pk}$, чем $C_p$ или $C_{pk}$, так как дисперсия процесса не сочетается с разбиением на выборки.

Помимо этих показателей используются следующие: «Skewness» и «Kurtosis». Показатели Skewness and Kurtosis – дают представление о форме распределения.

«Skewness» является мерой симметрии в распределении. Симметричный набор данных будет иметь асимметрию, равную 0. Соответственно, чем ближе значения данного показателя к 0, тем лучше выполняется процесс. В случае если показатель отличен от 0, наблюдается смещение плотности исследуемого признака к верхней или нижней границе этого признака.

«Kurtosis» это показатель, измеряющий количество вероятности нахождения данного признака в хвостах. Если Kurtosis больше 3, то набор данных имеет более тяжелые хвосты, чем нормальное распределение. Если Kurtosis меньше 3, то набор данных имеет более легкие хвосты, чем нормальное распределение (данные концентрированы в центре распределения). Чем отрицательней Kurtosis, тем лучше процесс, так получается, что распределение исследуемого признака концентрировано в середине распределения, а не в хвостах.

**Экспериментальная часть**

Нами была изучена возможность расчета данных показателей в программе Minitab 18. Для расчета показателей: Cp, Cpk, Pp, Ppk, Kurtosis, Skewness и оценок процессов использовали данные полученные в ходе процесса таблетирования валидационных серий препарата. Для реализации исследования нами предложены следующая схема реализации расчета показателей:

1. Откройте рабочий лист с данными для исследования.

2. В меню **Stat** (статистика) прейдите в **Quality Tools** (инструменты качества)/ **Capability Analysis** (анализ возможностей)/ **Normal** (нормальное распределение).

3. Выберите Single column (колонку результатов) в нашем случае C1 – средняя масса таблеток.

4. Введите **Subgroup size** (размер выборки) для нашего случая 1.

5. Введите **Lower spec** (нижнюю границу признака) и **Upper spec** (верхнюю границу признака) – в нашем случае 333 и 367 соответственно.

6. В меню **Option** (параметры), в вводим **target** (целевое значение признака) для нашего варианта 350.

7. Нажмите **OK.**

8. В меню Stat (статистика) перейдите в Basic statistic (основная статистика)/**Display Descriptive Statistics** (отражение описательной статистики).

9. Выбираем столбец с данными (в нашем случае C1).

10. В меню **Statistic** (статистика) отмечаем галочками **Skewness** и **Kurtosis.**

11. Два раза нажмите **OK.**

В результате реализации алгоритма получили данные, представленные в таблице 1.

**Таблица 1**

**ОТРАЖЕНИЕ ЗНАЧЕНИЙ ХАРАКТЕРИСТИК ОПИСАТЕЛЬНОЙ СТАТИСТИКИ**

| *Variable* | *N* | *Mean* | *Minimum* | *Median* | *Maximum* | *Skewness* | *Kurtosis* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ср. масса | 80 | 344,18 | 338,00 | 344,00 | 348,00 | -0,69 | 1,58 |

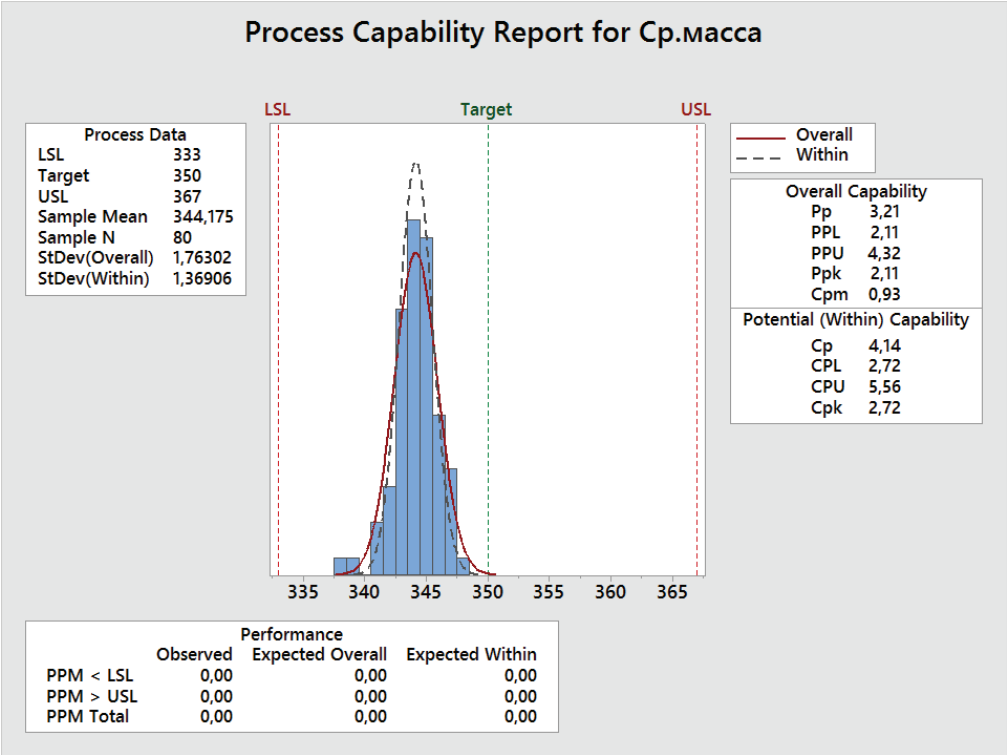



**Рис. 1.** Результаты анализа возможностей

Данные рис. 1 показывают, что показатели Ср, Cpk, Pp, Ppk находятся в нормативных пределах, то есть они больше 1,33.

Значение Kurtosis меньше 3, следовательно, набор данных имеет более легкие хвосты, чем нормальное распределение (данные концентрированы в центре распределения), что так же говорит о хорошем качестве данного процесса таблетирования.

Skewness находится около 0, а чем ближе значения данного показателя к 0, тем лучше выполняется процесс. В случае если показатель отличен от 0, наблюдается небольшое, не критичное (показатель не превышает по модулю 1) смещение плотности исследуемого признака к нижней границе этого признака.

Получили, что все показатели находятся в пределах нормы и соответственно, данный процесс таблетирования можно считать хорошо контролируемым.

## Вывод

В результате исследования нами разработан алгоритм расчета показателей, используемых для валидации процесса, в программе Minitab 18, позволяющий упростить и сократить время на оценку параметров технологического процесса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Wajid, A. Application of Quality Control and Statistical Tools to Demonstrate The Retrospective Process Validation/A. Wajid// IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences. – 2014. – №1; 2.

2. Newton I. Minitab Cookbook. – UK, Packt Publishing Ltd., 2014, – p. 46

3. ГОСТ Р ИСО/ТО 10017-2005 Статистические методы. Руководство по применению в соответствии с ГОСТ Р ИСО 9001; Москва: Стандартинформ, 2005.

**SUMMARY**

***VALIDATION AND INDICATORS CHARACTERIZING VALIDATION PROCESSES***

**Golubev A.N., 3rd year student**
**St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The methodology for calculating indicators in program Minitab 18. This method makes it easier to carry out validation control.

***Key words:*** validation, capability analyses, skewness, kurtosis.

**REFERENCES**

1. Wajid, A. Application of Quality Control and Statistical Tools to Demonstrate The Retrospective Process Validation/A. Wajid// IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences. – 2014. – №1; 2.

2. Newton I. Minitab Cookbook. – UK, Packt Publishing Ltd., 2014, – p. 46

3. GOST R ISO/TO 10017-2005 GUIDANCE ON STATISTICAL TECHNIQUES FOR ISO 9001:2000; Moscow: Standartinform, 2005.

## РАЗРАБОТКА АППАРАТУРНОГО ОФОРМЛЕНИЯ И ТЕХНОЛОГИИ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО САХАРНОГО СИРОПА

**Гореленкова Е.А., студ. 3 курса; Васильева Ю.С., студ. 3 курса**
Руководитель: **Сорокин В.В.,** канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail:*** katgorelenkova@mail.ru

Выбрано оптимальное оборудование для осуществления процесса приготовления лекарственного сахарного сиропа на фармацевтическом предприятии и подобрана эффективная технология его получения.

***Ключевые слова:*** *сахарный сироп, сироповарочный аппарат, технология приготовления сиропа.*

В настоящее время лекарственные сиропы занимают важную позицию на фармацевтическом рынке, и для потребителя они представлены в большом ассортименте с различным фармакологическим действием, например, от кашля, отхаркивающие, желчегонные и так далее. Широкое распространение сиропов как лекарственной формы обуславливается такими их достоинствами, как удобство применения, точность дозирования, возможность маскировки неприятного вкуса и запаха лекарственного вещества, что важно в том числе и в педиатрии.

Большинство лекарственных сиропов изготавливаются на основе сахарного сиропа, однако, на территории Российской Федерации не производится оборудование для его приготовления, также не существует единого стандарта в аппаратуре и технологии, поэтому актуальной является разработка оборудования и технологии, при помощи которых можно производить его в качестве полупродукта для приготовления лекарственных сиропов.

Для снижения излишних затрат на оборудование и в целях импортозамещения нами предлагается наладить отечественное промышленное производство, а также разработать эффективную конструкцию оборудования и провести оптимизацию технологии производства сиропа.

### Экспериментальная часть

Для решения задачи по оптимизации технологии и разработке оборудования для приготовления сиропов нами был произведен поиск информации об используемом в настоящее время на фармацевтических

предприятиях оборудовании, который показал, что сахарный сироп готовят в меднолуженых сироповарочных аппаратах с паровым обогревом и мешалкой. При приготовлении небольших количеств сиропов применяют паровые чугунные эмалированные чаши, которые закрываются крышкой, а перемешивание обычно производят вручную или в полуавтоматическом режиме.

Исходя из этого, нами была предложена следующая технология и оборудование для производства сахарного сиропа.

На первой стадии очищенную воду, нагретую до 80℃, заливают в ёмкостной аппарат из нержавеющей стали фармацевтического исполнения с внешней паровой обогревающей рубашкой, в которую подается очищенная вода и засыпается необходимое количество сахара.

Для перемешивания предлагается использовать якорную мешалку, так как она эффективна при перемешивании вязких жидкостей и имеет соответствующую внутреннему диаметру емкости форму, при вращении очищая стенки и дно от налипающих отложений и предотвращая подгорание сиропа.

Результаты исследований и анализ литературы показали, что во избежание карамелизации сахара, общее время приготовления сиропа не должно превышать один час. Поэтому предложено смесь доводить до кипения дважды. Каждое кипячение целесообразно осуществлять в течение 10-15 минут для очищения от белковых веществ с последующим удалением образующейся пены. Далее вывод продукта осуществлять через нижний патрубок.

На второй стадии полученный сироп направляется на фильтрование центробежным насосом гигиенического исполнения для удаления механических включений, осветления и стерилизации. Подача сиропа осуществляется в горячем состоянии, так как при охлаждении фильтрация будет затруднена вследствие увеличения вязкости сиропа. Для ускорения процесса предлагается фильтровать под постоянной разностью давлений, например, используя друк- или нутч-фильтры.

Соединение аппарата с трубопроводами необходимо осуществлять с помощью быстроразъёмных соединений Tri-clamp; их рекомендуется применять при сборке аппаратуры, так как они обеспечивают гигиеническое исполнение и быструю сборку-разборку без использования специализированных инструментов.

Готовый продукт должен быть прозрачным и бесцветным, без запаха, густой консистенции, нейтральной реакции, с плотностью 1,301-1,313 кг/м$^3$ и показателем преломления 1,451-1,454.

**Вывод**

В процессе выполнения исследования нами было предложено эффективное оборудование и оптимизирована технология для производства сахарного сиропа.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Меньшутина Н. В. Инновационные технологии оборудования фармацевтического производства/ Ю.В. Мишина, С. В. Алвес – Бином, 2016. – 480 с.

2. Карпушкин С.В. Расчеты и выбор механических перемешивающих устройств вертикальных емкостных аппаратов / М.Н. Краснянский, А.Б. Борисенко – ТГТУ, 2009 – 150 с.

3. Максименкова К.И. Технология вкусовых и лекарственных сиропов / С.О. Лосенкова, С.К. Кириллов. – учебное пособие – Смоленск, 2012 – 35 с.

**SUMMARY**

***THE DEVELOPMENT OF EQUIPMENT AND TECHNOLOGY OF MANUFACTURE OF A MEDICAMENT SUGAR SYRUP***

**Gorelenkova E. A., 3th year student**
**Vasilieva J. S., 3th year student**
**St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Optimum equipment for the process of preparation of medicinal sugar syrup at the pharmaceutical enterprise was chosen and the most effective technology of preparation of sugar syrup was selected.

***Key words:*** sugar syrup, apparatus for making syrup, syrup preparation technology.

**REFERENCES**

1. Menshutina N.V. Innovative technologies of pharmaceutical production equipment / U.V. Mishina, S. V. Alves – Binom, 2016. – 480 p.

2. Karpushkin S.V. Calculations and selection of mechanical filtering devices of vertical capacitive apparatuses / M.N. Krasniansky, A.B. Borisenko – TSTU, 2009 – 150 p.

3. Maksimenkova K.I. Technology of taste and medicinal syrup / S.O. Losenkova, S.K. Kirillov-educational aid – Smolensk, 2012 – 35 p.

## РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И АНАЛИЗА ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ

**Гунченко В.И.,** студ. 5 курса

Руководители: **Астахова Т.В.,** канд. фарм. наук, ст. преп.**,**

**Котова Н.И.,** канд. фарм. наук, доц., **Буракова М.А.,** канд. фарм. наук, доц.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** sgunchenko27@yandex.ru

Разработана методика получения сухого экстракта травы горца, позволяющая получить максимальное количество флавоноидов, рациональная для дальнейшего включения в противодиабетический препарат с учетов других растительных компонентов.

***Ключевые слова:*** *противодиабетическое средство, сахароснижающий эффект, экстракт травы горца, количественный анализ, технологические свойства.*

С целью разработки технологии и анализа противодибетического средства на основе растительных экстрактов были отобраны следующие виды сырья: корневища и корни девясила, побеги черники, трава горца[2]. Целью настоящего исследования является получение и анализ сухого экстракта травы горца заготовленного в Ленинградской области.

Собранную и высушенную при 60°С траву горца измельчали до частиц размером 1 мм и проводили анализ технологических свойств, представленных в таблице 1.

**Таблица 1**

**ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

| № | Насыпная плотность, г/см³ | Фракционный состав,% | | | | | | | Влажность, % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 3<x | 3>x>2 | 2>x>1 | 1>x>0,5 | 0,5>x>0,25 | 0,25>x>1,125 | 0,125>x | |
| 1 | 0,236 | 0.2±0,02 | 0,89±0,02 | 11,4±0,02 | 54,8±0,02 | 4,61±0,02 | 24±0,02 | 4,1±0,02 | 6,45±0,02 |
| 2 | 0,236 | 0.2±0,02 | 0,89±0,02 | 11,4±0,02 | 54,8±0,02 | 4,61±0,02 | 24±0,02 | 4,1±0,02 | 6,43±0,02 |
| 3 | 0,236 | 0.2±0,02 | 0,89±0,02 | 11,4±0,02 | 54,8±0,02 | 4,61±0,02 | 24±0,02 | 4,1±0,02 | 6,46±0,02 |

Содержание флавоноидов в сырье определяли спектрофотометрическим методом при длине волны 330 нм [1]. Количество флавоноидов в пересчете на абсолютно сухое сыре составило 3,9±0,2%.

Экстракцию сырья проводили с использованием ультразвуковой бани модели ПСБ-2835-0,5. 1.0 травы горца заливали 50 мл спирта этилового 70% и помещали в ультразвуковую баню. Параметры экстрагирования сырья: время – 15 минут, температура 60°С. Полученную вытяжку упаривали на водяной бане и высушивали в сушильном шкафу при 100°С. Получили 3 образца сухого экстракта, которые охарактеризовали по содержанию влаги и количественному содержанию флавоноидов.

Идентификацию флавоноидов проводили с 1% $AlCl_3$ в 95% спирте этиловом, в результате которой появилось желто-зеленое окрашивание [1].

На основании проведенных исследований установлено, что выход флавоноидов от содержания их в сырье составил 31,85 ± 0,8 %.

**Таблица 2**

**ХАРАКТЕРИСТИКА СУХОГО ЭКСТРАКТА ТРАВЫ ГОРЦА**

| № | Содержание влаги в экстракте, % | Содержание флавоноидов в абс. сухом сырье, % | Выход по флавоноидам от содержания в абс. экстракте,% |
|---|---|---|---|
| 1 | 1,02±0,03 | 3,90±0,02 | 31,8±0,02 |
| 2 | 1,00±0,02 | 4,00±0,02 | 31,9±0,03 |
| 3 | 0,98±0,02 | 3,90±0,02 | 31,85±0,02 |
| Среднее значение | 1,00 | 3,90 | 31,85 |

**Вывод**

В результате проведенных исследований получен и охарактеризован сухой экстракт травы горца.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Государственная фармакопея, XI издания, вып. 2, М.: Медицина, 1990. – 385 с.
2. Лесиовская Е.Е. Фармакотерапия с основами фитотерапии, Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 592 с.

**SUMMARY**

***DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY AND ANALYSIS OF ANTIDIABETIC DRUGS ON THE BASIS OF VEGETABLE EXTRACTS***

**Gunchenko V.I., 5th year student**
**St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

A technique for obtaining a dry extract of the mountaineer grass was developed. It allows to get the maximum amount of flavonoids.It is also rational for further inclusion in theantidiabetic drug with otherplant components taken into account.

***Key words:*** antidiabetic drug, hypoglycemic effect, sugar-reducing effect, mountaineer herb extract, quantitative analysis, technological properties.

**REFERENCES**

1. State Pharmscopoeia, XI edition, vol. 2, M.: Medicine, 1990. – 385 p. (In Russian)
2. Lesiovskaya E.E. Pharmacotherapy with the basics of herbal medicine. M.: GEOTAR-MED, 2003. – 592 p.

## РИСК-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ПОДХОД ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ВАЛИДАЦИИ В РАМКАХ ТРЕБОВАНИЙ GMP

**Дитковский Г.А., магистр. 1 курса**
Руководитель: **Царева С.А.**, канд. хим. наук, доц.
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Ярославский государственный технический университет»,
150023, г. Ярославль, Московский проспект, д. 88, Российская Федерация

***E-mail:*** genrih_01@outlook.com

В статье обобщены аналитические материалы по управлению рисками для обеспечения валидации по требованиям GMP в условиях фармацевтического кластера Ярославской области.

***Ключевые слова:*** *Правила надлежащей производственной практики (GMP), валидация требований, оценка рисков.*

Ярославский фармацевтический кластер развивается с 2009 года, является приоритетным направлением развития экономики и одним из самых успешных бизнес-проектов региона. Наиболее динамично развивающие производственные резиденты кластера: АО «Р-Фарм»; АО «Фармославль»; АО ПЦ «ЭкоСтиль»; ООО «Тева»; ООО «Такеда Фармасьютикалс». На отмеченных производственных площадках активно внедряются и поддерживаются правила надлежащего производства и контроля качества. Правила надлежащего производства и контроля качества охватывают все стадии жизненного цикла продукции и управляет ими, начиная со стадии фармацевтической разработки, клинических исследований, трансфер и масштабирование технологии, промышленное производство, реализация и прекращение производства лекарственных препаратов.

Одним из ключевых GMP принципов считается валидация, без которой невозможен коммерческий выпуск препарата. Валидации подвергаются процессы, методики, системы и оборудование, связанные с надлежащим производством лекарственных средств. Валидация − документально оформленные действия, дающие высокую степень уверенности в том, что методика, процесс, оборудование, материал, операция или система соответствуют заданным требованиям и их использование будет постоянно приводить к результатам, соответствующим заранее установленным критериям приемлемости [1].

Валидация технологических процессов представляет собой завершающий этап валидации, который проводится после выполнения всех стадий квалификации (проекта, монтажа, функционирования и эксплуатации инженерных сетей и систем, технологического оборудования, чистых помещений), валидации аналитических методик (рис.1). На рисунке 1 показана V-модель реализации валидации. Отмеченная модель – это улучшенная версия классической каскадной модели. Здесь на каждом этапе происходит контроль текущего процесса, для того чтобы убедится в возможности перехода на следующий уровень. В этой модели тестирование начинается еще со стадии написания требований, причем для каждого последующего этапа предусмотрен свой уровень тестового покрытия [2].

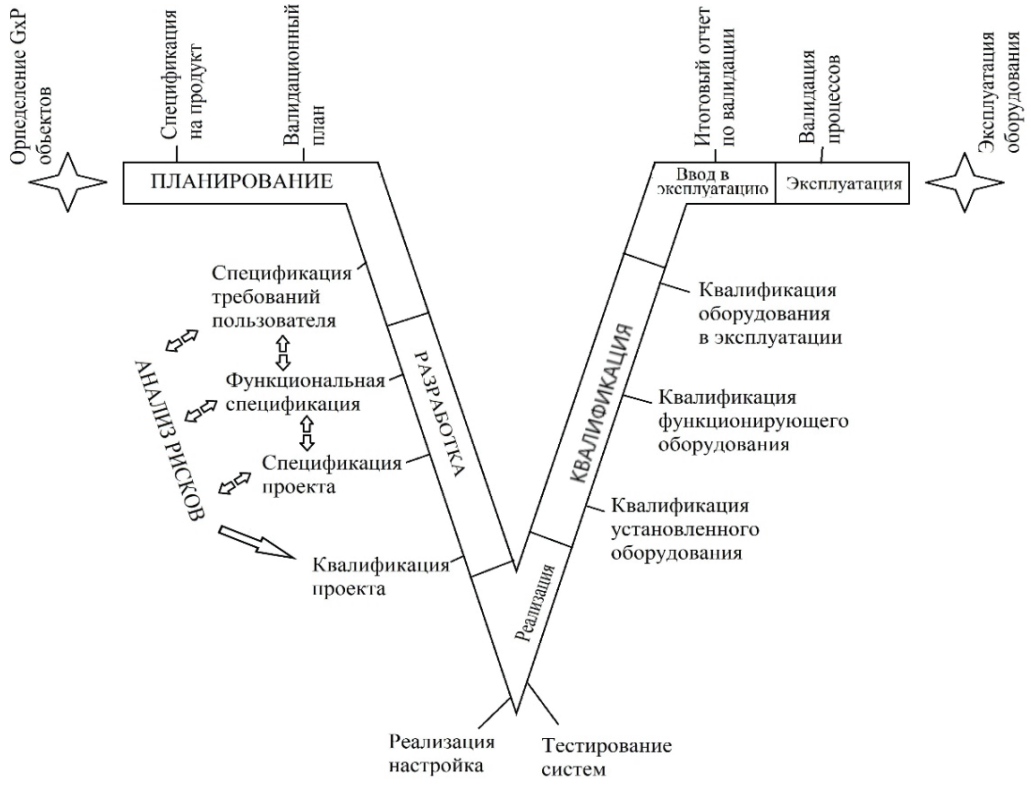



**Рис. 1.** V-модель валидации

В частности, график процесса валидации асептического розлива (Медиа Филл) регулируется валидационным мастер планом и его приложениями. Детальное описание процесса валидации отражается в протоколе валидации асептического розлива. Основная цель Медиа Филл заключается в доказательстве отсутствия контаминации продукта в наполняемых ампулах в процессе розлива, так же проверяется качество подготовки трубопроводов, соединений, шлангов, съемных частей линии асептического наполнения. Для наполнения ампул используется трипказосоевый бульон (ТСБ), приготовленный из сухой питательной среды. Шаблон маршрутной карты для Медиа Филл разрабатывается на основании шаблона маршрутной карты, разработанной для рутинного производства.

Перед началом валидации разрабатывается сценарий с перечнем вмешательств в процесс асептического розлива для каждого сотрудника, участвующего в процессе, так же проведение квалификации персонала на выполнение процедуры переодевания в чистые помещения со взятием проб образцов с одежды, при успешном прохождении валидации сотрудникам дается допуск для выполнения соответствующих работ.

По выполнению работ по валидации составляется отчет содержащий заключение по итогам валидации, сведения по проведению повторной валидации, результаты микробиологических и прочих испытаний. При этом, проведение работ по валидации рассматривается как цикл ревалидаций (повторных валидаций), проводимых согласно валидационному мастер плану, (в том числе и при внесении значимых изменений в объект валидации) для поддержания валидированного статуса объекта (рис. 2), успешно прошедшего валидацию, в течении срока действия результатов данной валидации.

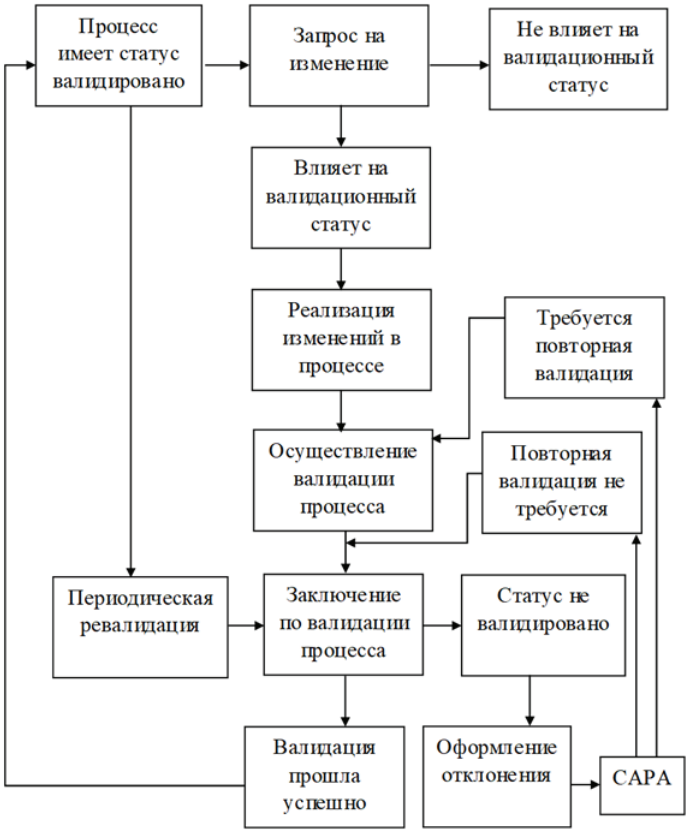



**Рис. 2.** Блок-схема поддержания валидированого статуса

Условием при производстве лекарственного препарата является гарантия его безопасности и эффективности, соответствие технологического процесса, производственных помещений, оборудования, сырья и материалов при этом используемых, а также должная квалификация всего персонала, задействованного в GMP процессах [2]. Следует отметить, что риск- ориентированный подход является необходимым условием реализации надлежащей производственной практики [3].

Управление по своевременному определению рисков, их оценка, минимизация и последующий обзор позволяет не только избежать потерь в дальнейшем, но и предоставляет регуляторным органам высокую гарантию в способности компании управлять потенциальными рисками.

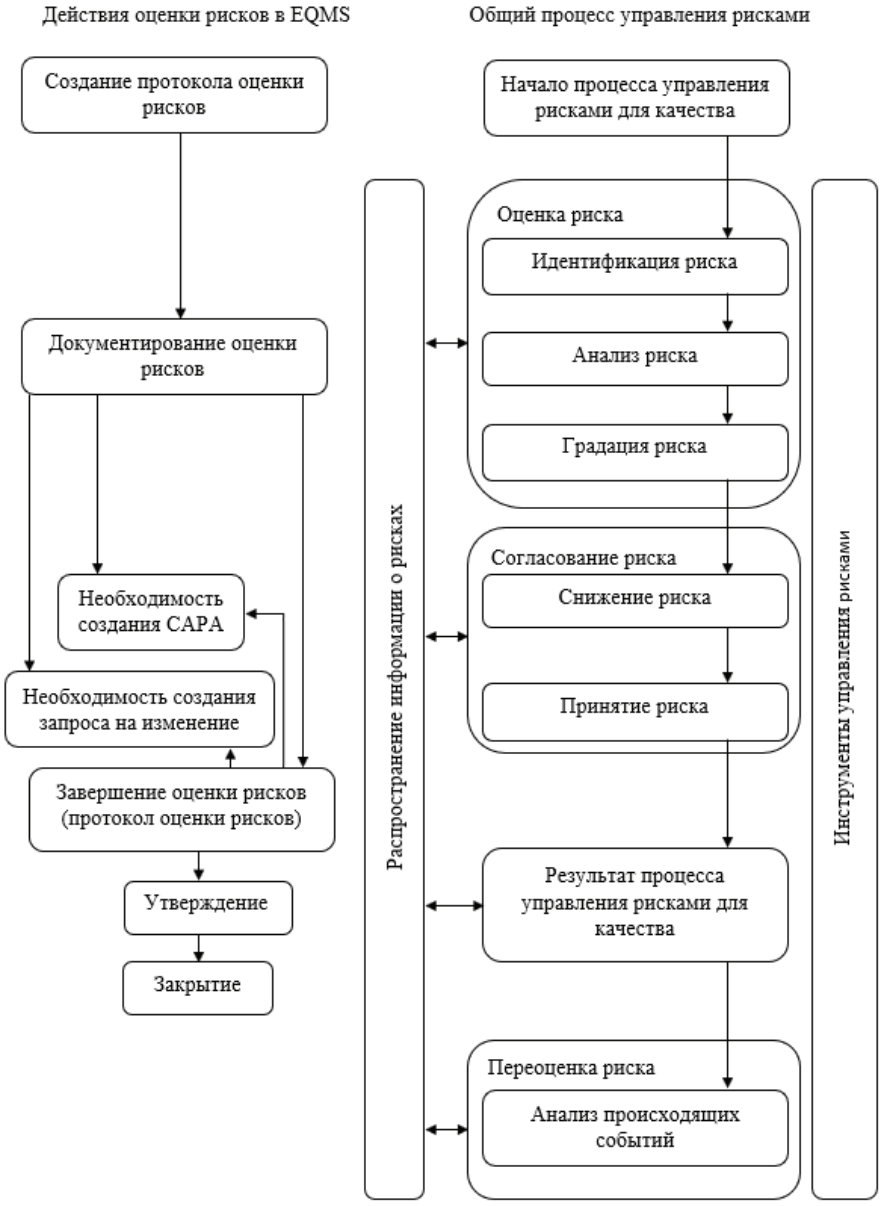



**Рис. 3.** Схема управления рисками при адаптации требований GMP

В условиях производственных резидентов Ярославской области применяется электронная система управления качеством, в основе которой отражается риск-ориентированный подход (рис. 3) (от англ. Electronic Quality Management System; далее- EQMS), основывающаяся на регистрационном методе информации для ее дальнейшей комплексной обработки.

**Вывод**

Таким образом, показана необходимость хорошо знать отдельные валидационные процедуры, которые затем используются для валидации сложных машин. Анализ рисков и управление ими являются приемлемыми и эффективными средствами их минимизации для пациентов, а также определения необходимого уровня валидации и контроля качества лекарственных средств.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Правила надлежащей производственной практики. Утверждены приказом Министерства промышленности и торговли РФ от 14 июня 2013 г. № 916.

2. Подпружников Ю.В., Ишмухаметов А.А., Немченко А.С. и др. Хрестоматия фармацевтического качества / Под ред. А.А. Ишмухаметова. – М.: РЕМЕДИУМ. −2015. − 432 с.

3. Дилай Н.В., Калынюк Т.Г. Управление рисками для качества по содержанию бактериальных эндотоксинов при производстве лекарственных средств для парентерального применения // Вестник фармации. − №3 (69). – 2015. – С. 11-1.

**SUMMARY**

***RISK-ORIENTED APPROACH FOR ENSURING VALIDATION IN THE FRAMEWORK OF REQUIREMENTS GMP***

**Ditkovsky G.A., 1th year student**
**Yaroslavl State Technical University**
**150023, Yaroslavl, Moskovsky Prospect, 88, Russian Federation**

The article summarizes analytical materials on risk management to ensure validation of GMP requirements in the conditions of the pharmaceutical cluster of the Yaroslavl Region.

***Key words:*** Good Manufacturing Practices (GMP), requirements validation, risk assessment.

**REFERENCES**

1. Rules of Good Manufacturing Practice. Approved by the order of the Ministry of Industry and Trade of the RF of June 14, 2013 No. 916.

2. Podpruzhnikov Y.V., Ishmukhametov A.A., Nemchenko A.S. Reader of pharmaceutical quality/ Ed. A.A. Ishmukhametov. – M.: REMEDIUM. 2015. 432 s.

3. Dilay N. V., Kalynyuk T.G. Quality risk management of bacterial endotoxins content while manufacturing of parenteral medicinal products // Bulletin of Pharmacy. – № 3 (69). – 2015. 11-1 p.

## ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТОВ КРАПИВЫ ДВУДОМНОЙ И ХМЕЛЯ ОБЫКНОВЕННОГО НА РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЭМУЛЬСИОННОГО КРЕМА

**Дроздов М.А., магистр. 2 года обучения**
Руководитель: **Ожигова М.Г.**, канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** maks_drozdow@mail.ru

Изучено влияние масляных и пропиленгликолевых экстрактов крапивы двудомной и хмеля обыкновенного на реологические свойства эмульсионного крема. Все исследованные образцы обладают тиксотропными свойствами. Основы, содержащие пропиленгликолевые экстракты крапивы и хмеля обладают меньшей вязкостью, чем образцы, содержащие масляные экстракты.

***Ключевые слова:*** *крем, крапива двудомная, Urtica Dioica, хмель обыкновенный, Humulus Lupulus, экстракт, реология, вязкость.*

Растительные производные входят в состав подавляющего числа косметических и гигиенических средств – от кремов для рук до помад. Именно растительные компоненты и их комплексы обуславливают высокую эффективность косметических средств[1].

Выбор ботанического экстракта для косметического изделия не всегда основан на его эффективности. Качество экстракта дополняется такими косметическими требованиями, как цвет и запах изделия. Важна

также информация о совместимости с другими веществами в композиции, так как потребительские свойства являются основополагающими при выборе кометического продукта покупателями [2].

## Экспериментальная часть

Для иследования были приготовлены образцы крема с одинаковой основой, отличающиеся друг от друга только добавками экстрактов. Основа представляет из себя эмульсию типа «масло/вода». В таблице указаны использованные экстракты и фазы основы крема, в которые они были добавлены.

**Таблица**

**БАВ В ИССЛЕДОВАННЫХ ОБРАЗЦАХ КРЕМА**

| Номер образца | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|---|---|---|---|
| Вид экстракта | Масляный экстракт крапивы | Масляный экстракт хмеля | Пропиленгликолевый экстракт крапивы | Пропиленгликолевый экстракт хмеля |
| Фаза | Масляная | Масляная | Водная | Водная |

Для оценки реологических свойств был использован ротационный вискозиметр МТ 202.1. Измерения производились при температуре 21 ºС. Конструкция прибора позволяет создавать с помощью ротора скорость сдвига 0,1; 0,2; 0,5 и 1,0 $с^{-1}$. Для определения зависимости напряжения сдвига от скорости сдвига были проведены опыты с последовательным ускорением вращения ротора, помещённого в в образец крема, и последующим снижением скорости его вращения. Полученные зависимости представлены на рисунке 1.

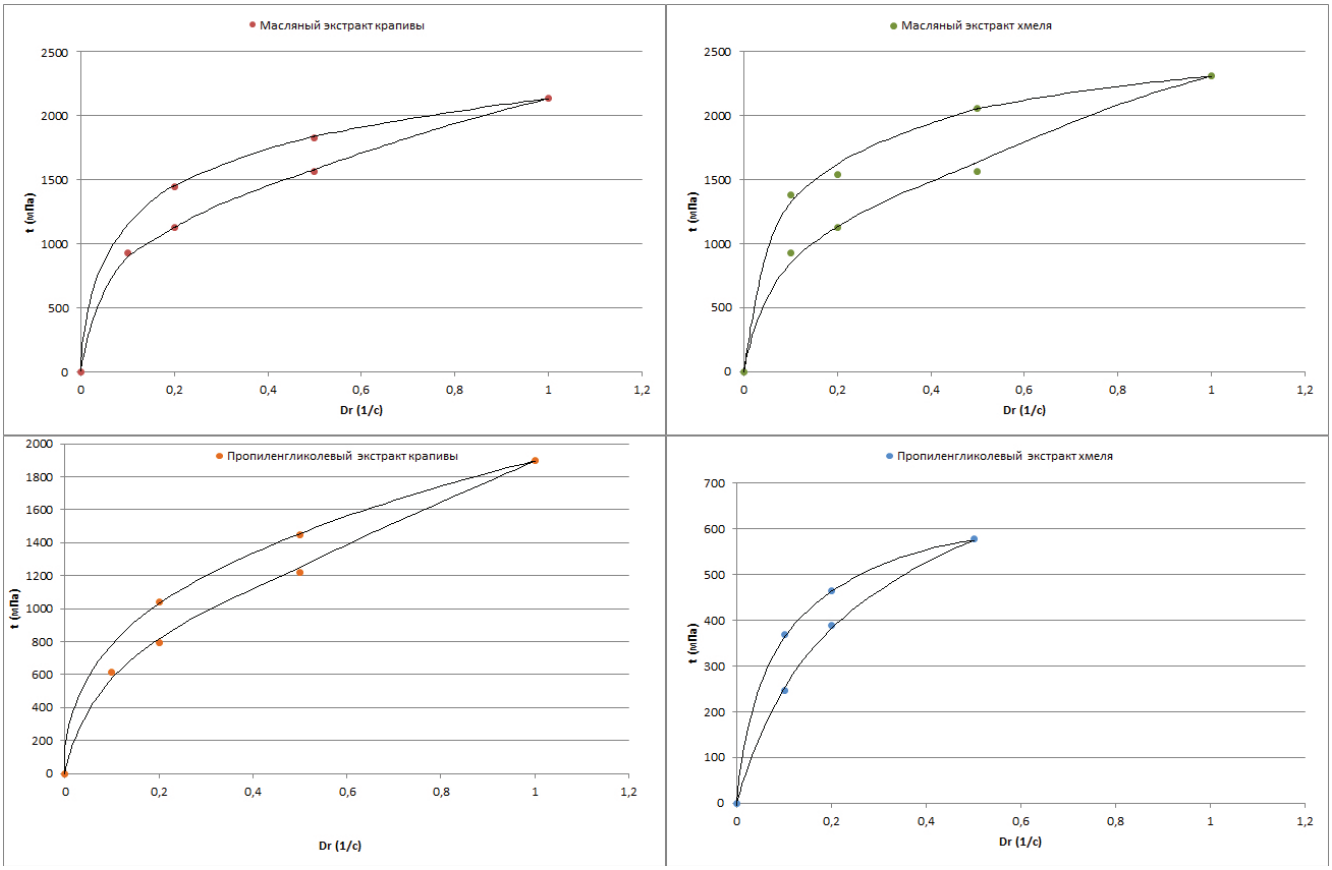



**Рис. 1.** Зависимость напряжения сдвига (t) от скорости сдвига (Dr) в образцах крема с различными растительными экстрактами

Во всех случаях наблюдается явление гистерезиса. Восходящая кривая представляет процесс разрушения системы под внешним воздействием и её устойчивость к нагрузкам. По нисходящей кривой можно судить о том,

что кремы сохраняют остаточную деформацию после разрушения структуры под влиянием ранее приложенного напряжения. Петли гистерезиса указывают на то, что образцы обладают тиксотропными свойствами [3]. Наличие тиксотропных свойств у кремов характеризует хорошую экструзию и намазываемость [4].

На рисунке 2 показана зависимость динамической вязкости кремов от скорости сдвига.

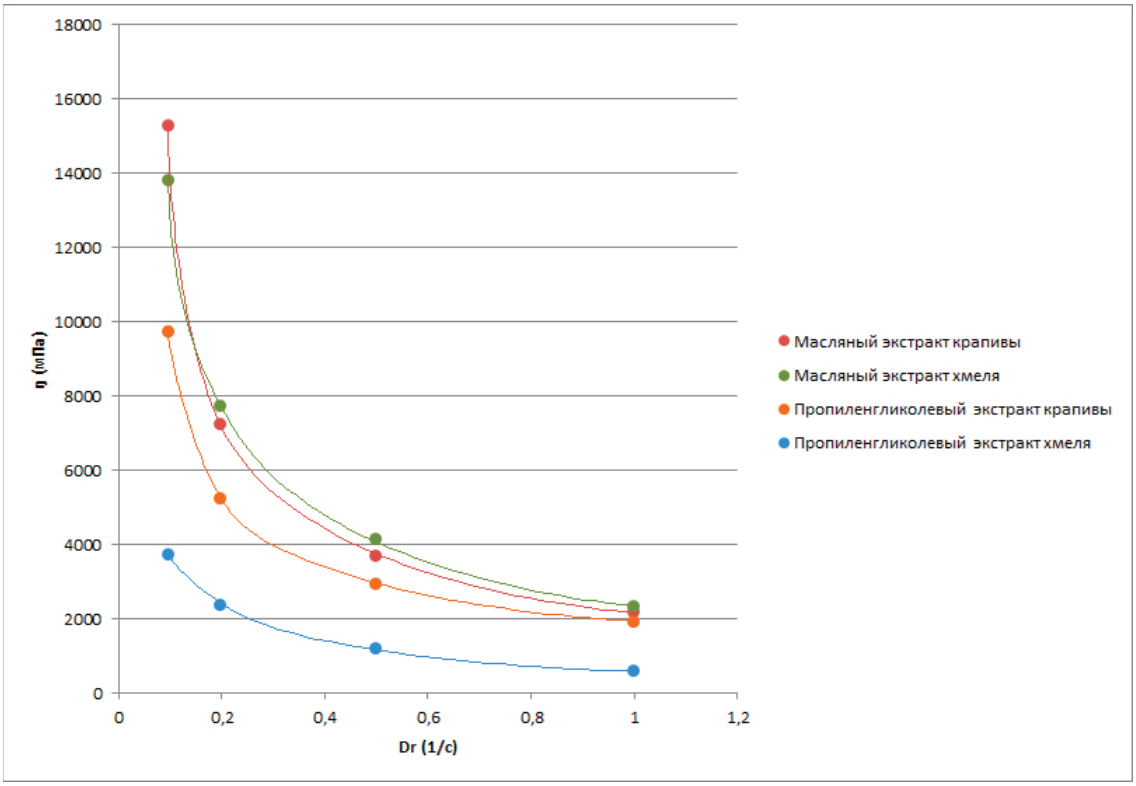



**Рис. 2.** Зависимость вязкости кремов (η) от скорости сдвига (Dr)

Образцы кремов с масляными экстрактами крапивы и хмеля имеют практически идентичную динамическую вязкость в диапазоне скоростей сдвига от 0,1 до 1 $с^{-1}$. Кремовые основы, в состав которых были включены пропиленгликолевые экстракты, имеют более низкую вязкость. При этом наименее вязким оказался образец под номером 4. Его вязкость почти в 4 раза ниже, чем у образцов номер 1 и 2.

## Выводы

1. Все иследованные образцы эмульсионного крема, содержащие экстракты крапивы и хмеля обладают тиксотропными свойствами.
2. Динамическая вязкость кремов с масляными экстрактами крапивы и хмеля в диапазоне скоростей сдвига от 0,1 до 1,0 $с^{-1}$ является почти идентичной.
3. Образцы кремов с пропиленгликолевыми экстрактами обладают меньшей вязкостью, чем образцы с масляными экстрактами.
4. Наименее вязким является крем, содержащий пропиленгликолевый экстракт хмеля.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Основы косметической химии. Функциональные ингредиенты и биологически активные вещества. Том 2 / подред Т.В. Пучковой – М.: ООО «Школа косметических химиков», 2017 – 336 с.
2. Самуйлова, Л. В. Косметическая химия. Ч. 1 : Ингредиенты / Л. В. Самуйлова, Т. В. Пучкова. – М. : Школа косметических химиков, 2005. – 335 с.
3. Рогачев, И.О. Сравнительные исследования структурно-механических характеристик интраназальных мягких форм нимодипина/ И.О. Рогачев, В.В. Гладышев, Б.С. Бурлаков, И.Л. Кечин// Запорожский медицинский журнал. – 2011. – №3 (13). – С. 92-94.

4. Ковалев, В.В. Изучение реологических свойств мази с сухим экстрактом тополя китайского/ В.В. Ковалев, Т.Г. Ярных, В.Н. Ковалев// Вестник фармации. – 2016. – №1 (71). – С. 15-20.

**SUMMARY**

***URTICA DIOICA AND HUMULUS LUPULUS EXTRACTS' INFLUENCE ON RHEOLOGICAL PROPERTIES OF EMULSION CREAM***

**Drozdov M.A., MSc 2тв year**
**St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Nettle and hop oil and propylene glycol extracts' influence on rheological properties of emulsion cream was studied. All samples has shown thixotropic properties. Cream bases with propylene glycol extracts were less viscous than creams with oil extracts.

***Key words:*** cream, nettle, Urtica Dioica, hop, Humulus Lupulus, hop, extract, reology, viscosity.

**REFERENCES**

1. Bases of cosmetic chemistry. Functional ingredients and biologically active substances. Volume 2 / ed. by T.V. Puchkova – M.: Ltd «School of cosmetic chemists», 2017. – 336 p.

2. Samuylova L.V. Cosmetic chemistry. P. 1 : Ingredients / L. V. Samuylova, T. V. Puchkova. – M. : School of cosmetic chemists, 2005. – 335 p.

3. Rogachev, I.O. Comparative study of structural-mechanical characteristics of intranasal soft forms of / I.O. Rogachev, V.V. Gladishev, B.S. Burlakov, I.L. Kechin// Zaporozhskiy medical journal. – 2011. – №3 (13). – P. 92-94.

4. Kovalev, V.V. Studying of rheological properties of oinment with dry extract of Chinese poplar/ V.V. Kovalev, T.G. Yarnih, V.N. Kovalev// Herald of pharmacy. – 2016. – №1 (71). – P. 15-20.

## ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССА ПОЛИЭКСТРАКЦИИ СБОРА «ЗВЕРОБОЙ-РОМАШКА-КАЛЕНДУЛА» РЯДОМ РАСТВОРИТЕЛЕЙ С ВОЗРАСТАЮЩЕЙ ПОЛЯРНОСТЬЮ

**Дурягина Е.Н., магистр. 1 года обучения**
Руководитель: **Вайнштейн В.А.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** eduryagina@bk.ru

В настоящее время в косметических целях широко применяется растительное сырьё. Лекарственные растения – эффективное средство лечения и профилактики многих заболеваний, поэтому перспективным остается изучение и поиск новых лекарственных и косметических форм на их основе.

***Ключевые слова:*** *акне, зверобой, ромашка, календула, спектрофотометрия, хроматография.*

В качестве лекарственного растительного сырья для профилактики и лечения угревой болезни нами выбраны зверобой, ромашка и календула. Рассмотрим свойства каждого компонента в отдельности.

1. Трава зверобоя продырявленного содержит фотоактивные конденсированные антраценовые производные гиперицин и псевдогиперицин, флавоноиды: рутин, гиперозид и другие БАВ [1]. Экстракт зверобоя обладает противовирусным и противогрибковым действиями, ускоряет заживление ран и ожогов [2].

2. Цветы ромашки аптечной содержат биологически активные терпеноиды, в том числе хамазулен, бисаболол, которые ускоряют регенерацию тканей, оказывают противовоспалительное и противоаллергическое действие [3].

3. В состав календулы входят каротиноиды, тритерпеноиды, флавоноиды и кумарины. Календулу в лечебных целях применяют, как антисептическое, противовоспалительное, ранозаживляющее средство [3].

БАВ этих растений характеризуются различными экстрактивными свойствами. Для расширения спектра извлекаемых БАВ из сбора целесообразно применить последовательную экстракцию рядом растворителей с возрастающей полярностью.

## Экспериментальная часть

**Таблица 1**

**СЫРЬЕ, РЕАКТИВЫ**

| Сырье/реактивы | НД | Производитель |
|---|---|---|
| Зверобоя трава | ФС.2.5.0015.15 | ФармаЦвет® АО «Красногорсклексредства» 143444, Россия, Московская обл, г. Красногорск, мкр. Опалиха, ул. Мира, д. 25. |
| Ромашки аптечной цветки | ФС.2.5.0037.15 | |
| Ноготков лекарственных цветки | ФС.2.5.0030.15 | |
| Спирт этиловый 95%, 96% | ФС.2.1.0036.15 | - |

План исследования предполагает экстрагирование каждого вида сырья в отдельности и сбора в соотношении 1:1:1.

Экстрагирование проводили в режиме вакуумного кипения в стеклянном флаконе вместимостью 0,25 л с герметично закрывающейся резиновой пробкой с отводом к вакуум-насосу.

Методика: Загружали во флакон 30 г сырья, приливали экстрагент, нагревали на водяной бане и вакуумировали до начала кипения экстрагента. Каждые 10 минут встряхиванием перемешивали экстрагируемую массу и периодически подключали вакуум, поддерживая режим равномерного кипения. Кипение обеспечивает эффективное перемешивание и обработку массы сырья паро-жидкостной смесью экстрагента при пониженной температуре (50-60$^0$С), что приводит к наиболее полному извлечению и сохранности экстрактивных веществ. На следующий день экстракт после первой мацерации сливали через капроновое сито № 95. Во флакон к влажному шроту добавляли следующую порцию экстрагента. Таким же образом провели вторую и третью мацерации. Полученные извлечения анализировали методами тонкослойной хроматографии (ТСХ) и УФ спектроскопии (УФС).

**Таблица 2**

**ЗАГРУЗКИ И ВЫХОДЫ ИЗВЛЕЧЕНИЙ В ПРОЦЕССЕ ЭКСТРАКЦИИ**

| Загружено | Экстракты | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Сбор (ЗРК) | З | Р | К |
| **1 мацерация** | | | | |
| Зверобоя трава (З), г | 10 | 10 | - | - |
| Ромашки цветки (Р), г | 10 | - | 10 | - |
| Календулы цветки (К), г | 10 | - | - | 10 |
| Спирт 70% (м/об), мл | 150 | 50 | 50 | 50 |
| **Получено** Экстракт 1, мл | 55 | 25 | 0,5 | 10 |
| **2 мацерация** | | | | |
| Влажный шрот после 1-й мацерации | | | | |
| Спирт 40% (м/об), мл | 100 | 30 | 30 | 30 |
| Фактическая концентрация спирта в экстрагенте (с учетом разбавления остатком предыдущего экстрагента в шроте) | 54,6 | 53,6 | 58,7 | 57,1 |
| **Получено** Экстракт 2, мл | 90 | 20 | 40 | 20 |

| Загружено | Экстракты | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Сбор (ЗРК) | З | Р | К |
| **3 мацерация** | | | | |
| Влажный шрот после 2-й мацерации | | | | |
| Спирт 40% (м/об), мл | 80 | 30 | 30 | 30 |
| Фактическая концентрация спирта в экстрагенте | 48,3 | 47,3 | 50,6 | 50,7 |
| **Получено**<br>Экстракт **3**, мл | 70 | 20 | - | 25 |

**Определение массы сухого остатка (содержания суммы экстрактивных веществ)**

Методика: На аналитических весах взвешивали массу стаканчика ($m_0$), приливали по 2 мл экстракта и снова взвешивали ($m_1$). В сушильном шкафу жидкий экстракт высушивали до постоянной массы ($m_2$). Рассчитывали сухой остаток отношением массы сухого экстракта к массе жидкого экстракта ($m_2/(m_1)$. Выражали сухой остаток в процентах.

**Таблица 3**

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ МАССЫ СУХОГО ОСТАТКА**

| Экстракт | ЗРК-1 | ЗРК-2 | ЗРК-3 | З-1 | Р-1 | К-1 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Внешний вид, Органолептика** | зеленовато-коричневый цвет, запах сильный, ароматный | | | зеленовато-коричневый цвет, запах слабый, своеобразный | желтовато-коричневый цвет, запах сильный, ароматный | оранжево-коричневый цвет, запах слабый |
| **Сухой остаток, %** | 4,650 ±0,008 | 3,30 ±0,026 | 2,15 ±0,012 | 2,31±0,044 | 3,76±0,008 | 6,79±0,006 |

**УФ спектроскопия экстрактов**

Методика: 0,5 мл экстракта и 9,5 мл 95% спирта вносили во флакон. Разводили раствор в 10 раз (кратность 200). Раствор сравнения – 95% спирт.

На спектрофотометре СФ-2000 регистрировали УФ-vis спектры в диапазоне 250-450 нм.

На рисунке 1 представлены спектры экстрактов сбора после первой (ЗРК-1), второй (ЗРК-2) и третьей (ЗРК-3) мацераций; спектры экстрактов зверобоя (З-1), ромашки (Р-1) и календулы (К-1). Максимумы поглощения ЗРК при длине волны 314 нм и оптической плотности 0,919 и 0,522; Р-1 (320 нм, 1,44) и К-1(330 нм, 1,29) свидетельствуют о присутствии флавоноидов в экстракте.

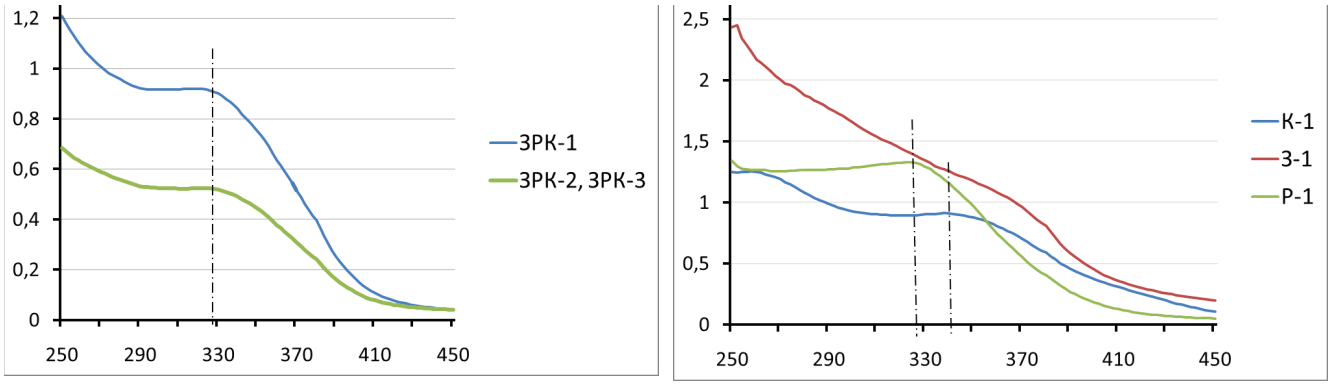



**Рис. 1.** Спектры экстрактов ЗРК (слева), экстрактов 3-1, Р-1 и К-1 (справа)

На спектрах видно, что вещества из отдельных видов сырья присутствуют в полиэкстракте сбора.

**Тонкослойная хроматография экстрактов**

Методика: Путем предварительных исследований выбрали систему растворителей хлороформ-бутанол-уксусная кислота-вода (ХБУВ) в соотношении 1:4:0,5:0,5. На хроматографическую пластинку Sorbfil с алюминиевой подложкой наносили микрошприцом по 1-5 мкл экстракта и помещали в хроматографическую камеру. Далее просматривали пластинки в УФ свете с длиной волны 254 и 365 нм. Дополнительно проявление хроматограмм проводили с помощью спиртовых растворов 5% $AlCl_3$, 5% $FeCl_3$, 30% $H_2SO_4$ при температуре 70-80˚С.

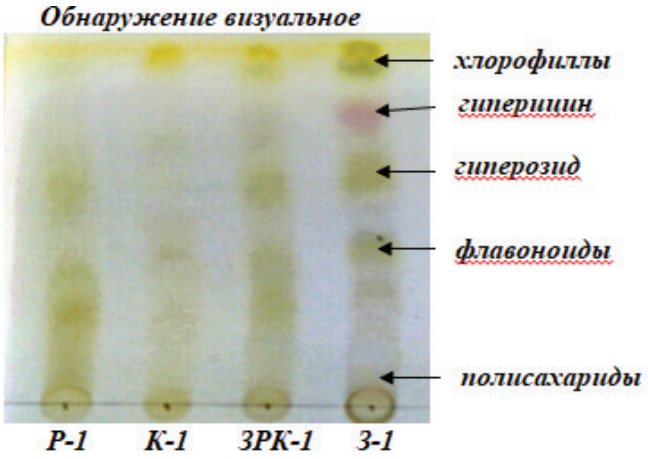



**Рис. 2.** ТСХ извлечений сбора ЗРК и отдельных экстрактов

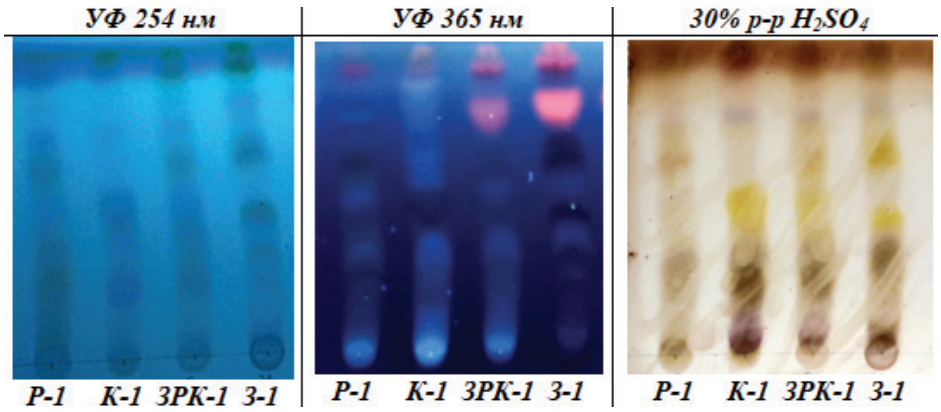



**Рис. 3.** Обнаружение хроматограмм в УФ свете, 30% растворе $H_2SO_4$

На хроматографической пластинке в экстракте зверобоя и сбора явно видно присутствие гиперицина и гиперозида. Помимо этого во всех экстрактах присутствуют другие флавоноиды, полисахариды и хлорофиллы. Наибольшее количество БАВ в сборе дает экстракт зверобоя.

**Выводы**

Широкий спектр извлекаемых БАВ из сбора обосновывает целесообразность включения полиэкстракта ЗРК в состав противоугревых лечебно-косметических средств.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Hypericum perforatum. Monograph// Alternative Medicine Review. – 2004. – Vol. 9. – P. 318-325.

2. Chatterjee SS; Nöldner M; Koch E; Erdelmeier C. Pharmacopsychiatry. – 1998. – P. 7-15.

3. Лечебные свойства ромашки. Лечебные свойства календулы. – Режим доступа: https://www.silazdorovya.ru (дата обращения 15.12.2017)

**SUMMARY**

***STUDYING THE PROCESS OF COLLECTION POLYEXTRACTION "SAINT-JOHN'S-CHAMOMILE-CALENDULA" BY NEAR SOLVENTS WITH RISING POLARITY***

**Duryagina E.N., undergraduate 1 year of study**
**St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

At present, vegetable raw materials are widely used for cosmetic purposes. Medicinal plants are an effective means of treatment and prevention of many diseases, so it is promising to study and search for new medicinal and cosmetic forms based on them.

***Key words:*** acne, St. John's wort, chamomile, calendula, spectrophotometry, chromatography.

**REFERENCES**

1. Hypericum perforatum. Monograph // Alternative Medicine Review. – 2004. – Vol. 9. P. 318-325.
2. Chatterjee SS; Nöldner M; Koch E; Erdelmeier C. Pharmacopsychiatry. – 1998. – P. 7-15.
3. The healing properties of chamomile. Therapeutic properties of calendula. – Access mode: https://www.silazdorovya.ru (circulation date 15.12.2017).

## РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТОВ ГЕРАНИ ЛУГОВОЙ ТРАВЫ И ОЛЬХИ СОПЛОДИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЛОСТИ РТА

**Евстигнеева К.С., студ. 4 курса**
Руководитель: **Буракова М.А.**, канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** ksenofonteli@gmail.com

Разработана технология фитоэкстрактов герани луговой травы и ольхи соплодий. Предложен состав и технология зубной пасты на основе полученных фитоэкстрактов, разработаны методы стандартизации готового продукта.

***Ключевые слова***: *стоматологическое средство, гелевая зубная паста, пародонт, экстракт герани травы, ольхи соплодия.*

Воспалительные заболевания полости рта представляют одну из наиболее актуальных проблем стоматологии, имеющей высокую социальную значимость. Причинами развития заболеваний являются: вредные воздействия окружающей среды, нарушение микрофлоры ротовой полости, несбалансированное питание, наследственная предрасположенность, сопутствующие заболевания и др.

В последнее время популярность приобретают средства гигиены полости рта на основе растительных компонентов, способные как снимать первые симптомы заболеваний (кровоточивость, повышенная чувствительность десен), так и воздействовать на причину их возникновения. Профилактика и лечение заболеваний слизистой оболочки рта проводится, в основном, с использованием лекарственных растений, обладающих противовоспалительным, вяжущим и ранозаживляющим действиями [2].

### Экспериментальная часть

Целью данной работы является разработка состава и технологии гелевой стоматологической зубной пасты, содержащей растительные экстракты.В качестве объектов исследования были выбрано лекарственное растительное сырье (ЛРС): ольхи соплодия, герань луговая трава.

Выбор источников ЛРС проводили на основании литературных данных о спектре фармакологического действия БАВ входящих в это ЛРС и подобраны таким образом, чтобы усилить и дополнить специфическое действие друг друга. Терапевтический эффект от использования ЛРС определяется содержанием в них БАВ, количество которых напрямую зависит от способа их получения.

По литературным данным герань луговая содержат фенольные и терпеновые соединения, углеводы (глюкоза, сахароза, крахмал), органические кислоты кверцетин и кемпферол [1].

Герань луговая обладает противовоспалительным действием. Для водных и спиртовых извлечений из надземных и подземных органов герани луговой выявлена активность в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в т.ч. спорообразующих. Установлены антибактериальные свойства спирто-водных экстрактов из надземной части герани луговой в отношении *Bacilluscereus, Escherichiacoli, Pseudomonasaeruginosa* и *Staphylococcusaureus* [1].

Ольхи соплодия благодаря наличию в них дубильных веществ обладают выраженными вяжущими и дезинфицирующими свойствами. Соплодие ольхи содержит дубильные вещества, в состав которых входят танин (около 2,5%) и галловая кислота (до 4%) [2].

Был проведен товароведческий анализ выбранного сырья по показателям: фракционный состав, влажность, общая зола, экстрактивные вещества. Было выявлено соответствие сырья требованиям Государственной Фармакопеи XIII издания.

Экстракт герани луговой получали методом перколяции. Устанавливали оптимальные параметры процесса экстрагирования (соотношение сырье:экстрагент, скорость и время проведения процесса). Выход флавоноидов составлял 61±0,5 % от содержания в исходном сырье, дубильных веществ – 50± 0,3%.

Сухие экстракт ольхи соплодия получали методом трехкратной мацерации в горячей воде при перемешивании (скорость вращения мешалки – 400 об/мин). Соотношение сырье экстрагент для первой экстракции 1:10, второй 1:5, третьей 1:5. Время первой экстракции 1 час, второй 30 мин., третьей 15 мин. Стандартизацию проводили по содержанию дубильных веществ. Установлено, что выход дубильных веществ составлял 68± 0,5 % от содержания в исходном сырье.

Гелевая зубная паста позволяет придать зубной пасте прозрачность, приятный внешний вид, некоторые фармакологические свойства гелей. Гелевые пасты практичны и удобны в применении, что дает им преимущество среди номенклатуры стоматологических средств.

Важным в этой работе было получение устойчивой структуры гелевой зубной пасты и её оптимальных реологических свойств опытным путем при различных сочетаниях компонентов.

В качестве основы гелевой зубной пасты использовали натрий карбоксиметилцелллозу (Na-КМЦ). К достоинствам этого компонента следует отнести высокую вязкость гелей при низких концентрациях полимера, термическую стабильность и химическую стойкость при хранении, легкость контроля вязкостных свойств получаемых гелей, стабильность, не требует нейтрализации.

Абразивным компонентом в состав зубных паст были введены оксиды кремния Sorbosil 33, 39 с различным средним размером частиц. Применение диоксида кремния в гигиене полости рта позволяет создавать продукты со свойствами, присущими современным зубным пастам, а именно, контролируемая абразивность, высокая очищающая способность и безопасность.

В качестве увлажнителей использовали смесь глицерина, сорбитола в различных соотношениях. Эта комбинация компонентов способствует сохранению влаги в пасте при длительном хранении, повышает температуру ее замерзания и увеличивает объем образующейся пены, а также, улучшает и вкусовые свойства пасты.

Для придания приятного вкуса зубной пасты, в нее вводили корригент вкуса – подсластитель Сламикс. Рекомендуемая концентрация – 0,3%.Также в состав пасты включен ментол, который не только обеспечивает приятный запах, но и обладает дополнительным охлаждающим и легким анестезирующим действием.

В качестве пенящегося агента была использована комбинация анионного и амфотерного ПАВ – натрия лаурилсульфат и кокоамидопропилбетаина. Эта комбинацию позволила снизить раздражающее действие натрия лаурилсульфата при сохранении требуемых характеристик.

Для изучения влияния компонентов на реологические свойства геля на основе Na-КМЦ снимали полную реограмму течения готовой зубной пасты. Исследование проводили с использованием программируемого вискозиметра RVDV-IIPro компании Brookfield (США).

Стандартизацию готовой лечебно-профилактической зубной пасты с антимикробным действием на основе фитоэкстрактов проводилив соответствии с НД [3, 4].Установлено, что все параметры и характеристики соответствуют нормативной документации. Готовым продуктом является однородная, коллоидно стабильная тягучая масса коричневого цвета с блестящей глянцевой поверхностью, запахом растительных фитоэкстрактов и ментола, сохраняющая форму на поверхности щетки и не проникающая внутрь щетины.

**Выводы**

На основании проведенных исследований разработана технология фитоэкстрактов герани луговой травы и ольхи соплодий. Предложен состав и технология зубной пасты на основе полученных фитоэкстрактов, разработаны методы стандартизации готового продукта.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Jae-Uoong Shim, Phil-Sun Oh, Kye-Taek Lim. Anti-inflammatory activity of ethanol extract from Geranium sibiricum Linne // J. Ethonopharmacol. 2009. Vol. 126, N 1. P. 90-95.

2. Фармакогнозия [Электронный ресурс]: учебник / И.А.Самылина, Г.П. Яковлев – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – http://www.studmedlib.ru/ book/ISBN9785970426012.html.

3. Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 009/2011 «О безопасности парфюмерно-косметической продукции». Введ. 2011-09-23. – 258 с.

4. ГОСТ 7983-99 Зубные пасты.Общие технические условия.Введ 2001-01-01. – М.: Изд-во стандартов, 1999. – 31 с.

**SUMMARY**

***DEVELOPMENTOF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF DENTAL PRODUCTTHAT AS THE BASIS INCLUDES EXTRACT OF THE GERANIUM MEADOW GRASS AND ALDER STEMS FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF DISEASES OF THE ORAL CAVITY***

**Evstigneeva.K.S., 4th year student**
**St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The technology of phytoextracts of geranium meadow grass and alder of empathy was developed. Were introduced the composition and technology of toothpaste based on the obtained phytoextracts, were developed methods of standardization of the final product.

***Key words:*** dental remedy, gel toothpaste,parodontium, geranium grass, alder stems.

**REFERENCES**

1. Jae-Uoong Shim, Phil-Sun Oh, Kye-Taek Lim. Anti-inflammatory activity of ethanol extract from Geranium sibiricum Linne // J. Ethonopharmacol. 2009. Vol. 126, N 1. P. 90-95.

2. Pharmacognosy/ I.A. Samulina, G.P. Yakovlev [electronic resourse]: – M.:GEOTAR-Media, 2013. – http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970426012.html

3. TechnicalRegulation of CustomsUnionTRTS 009/2011 «On the safety of perfumery and cosmetic products». From 2011-09-23 – 258 p.

4. Standard7983-99 Toothpastes.General specificationsFrom 2001-01-01 – M.: Publishing house of standards, 1999. – 31 p.

# РАЗРАБОТКА СОСТАВА ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ БИОМАССЫ ПОЛИСЦИАСА ПЯТИЛИСТНОГО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ НАРУШЕНИЙ ЖИРОВОГО ОБМЕНА

**Егорова А.Р., магистр. 2 года**
Руководитель: **Буракова М.А.,** к. фарм. н. доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** angelinae1994@inbox.ru

Разработана методика получения рецептур крема и увлажняющего геля с использованием водного экстракта биомассы полисциаса пятилистного.

***Ключевые слова:*** биомасса полисциаса пятилистного, антицеллюлитный крем, обратная эмульсия, увлажняющий гель.

Появление бугристости на определённых участках тела чаще всего называют целлюлитом. Ошибочно целлюлит трактуют как нарушение метаболизма жировой ткани. На самом деле, целлюлит – это естественное состояние подкожно-жировой клетчатки, отражающее различия в протекающих биохимических процессах, в строении жировой и соединительной тканей в области бёдер и ягодиц у представителей женского пола.

Целлюлит связан с особенностью строения гиподермы и соединительной ткани, которое характеризуется расположением соединительных перегородок перпендикулярно поверхности кожи. Неясно, действительно ли целлюлит является признаком старения, но известно, что соблюдение диеты и ведение здорового образа жизни вместе с использованием необходимых средств для профилактики целлюлита может принести несомненную пользу и улучшить внешний вид кожи [1].

Самый распространенный вид косметической продукции для получения антицеллюлитных средств это эмульсии [2].

Для приготовления антицеллюлитных средств чаще всего используют обратные эмульсии [3].

## Экспериментальная часть

Цель данной работы является разработка состава и технологии эмульсионного крема и увлажняющего геля.

Растительные масла широко используются в косметических средствах, благодаря высокому содержанию в их составе витаминов A, D, E, F, фосфолипидов, токоферолов, аминокислот, восков, микро- и макроэлементов. Масляные компоненты способствуют восстановлению липидного баланса, обеспечивают уход и защиту кожи [4].

В состав пчелиного воска входят: 72% натуральных восков (натуральных эфиров), 14% свободных высокомолекулярных жирных кислот, свободных жирных спиртов. Пчелиный воск стабилизирует механические характеристики эмульсии и тиксотропные свойства. Он также способствует образованию воскообразной пленки на поверхности кожи, предотвращающей обезвоживание [5].

Экстракт биомассы содержит комплекс гликопептидов, который проявляет антиоксидантные свойства.

Разработанные рецептуры эмульсионного крема и геля приведены в таблице 1, 2.

**Таблица 1**

**РЕЦЕПТУРЫ ЭМУЛЬСИОННОГО КРЕМА**

| Ингредиент | Содержание, масс % | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Масляная фаза | | | | | | | |
| масло жожоба | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| масло авокадо | 5 | 5 | 5 | 7,5 | 0 | 11 | 11 |
| масло Ши | 5 | 5 | 5 | 7,5 | 20 | 11 | 11 |

| Ингредиент | Содержание, масс % | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Эмульгаторы | | | | | | | |
| ланолин | 10 | 10 | 9 | 9 | 7 | 8 | 8 |
| цетеариловый спирт | 7 | 10 | 8 | 6 | 5 | 6,5 | 6,5 |
| МГД | 1 | 3,6 | 1,5 | 3 | 1,7 | 2,4 | 2,4 |
| воск | 3 | 2,5 | 1 | 1,8 | 2,6 | 2 | 1,7 |
| ОС-20 | 2 | 3,6 | 1,5 | 3,2 | 1,7 | 3 | 4 |
| лецетин | 0 | 0 | 0,2 | 1 | 2 | 0,2 | 0,2 |
| изопропилмиристат | 0 | 0 | 0 | 0,1 | 0,2 | 0,2 | 0,2 |
| Водная фаза | | | | | | | |
| экстракт биомассы | 5 | 5 | 5 | 50 | 5 | 5 | 5 |
| мед | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 6 | 5 |
| консервант | q.s. | q.s. | q.s. | q.s. | q.s. | q.s. | q.s. |
| отдушка | q.s. | q.s. | q.s. | q.s. | q.s. | q.s. | q.s. |
| вода очищенная | до100 | до100 | до100 | до100 | до100 | до100 | до100 |

Полученные образцы обратной эмульсии оценивали по следующим показателям: однородность, дисперсность, коллоидная и термическая стабильность, субъективные ощущения (внешний вид, впитываемость, ощущения после нанесения). На основании проведенных исследований установлено, что образцы 3,6,7 имели однородный состав, равномерное распределение частиц в дисперсионной среде, а также коллоидную и термическую стабильность.

**Таблица 2**

**РЕЦЕПТУРА УВЛАЖНЯЮЩЕГО ГЕЛЯ**

| Ингредиент | Содержание, масс % | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| гиалуроновая кислота | 0,2 | 0,5 | 1 | 0,8 | 0,4 | 0,1 |
| мочевина | 1 | 3 | 5 | 3,5 | 2,5 | 2 |
| масло жожоба | 1 | 5 | 2 | 3 | 2,5 | 2 |
| экстракт биомассы | 3 | 5 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Камедь гуаровая | 3 | 2 | 2,5 | 1 | 1 | 1 |
| отдушка | q.s. | q.s. | q.s. | q.s. | q.s. | q.s. |
| консервант | q.s. | q.s. | q.s. | q.s. | q.s. | q.s. |
| вода очищенная | до 100 | до 100 | до 100 | до 100 | до 100 | до 100 |

Полученные образцы увлажняющего геля оценивали по вышеперечисленным показателям. Определено, что образцы 1,23 расслоились при определении коллоидной и термической стабильности, кроме того они имели плотную структуру и неоднородный состав. Образцы 4,5,6 обладали однородным составом, равномерным распределением частиц в геле, а также коллоидной и термической стабильностью. Образец 4 легко распределялся по коже и быстро впитывался.

**Выводы**

На основании проведенных исследований разработан состав и технология эмульсионного крема и увлажняющего геля.

**ЛИТЕРАТУРА**

1.Каллахэн Т. Является ли целлюлит признаком старения / Т. Каллахэн, К.-П. Вильгельм // Косметика и медицина. – 2006. – №19. – С. 33.

2. Кочергин Н.Г Современный взгляд на проблему выбора лекарственной формы средств наружной терапии / Н.Г. Кочергин, Д.Д. Петрунин // Дерматология.-2012. – №4. – С. 60.

3. Katz M. Design of topical drug products.: Pharmaceutics // Drug Design / Ed. by E.J. Ariens. – NewYork: AcademicPress, 1973. – P. 93-148.

4. Саутина Н.В. Исследование растекаемости некоторых косметических масел / Н.В. Саутина, Б.С. Мельников, Ю.Г. Галяметдинов // Вестник Казанского технологического университета. – 2014. – С. 170.

**SUMMARY**

***THE DEVELOPMENT OF THE COMPOSITIONS OF THERAPEUTIC AND COSMETIC PRODUCTS BASED ON BIOMASS P. QUINQUEFOLIUS L. FOR THE TREATMANT AND PREVENTION OF FAT METABOLISM DISORDERS***

**Egorova A.R., 2th years master**
**St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

A procedure for preparation of compositions was developed for invert emulsion and moisturizing gel, using the traditional components and an aqueous extract of biomass P. Quinquefolius L.

***Key words:*** biomass *P. Quinquefolius* L., anticellulite cream, invert emulsion, moisturizing gel.

**REFERENCES**

1. Callahan T. Is cellulite a sign of aging / T. Callahan, K.-P. Wilhelm // Cosmetics and medicine. – 2006. – № 19. – P. 33.

2. Kochergin NG Modern view on the problem of the choice of the medicinal form of external therapy / NG. Kochergin, D.D. Petrunin // Dermatology. – 2012. – №4. – With. 60.

3. Katz M. Design of topical drug products.: Pharmaceutics // Drug Design / Ed. by E.J. Ariens. – NewYork: AcademicPress, 1973. – P. 93-148.

4. Sautina N.V. Investigation of the spreadability of some cosmetic oils / N.V. Sautina, B.S. Melnikov, Yu.G. Galyametdinov // Bulletin of the Kazan Technological University.-2014. – P. 170.

## ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ В СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАЦИИ

**Заблоцкая А.О., студ. 4 курса**
Руководитель: **Смехова И.Е.,** докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail:*** campanula.aucheri.a@gmail.com

Представленная работа посвящена вопросу актуальности экстемпоральной рецептуры в аптечной сети. Приводятся доводы необходимости возрождения производственной деятельности аптек. Рассматриваются основные проблемы изготовления экстемпоральных лекарственных форм в аптеках России.

***Ключевые слова:*** *экстемпоральная рецептура, аптеки, нормативная документация.*

Несмотря на то, что лекарственные средства (ЛС) изготавливали с древних времён, наибольшее значение экстемпоральная рецептура приобрела в Средние века. В настоящее же время отношение к ней разное. В некоторых странах (Израиль, Португалия) экстемпоральная рецептура запрещена, в других (США, Германия, Франция, Польша, Норвегия), – наоборот, широко распространена [1].

Промышленные предприятия производят большой ассортимент лекарственных препаратов (ЛП) от разнообразных заболеваний, позволяющий врачам подобрать для пациента необходимый готовый препарат, поэтому к настоящему времени экстемпоральная рецептура в нашей стране значительно сократилась. Кроме того, нерентабельность производственной функции (из-за малого объема) привела к резкому сокращению числа аптек с рецептурно-производственными отделами. В последние годы в Российской Федерации **экстемпоральное изготовление** вновь начинает набирать популярность [2, 3]. Этому способствуют потребность некоторых групп пациентов в разнообразных лекарственных формах (ЛФ) и специальной дозировке, начиная от детских и дерматологических ЛФ до ЛС, применяемых при онкологических заболеваниях [1, 4].

Основным аргументом в пользу изготовления ЛФ в аптеках является не только возможность определять оптимальную дозировку, физиологические характеристики организма конкретного пациента, но и учитывать особенности протекания у него конкретного заболевания [4, 5]. Изготовление ЛП остаётся актуальным и для больничных и госпитальных аптек, поскольку предлагаемый фармацевтической промышленностью ассортимент ЛС не всегда в полной мере удовлетворяет потребности пациентов [6].

Уровень подготовки и ответственности работников аптек очень высок, они находятся в постоянном контакте, как с врачами, так и с их пациентами. Поэтому ЛП, изготовленные фармацевтом в аптеке с учётом индивидуальных особенностей больного, более эффективны, чем препараты заводского производства, предназначенные для среднестатистического человека. Это обусловлено тем, что врач, выписывая рецепт данному больному, учитывает имеющиеся у него противопоказания к употреблению готовых препаратов, такие как наличие аллергии, непереносимость некоторых вспомогательных веществ, проблемы с сердцем, печенью и другие [1]. В пользу экстемпорального изготовления говорит и тот факт, что некоторые из ЛП невозможно заменить заводскими из-за того, что ряд ЛФ имеет небольшой срок годности, а некоторые должны использоваться только свежеприготовленными [2, 4].

Среди существующих проблем аптечного изготовления можно отметить и проведение контроля качества экстемпоральных препаратов, приобретение качественных субстанций, замена устаревшего оборудования, а также недостаток современной нормативной документации на изготовление и отпуск таких ЛС.

В настоящее время в разных государствах мира изготовление и отпуск препаратов регламентирует различная документация. Так, в Белоруссии действуют отдельные фармакопейные статьи (ОФС), например, «Экспресс-анализ экстемпоральных ЛС» [7], в Государственной фармакопее (ГФ) Украины целый раздел посвящён экстемпоральной рецептуре [8]. Он включает ряд статей: «Экстемпоральные нестерильные ЛС», «Сроки и условия хранения экстемпоральных нестерильных ЛС», «Порошки экстемпоральные» и т.п.; актуален и Приказ «Экстемпоральные ЛС» [9]. Однако в Российской Федерации в ГФ отсутствуют отдельные ОФС на экстемпоральные ЛФ, а технология регламентируется приказом МЗ РФ № 751н от 2015 г. [10] .

Для расширения производственной деятельности аптек, по-видимому, необходимо дальнейшее усовершенствование федерального законодательства в сфере изготовления и отпуска экстемпоральной рецептуры, внесение изменений в ГФ, а также разработка и утверждение единого рецептурного справочника получения экстемпоральных ЛФ из субстанций и таблеток под эгидой Фармакопейного комитета РФ и при участии технологических кафедр ведущих фармацевтических ВУЗов страны [1].

Таким образом, аптечное изготовление ЛС не утратило своей актуальности для качественного обеспечения населения даже невзирая на постоянное расширение ассортимента, и масштабов промышленного производства ЛП. Решение вопроса об изготовлении ЛС в условиях аптеки требует комплексного подхода: учёта возможностей аптечных учреждений, обеспечения надлежащего контроля качества изготовляемых ЛФ, усовершенствования имеющихся прописей экстемпоральной рецептуры.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилов, А.О. Перспективы хорошо забытого старого / А.О. Гаврилов // Фармацевтический вестник. – 2013. – № 15. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://pharmvestnik.ru/publs/lenta/v-rossii/perspektivy-xorosho-zabytogo-starogo.html#.WpV1l2rFKUk

2. *Олейник, Г.А*. Эволюция не обратима, но … / Г.А. Олейник // Московские аптеки. – 2018. – № 1 (296). [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://mosapteki.ru/material?oid=684

3. Деянов, А.Б. Рецептурно-производственный отдел стал рентабельным / А.Б. Деянов // Московские аптеки. – 2018. – № 1 (296). [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://mosapteki.ru/material?oid=684

4. *Олейник, Г.А*. *Аптечное изготовление лекарств*: *проблемы* и п*ерспективы* / Г.А. Олейник, Л.А. Чекрышкина // *Российские аптеки*. *– 2008*. *– № 22*. – С.35-37.

5. Егорова, С.Н. Аптечное изготовление: ЛФ, не имеющих промышленных аналогов / С.Н. Егорова // Новая аптека. –2007. – № 6. – С. 39-42.

6. Сабиржан, Р.Р. Аптечное изготовление лекарственных форм для лечебно-профилактических учреждений: изучение современной номенклатуры / Р.Р. Сабиржан, С.Н. Егорова // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2012. – № 10(129). – Вып. 18(2). – С. 33-36.

7. ГФ Республики Беларусь II. – Т. 1. – С. 1013. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.rceth.by/Documents/3mz9drN75620160812.pdf.

8. ГФ Украины первого издания, дополнения 2. – С. 206 – 230. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.remedium-journal.ru/arhiv /detail. php?ID=15010&num=%B95&sec_id=2211; http://sphu.org/ru/otdel-gfu/gfu-2-0.

9. Экстемпоральные лекарственные средства / Приказ МЗ Украины от 17.10.2012 № 812. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/RE22158.html.

10. Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность. / Приказ Минздрава РФ от 26.10.2015 № 751н.

## SUMMARY

### *EXTEMPORANEOUS DOSAGE FORMS IN MODERN PHARMACY*

**Zablotskaya A.O., 4th year student**
**St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The presented work is devoted to the question of the relevance of the extemporal formulation in the pharmacy network. The arguments are given to the need to revive the production activity of pharmacies. The main problems of manufacturing of extemporal dosage forms in pharmacies of Russia are considered.

***Key words:*** extemporal formulation, pharmacy, normative documents.

## REFERENCES

1. Gavrilov A.O Prospects for the well-forgotten old // Pharmaceutical Herald (Rus). – 2013. – № 15. Available at: https://pharmvestnik.ru/publs/lenta/v-rossii/perspektivy-xorosho-zabytogo-starogo.html#.WpLlDFrFLIU.

2. Oleinik, G.A. Evolution is not reversible, but ... / G.A. Oleynik // Moscow pharmacies. – 2018. – No. 1 (296). Available at: http://mosapteki.ru/material?oid=684

3. Dejanov, A.B. The prescription and production department became profitable / A.B. Dejanov // Moscow pharmacies. – 2018. – No. 1 (296). Available at: http://mosapteki.ru/material?oid=684

4. Oleynik G.A., Chekrishkina L.A. // Pharmacy manufacture of medicines: problems and prospects // Russian pharmacies (Rus). – *2008*. *– № 22*. – P. 35-37.

5. Sabirzhan R.R., Egorova S.N. Pharmaceutical manufacture of dosage forms for medical and preventive institutions: the study of the modern nomenclature // Scientific bulletins. Series Medicine. Pharmacy (Rus). – 2012. – № 10(129). – Вып. 18(2). – P. 33-36.

6. Egorova S.N Pharmacy: medicinal forms that do not have industrial analogues // New pharmacy (Rus). – M., 2007. – № 6. – P. 39-42.

7. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus II (BY). – T. 1. – P. 1013.

8. State Pharmacopoeia of Ukraine first edition (UA), additions 2. – P. 206-230.

9. Order of the Ministry of Health of Ukraine from 17.10.2012 № 812 “Extemporal medicines” (UA) Available at: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/RE22158.html.

10. On approval of the rules for manufacturing and dispensing medicinal products for medical use by pharmacy organizations, individual entrepreneurs licensed for pharmaceutical activities. / Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 26.10.2015 № 751n.

## ВЫБОР ПЛЁНКООБРАЗОВАТЕЛЯ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ДВУХСЛОЙНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПЛЁНКИ

**Иванова М.С., студ. 4 курса**

Руководитель: **Пивоварова Н.С.**, канд. фарм. наук

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** marija.ivanova@pharminnotech.com

В статье представлены результаты разработки состава двухслойных лекарственных пленок. Сделан вывод о влиянии концентрации пленкообразователя на внешний вид. Выбраны показатели для исследования качества пленок.

***Ключевые слова****: лекарственные пленки, пленкообразователь, показатели качества.*

Последнее время в различных областях медицины, таких как кардиология, дерматология, стоматология, гинекология большое внимание уделяется аппликационному методу введения лекарственных веществ. Удобство применения, отсутствие побочного действия на ЖКТ, а также решение проблемы нерегулярного приема медикаментов являются несомненными преимуществами метода [1]. Лекарственная пленка (ЛП) – твердая дозированная аппликационная лекарственная форма, состоящая из пленкообразователя и одного или нескольких действующих веществ [2]. ЛП принадлежит к новому поколению лекарственных форм, в которых используется технология контролируемого высвобождения действующего вещества. Преимущества ЛП несомненны: удобство применения, быстрота поступления лекарственных веществ в кровоток, возможность регулирования скорости высвобождения лекарств. ЛП обеспечивают длительный контакт и постоянство концентрации лекарственного вещества в месте введения. В стоматологической практике использование ЛП с каждым годом становится популярнее, т.к. среди заболеваний полости рта преобладают воспалительные заболевания − гингивит и пародонтит. В связи с этим весьма актуальным является разработка новых лекарственных средств, обеспечивающих эффективную терапию заболеваний пародонта [3].

В статье описана разработка состава двухслойной стоматологической ЛП анестезирующего и противовоспалительного действия.

### Экспериментальная часть

Исследование номенклатуры имеющихся на фармрынке препаратов, а также опубликованных результатов разрабатываемых плёнок позволило определить основные плёнкообразователи матриц, представленные в таблице 1.

**Таблица 1**

**Плёнкообразователи, используемые в технологии лекарственных плёнок**

| Компонент | Свойства |
|---|---|
| Альгинат натрия | Аморфный порошок, без запаха; медленно растворим в воде с образованием коллоидных растворов; практически нерастворим в 95% спирте, эфире, хлороформе. |
| Метилцеллюлоза МЦ | Водные растворы МЦ обладают высокой сорбционной, эмульгирующей и смачивающей способностью. Применяют 0,5-1% водные растворы МЦ. |

| Компонент | Свойства |
|---|---|
| Натриевая соль карбоксиметил-целлюлозы Na-КМЦ | В концентрациях 0,5-1-2% применяют в качестве пролонгатора действия лекарственных веществ, стабилизатора и формообразователя в ЛП (4-6%). Растворы Na -КМЦ в отличие от растворов МЦ совместимы со многими консервантами. |
| Поливинил-пирролидон ПВП | ПВП растворим в воде, спиртах, глицерине. |
| Поливиниловый спирт ПВС | Искусственный, водорастворимый, термопластичный полимер. Обладает эмульгирующим, адгезионным и пленкообразующим действием. Растворим в воде, спиртах, глицерине. |
| Гидроксипропил-метилцеллюлоза ГПМЦ | Белый или слегка желтоватый порошок, без запаха, без вкуса, нетоксичный. Может быть растворен в холодной воде, формирует прозрачный вязкий раствор. |
| Полиакриламид | Белого цвета, без запаха, растворим в воде, глицерине. |

В качестве пластификатора в составе ЛП целесообразно использовать глицерин. Он гигроскопичен, смешивается во всех соотношениях с водой и этанолом, почти не растворим в эфире, не растворим в жирных маслах.

Хлоргексидина биглюконат входит в состав ЛП как антисептик. Хлоргексидин представляет собой белый кристаллический порошок, хорошо растворимый в воде. Основное показание антисептика – лечение и профилактика заболеваний десен. ЛП с антисептиком часто назначают для профилактики инфицирования после удаления зубов и других стоматологических манипуляций. Обладая выраженным антибактериальным действием, препараты с хлоргексидином эффективно предотвращают образование налета на зубах и зубного камня. В таблице 2 представлены опытные составы поливочного раствора.

**Таблица 2**

**ОПЫТНЫЕ СОСТАВЫ ПОЛИВОЧНОГО РАСТВОРА ЛП**

| Ингредиенты | Номера опытных составов | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Лидокаин, мг | 14,25 | 14,25 | 14,25 | 14,25 | 14,25 |
| Хлоргексидина биглюконат, мл | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 |
| Глицерин, г | 2,3 | 2,3 | 2,3 | 4,5 | 4,5 |
| Альгинат натрия, г | - | - | - | - | 4,0 |
| МЦ, г | - | - | - | 1,5 | - |
| Na-КМЦ, г | 3,5 | - | - | - | - |
| ПВП, г | - | 7,0 | - | - | - |
| ПВС, г | - | - | 7,0 | - | - |
| Вода очищенная, до 100 мл | | | | | |

Пленкообразователь взвешивали на аналитических весах в необходимом количестве и заливали водой очищенной и оставляли для набухания на 30 мин. Смесь перемешивали до получения однородного раствора. В раствор вводили пластификатор – глицерин и действующие вещества. Раствор гомогенизировали и разливали на стеклянные подложки общей площадью 95 см$^2$. Сушили до остаточной влажности 5%. ЛП по внешнему виду представляет собой эластичную пластинку прямоугольной формы (табл. 3).

**Таблица 3**

**РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ОСНОВНЫХ СВОЙСТВ ЛП**

| Номер опытного состава | Внешний вид |
|---|---|
| 1 | прочные, неэластичные, однородные, с разрывами, мутные, без запаха и неравномерной толщины |
| 2 | прочные, неэластичные, однородные, с разрывами прозрачные, без запаха и равномерной толщины. Обладают большой липкостью и плохо отстают от формы |
| 3 | прочные, эластичные, однородные, без разрывов прозрачные, без запаха и неравномерной толщины |
| 4 | прочные, неэластичные, однородные, с разрывами, прозрачные, без запаха и неравномерной толщины |
| 5 | прочные, эластичные, однородные, без разрывов, светло-желтые, без запаха и равномерной толщины |

Таким образом, оптимальная концентрация для производных целлюлозы – 1,5%, для ПВП и ПВС – 5-7 %.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании исследований сделан вывод о влиянии пленкообразователя и его концентрации на внешний вид ЛП. Дальнейшие исследования направлены на оценку качества выбранных составов и выбор состава для изготовления двухслойной ЛП. Рекомендованные показатели качества ЛП [4]: описание, подлинность, количественное определение, посторонние примеси, однородность массы (однородность дозирования), растворение, pH водного раствора, потеря в массе при высушивании, микробиологическая чистота, паропроницаемость, механическая прочность, степень набухания, время высвобождения ДВ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Пивоварова, Н.С. Разработка состава и технологии дентальных плёнок на основе биомассы полисциаса / Сб. матер. VI Всерос. научн. конф. студ. и асп. с междун. участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 25-26 апреля 2016 г. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2016. – С. 492-495.

2. Васильев А.Е., Рудакова И.П., Сомов Д.В., Самылина И.А. Разработка проекта общей фармакопейной статьи «Трансдермальные терапевтические системы» НИИ фармации ММА им. И.М. Сеченова, НТЦ «лекарства и биотехнология».

3. Маринина Т.Ф., Гюльбякова Х.Н. Разработка технологии и анализ двухслойных стоматологических пленок противовоспалительного и анестезирующего действия // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №4. Раздел «Фармацевтические науки».

4. Голованенко А.Л., Смирнова М.М., Алексеева И.В., Блинова О.А. Основные подходы к стандартизации пленок лекарственных // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – №2. Раздел «Фармацевтические науки».

## SUMMARY

### *SELECTION OF THE FILLER FOR THE FORMATION OF A TWO-LAYER DRUG FILM*

**Ivanova M.S., 4th years student**
**St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The article presents the development of the composition of two-layer medicinal films.The conclusion is made about the influence of the concentration of the film former on the appearance of the drug film. Tendencies to further research of experimental compositions of medicinal films on quality indicators are revealed.

***Keywords***: drug film, film former, quality indicators.

## REFERENCES

1. Pivovarova N.S. Development of the composition and technology of dental films based on the polysia biomass / Sat. mater. VI Vseros. scientific. Conf. stud. and asp. with intern. participation “Young Pharmacy – Future Potential”, St. Petersburg, April 25-26, 2016 – St. Petersburg: SPFA Publishing House, 2016. – P. 492-495.

2. Vasiliev A.E., Rudakova I.P., Somov D.V., Samilina I.A. Development of a general pharmacopoeial article « Transdermal therapeutic systems » Research Institute of Pharmacy MMA. I.M. Sechenov, STC “Medicines and biotechnology”.

3. Marinina T.F., Gulbyakova H.N. Development of technology and analysis of two-layer dental films of anti-inflammatory and anesthetic action // Modern problems of science and education. -2014. – №4. Section «Pharmaceutical Sciences».

4. Golovanenko A.L., Smirnova M.M., Alekseeva I.V., Blinova O.A. Basic approaches to the standardization of medicinal films // Modern problems of science and education. – 2012. – №2. Section «Pharmaceutical Sciences».

## ВЫБОР МЕТОДА ЭКСТРАКЦИИ ЦВЕТКОВ ПИЖМЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ ДВУХФАЗНОГО ЭКСТРАГЕНТА

**Илларионова А.В., магистр. 2 года обучения**
Руководитель: **Легостева А.Б.,** канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** anastasiya.illarionova.moi@mail.ru

Показана целесообразность применения метода ультразвуковой экстракции с использованием двухфазного экстрагента для производства спиртового и масляного экстрактов цветков пижмы обыкновенной (Tanacetum vulgare L.).

***Ключевые слова:*** *цветки пижмы, экстракция, двухфазный экстрагент, флавоноиды, цинарозид.*

Как известно, многие фармацевтические компании проводят разработки в области улучшения действующих средств и поиска новых в борьбе с гиноидной липодистрофией (целлюлитом). Одним из направлений исследований является извлечение биологически активных веществ (БАВ), улучшающих микроциркуляцию. Известно, что действующими веществами, способствующими улучшению микроциркуляции, являются: флавоноиды, защищающие капилляры, улучшающие синтез эластина и коллагена, способные модулировать агрегацию тромбоцитов и снижать венозный застой и локальную отечность с улучшением периферического кровообращения и биомеханических свойств кожи. Так же установлено, что эфирные масла стимулируют периферическое лимфо- и кровообращение, укрепляют стенки сосудов, улучшают водно-солевой обмен и метаболизм в клетках кожи [1].

Согласно данным научной литературы в цветках пижмы обыкновенной содержится комплекс флавоноидов: лютеолин, апигенин, акацетин, кверцетин, изорамнетин, цинарозид, эупатилин, яцеидин, тилианин, яцеозидин, скутелларин, космосиин, а так же эфирное масло, в которое входят: β-туйон, α-туйон, камфора, пинен, туйол, п-цимол, борнеол, камфен, лимонен и др. [2]

**Целью работы** является сравнительное исследование методов экстракции цветков пижмы обыкновенной для разработки технологии спиртового и масляного экстрактов.

Для полного извлечения разнообразных БАВ из растительного сырья в последнее время используют экстракцию системой несмешивающихся растворителей – двухфазной системой экстрагентов (ДСЭ), при которой за одну технологическую стадию из лекарственного растительного сырья извлекается комплекс липофильных и гидрофильных БАВ [3].

В качестве несмешивающихся растворителей различной полярности выбраны этиловый спирт и кукурузное масло. Полярный экстрагент (70% водно-спиртовой раствор) использован, поскольку хорошо извлекает флавоноиды [3]. В свою очередь, кукурузное масло выбрано, исходя из того, что извлекает эфирное масло и содержит триглицериды олеиновой и линолевой кислот, уменьшающих воспалительное состояние подкожной жировой клетчатки, ингибируя интерлейкин 6, уменьшая продукцию интерлейкинов TNF-α и IL-1β и отменяя транскрипционную активность ядра клеток, такого как NFkappaB. Линолевая кислота снижает уровень холестерина в крови, эффективна при отеках и застойных явлениях. Также кукурузное масло оказы-

вает согревающее действие, т.е. при нанесении на кожные покровы улучшает периферическую микроциркуляцию крови, поэтому его рекомендуют для приготовления лимфодренажных смесей. Кроме того, в составе масла имеется витамин Е, имеющий антиоксидантную активность, способный останавливать свободнорадикальные реакции полиненасыщенных жирных кислот, флавоноидов и эфирных масел [1].

## Экспериментальная часть

В разработке использовано измельченное сырье цветков пижмы обыкновенной производства «АО Красногорсклексредства» и масло из зародышей кукурузы нерафинированное. Оценку суммы экстрактивных веществ осуществляли по методике Государственной Фармакопеи РФ XIII. Количество экстрактивных веществ, извлекаемых 70% этиловым спиртом достигает 31%.

Исходя из анализа научной литературы и наших экспериментальных данных, УФ-спектры водно-спиртовых извлечений из цветков пижмы обыкновенной и государственного стандартного образца цинарозида в условиях дифференциальной спектрофотометрии имеют максимум поглощения при 403 нм [4]. Таким образом, количественную оценку суммы флавоноидов в сырье осуществляли в пересчете на цинарозид по методике, предложенной Хусаиновой А.И. и Куркиной А.В. [4]. Содержание суммы флавоноидов (Х) в пересчете на цинарозид вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D \cdot 50 \cdot 25 \cdot 100}{E^{1\%}_{1см} \cdot m \cdot (100 - W)} \quad [4],$$

где D – оптическая плотность испытуемого раствора; $E^{1\%}_{1см}$ – удельный показатель поглощения комплекса цинарозида с алюминия хлоридом при длине волны 403 нм, равный 335; m – навеска сырья, г; W – потеря в массе при высушивании, равная 6,87 %.

Количественное содержание флавоноидов в цветках пижмы составляет 1,75%, что выше нижнего предела показателя суммы флавоноидов в выбранной методике (не менее 1,5%).

Проводят экстракцию сырья двухфазной системой экстрагентов: растительное сырье: масло: этиловый спирт 70%, модуль экстракции – 1:10:10 [3]. Изучены в сравнительном аспекте методы экстракции: с применением ультразвука (с частотой 35 кГц), быстроходной мешалки (скорость вращения 3000 об/мин). Для лучшего разделения фракций после экстрагирования проводили центрифугирование извлечения при 6000 об/мин (10 минут). Спирто-водную фазу отделяли от масляной на делительной воронке. Далее определяли содержание флавоноидов по следующей методике: помещали 1 мл спирто-водного экстракта в мерную колбу вместимостью 25 мл, добавляли 1 мл 3% спиртового раствора алюминия хлорида и доводили объем раствора до метки 96% спиртом этиловым. Раствор сравнения готовили тем же образом только без добавления алюминия хлорида. На спектрофотометре определяли оптическую плотность при 403 нм.

На рисунке представлена кинетика экстракции БАВ ДСЭ (спиртовая фракция), в одном случае интенсифицированная ультразвуком, а в другом – перемешиванием быстроходной мешалкой.

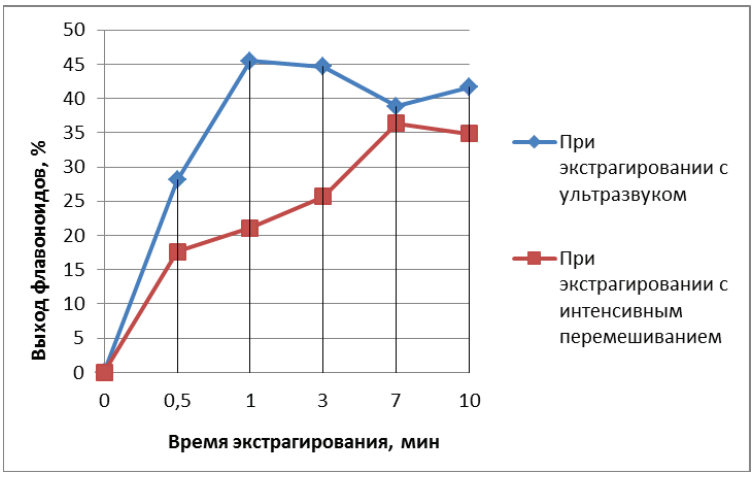



**Рис.** Кинетика экстракции БАВ двухфазным экстрагентом (спиртовая фракция) при воздействии ультразвука и быстроходной пропеллерной мешалки

Из графика видно, что при экстрагировании ДСЭ с перемешиванием быстроходной мешалкой целесообразно заканчивать процесс через 7 минут, а при воздействии ультразвука – оптимальное время для окончания процесса – 1 минута, что в 7 раз быстрее.

**Выводы**

1. Определена сумма экстрактивных веществ в цветках пижмы обыкновенной, извлекаемых 70% спиртом – 30,77%, а так же количество флавоноидов, которое составляет 1,75%.
2. Для проведения экстракции цветков пижмы ДСЭ целесообразно применение ультразвука.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Goldman M.P. Cellulite: Pathophysiology and Treatment / M.P.Goldman, D. Hexsel. – UK.: Informa Healthcare, 2010. – 216 p.
2. Raal A. Essential Oil Content and Composition in Tanacetum vulgare L. Herbs Growing Wild in Estonia / A. Raal, A. Orav, T. Gretchushnikova // TEOP. – 2014. – 17. – P. 670-675.
3. Вайнштейн В.А. Основные факторы и кинетика двухфазной экстракции растительного сырья / В.А. Вайнштейн, И.Е. Каухова // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2015. – 10. – С. 64-70.
4. Хусаинова А.И. Фармакогностическое исследование цветков пижмы обыкновенной (Tanacetum vulgare L.): дисс. … канд. фарм. наук. – Самара: СамГМУ, 2015. – 206 с.

**SUMMARY**

***SELECTION OF THE EXTRACTION'S METHOD OF TANSY FLOWERS USING TWO-PHASE EXTRACTANT***

**Illarionova A.V., 2d year master**
**St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The expediency of applying ultrasonic extraction using a two-phase extractant for the production of alcohol and oil extracts of tansy flowers (Tanacetum vulgare L.) is shown.

***Key words:*** tansy flowers, extraction, biphasic extractant, flavonoids, cinaroside.

**REFERENCES**

1. Goldman M.P. Cellulite: Pathophysiology and Treatment / M.P.Goldman, D. Hexsel. – UK.: Informa Healthcare, 2010. – 216 p.
2. Raal A. Essential Oil Content and Composition in Tanacetum vulgare L. Herbs Growing Wild in Estonia / A. Raal, A. Orav, T. Gretchushnikova // TEOP. – 2014. – 17. – P. 670-675.
3. Vainshtein V.A. The main factors and kinetics of two-phase extraction of plant raw materials / V.A. Vainshtein, I.E. Kauhova // Development and registration of medicines. – 2015. – 10. – P. 64-70.
4. Khusainova A.I. Pharmacognostic examination of tansy flowers (Tanacetum vulgare L.): diss. ... cand. farm. sciences. – Samara: SamGMU, 2015. – 206 p.

## РАЗРАБОТКА СОСТАВОВ ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ АНТИЦЕЛЛЮЛИТНОГО ДЕЙСТВИЯ СО СПИРТОВЫМ И МАСЛЯНЫМ ЭКСТРАКТАМИ ЦВЕТКОВ ПИЖМЫ

**Илларионова А.В., магистр. 2 года обучения**
Руководитель: **Легостева А.Б.,** канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** anastasiya.illarionova.moi@mail.ru

Подобраны составы лечебно-косметических средств с применением спиртового и масляного экстрактов цветков пижмы обыкновенной.

***Ключевые слова:*** *микроциркуляция, целлюлит, спиртовой экстракт, масляный экстракт, крем, гель.*

В настоящее время на рынке превалируют топические лекарственные средства для устранения внешних дефектов целлюлита. Это гели, кремы, пластыри, скрабы, массажные масла и др. Ни для кого не секрет, что сейчас потребители трепетно относятся к подбору средств, отдавая предпочтение так называемой «органической косметике», доверяя натуральным маслам, растительным экстрактам, гипоаллергенным компонентам. Применительно к проблеме гиноидной липодистрофии важно использование в рецептуре лекарственной формы веществ, способствующих увеличению биодоступности, такие как цетиловый спирт, цетилпальмитат, цетилмиристат, пропиленгликоль, низкомолекулярные спирты, 40% молочная кислота, полисорбат-80 и др. [1,2]. Их использование важно для проникновения биологически активных веществ (БАВ) в нижние слои дермы, где они активируют работу капилляров. В свою очередь улучшение микроциркуляции в капиллярах, находящихся близко к гиподерме, состоящей из адипоцитов, способствуя нормализации метаболизма, уменьшает их размеры, что и является одним из методов лечения и профилактики излишних жировых отложений.

В качестве биологически активной субстанции растительного происхождения использованы цветки пижмы обыкновенной, из которой получены спиртовой и масляный экстракты, имеющие в своем составе сумму флавоноидов и эфирное масло, обладающие лимфодренажным действием.

**Целью работы** является подбор рецептур в технологии лечебно-косметических средств на основе разработанного спиртового и масляного экстрактов цветков пижмы обыкновенной.

## Экспериментальная часть

В качестве лечебно-косметических форм выбраны крем, гель и крем-гель. Форма геля предложена исходя из данных научной литературы, которые показывают, что гель более полно и равномерно высвобождает лекарственные вещества, чем липофильный крем, создавая на поверхности кожи тончайшую пленку, обеспечивая пролонгированный эффект препаратов [3]. Однако исходя из молекулярного строения кожи, для которой характерен липидный покров, крем с гидрофобными компонентами может лучше впитываться в кожные покровы, поэтому в дальнейшем планируется разработать технологию крема, геля и крем-геля и сравнить их биодоступность. В качестве гелевой основы выбран полиакрилат натрия, не требующий нейтрализации, как карбомер. К тому же полиакрилат натрия вводится в воду комнатной температуры, т.е. не требует энергетических затрат, как гели на основе модифицированной целлюлозы, а так же может вводиться на любом этапе технологического процесса, в любую фазу. В качестве масляной фазы выбраны масло ореха макадамии, улучшающее впитываемость компонентов, кунжутное масло, которое стимулирует лимфатическую систему и удаляет лишнюю жидкость, токсины, а так же кукурузное масло – снижает уровень холестерина в крови, эффективно при отеках и застойных явлениях. Таким образом, выбранные масла будут активировать микроциркуляцию крови и лимфы.

Для увеличения биодоступности БАВ на основании данных научной литературы предложено ввести в состав соевый лецитин, 40% молочную кислоту, цетиловый спирт, цетилпальмитат, С12-С16 спирты. Кроме увеличения биодоступности 40% молочная кислота обладает увлажняющим и противовоспалительным эффектом, разглаживает растяжки, действуя как мягкий химический пилинг. Эмульгаторы Evimul SE-PF и Evimul CM выбраны для получения высококонцентрированных эмульсий типа м/в. Компоненты пластинчатых соэмульгаторов на фосфолипидной основе усиливают эмульгирующие свойства выбранных эмульгаторов с высоким ГЛБ. Входящий в состав лецитин формирует бислойные пласты, образует пленку на поверхности кожи, которая непрерывно высвобождает активные ингредиенты и уменьшает TEWL (трансэпидермальную потерю влаги). Эмоленты Olivatis™ 16 и Olivatis™ 17 являются «зелеными продуктами» без содержания ПЭГ, помогают избежать липкости в формуле, обеспечивают ощущение шелковистости и гладкости кожи. Витамин Е введен в качестве антиоксиданта БАВ. Процентное содержание компонентов подобрано, исходя из заявленных данных производителя, и представлено в таблице.

**Таблица**

**ПРЕДЛАГАЕМОЕ СОДЕРЖАНИЕ КОМПОНЕНТОВ В РЕЦЕПТУРЕ РАЗРАБОТАННЫХ ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ**

| Компонент | Содержание для крема, % | Содержание для геля, % | Содержание для крем-геля, % |
|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| фаза А | | | |
| Масло ореха макадамии | 5 | 5 | 5 |
| Кунжутное масло | 5 | 5 | 5 |
| Evimul SE-PF<br>INCI: Glyceryl Stearate+ Ceteareth-20+ Ceteareth-12+ Cetearyl Alcohol+ Cetyl Palmitate | 3 | - | 3 |
| Evimul CM<br>INCI: Cetearyl Isononanoate, Ceteareth-12, Cetearyl Alcohol, Glyceryl Stearate, Glycerin, Cetyl Palmitat, Ceteareth-20 | 3 | - | 3 |
| Пластинчатые эмульгаторы на фосфолипидной основе (Лецитин, С12-16 Спирты, пальмитиновая кислота) | 1 | - | 1 |
| Olivatis™ 16<br>INCI: Olea Europaea (Olive) Fruit Oil (and) Helianthus Annuus (Sunflower) Seed Oil (and) Tocopherol (and) Aloe Barbadensis Leaf Extract (and) Olive Oil Glycereth-8 Esters | 1 | - | 1 |
| | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Olivatis™ 17<br>INCI: TEA-Polyglyceryl-3 Olivate Phosphate (and) Caprylyl/Capryl Glucoside | 0,5 | - | 0,5 |
| Витамин Е | 1 | 1 | 1 |
| фаза В | | | |
| Лецитин соевый | 1 | 1 | 1 |
| Глицерин | 3 | 3 | 3 |
| ChemCare SP<br>INCI: Sodium polyacrylate | - | 1 | 0,5 |
| Вода | До 100 | | |
| фаза С | | | |
| Экстракт пижмы (масляная фаза на основе кукурузного масла) | 2 | 2 | 2 |
| Экстракт пижмы (спирто-водная фаза) | 2 | 2 | 2 |
| 40% молочная кислота | 0,1 | 0,1 | 0,1 |
| Eyxyl K-900<br>INCI: Benzyl Alcohol, Ethylhexylglycerin, Tocopherol | 0,6 | 0,6 | 0,6 |

Проверено, что составы стабильны при анализе на коллоидную стабильность.

**Выводы**

Предложена линейка лечебно-косметических средств со спиртовым и масляным экстрактами цветков пижмы обыкновенной, проверена их коллоидная стабильность.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Методические рекомендации по освоению дисциплины «Технология получения лекарств» Образовательная программа «Технология получения лекарств». Направление подготовки 33.06.01. Фарма-

ция. Раздел: «Биофармация как теоретическая основа разработки лекарственных форм» / Л.П. Лежнева [и др.]. – Пятигорск: ПМФИ-филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ, 2015.- 57 с.

2. Смирнова, Е.С. Анализ составов лекарственных препаратов с диклофенаком натрия для местного применения / Е.С. Смирнова, Р.А. Шерстюк, Б.Л. Молдавер // Ремедиум. – 2011. – №10. – С. 43-46.

3. Семкина, О.А. Разработка состава и технологии геля ранозаживляющего действия / О.А. Семкина [и др.] // Вестник РУДН. – 2013. – №4. – С.79-87.

**SUMMARY**

***DEVELOPMENT OF THE COMPOSITIONS OF COSMETIC PRODUCTS WITH ANTI-CELLULITE ACTION WITH ALCOHOL AND OIL EXTRACTS OF TANSY FLOWERS***

**Illarionova A.V., 2d year master**

**St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;**

**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The compositions of cosmetic products with the use of alcohol and oil extract of tansy flowers were selected.

***Key words:*** microcirculation, cellulite, alcohol extract, oil extract, cream, gel.

**REFERENCES**

1. Methodical recommendations for mastering the discipline “Technology of obtaining medicines” Educational program “Technology of obtaining medicines”. The direction of preparation is 33.06.01. Pharmacy. Section: “Biopharmacy as a theoretical basis for the development of dosage forms” / L.P. Lezhnev [and others]. – Pyatigorsk: PMFI-branch of the State Volgograd State Medical University, 2015.- 57 p.

2. Smirnova, E.S. Analysis of formulations of drugs with sodium diclofenac for topical use / E.S. Smirnova, R.A. Sherstyuk, B.L. Moldavers // Remedium. – 2011. – №10. – P. 43-46.

3. Semkina, O.A. Development of the composition and technology of the wound healing gel / O.A. Semkina [and others] // Bulletin of the Peoples’ Friendship University of Russia. – 2013. – №4. – P.79-87.

## ПЕРЕХОД ОТ КЛАССИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ ВАЛИДАЦИИ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА К ВЕРИФИКАЦИИ

**Исламов Д.Р., магистр.1 года обучения**

Руководители: **Топкова О.В.**, канд. биол. наук, доц.; **Колобовникова Ю.В.**,
начальник отдела обеспечения качества ООО «ГЕРОФАРМ»

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация;

Фармацевтическая компания ООО «ГЕРОФАРМ»,
191119, Санкт-Петербург, ул. Звенигородская, д. 9, Российская Федерация

***E-mail:*** denis.islamov@pharminnotech.com

Был проведен литературный обзор и анализ нормативных документов по осуществлению подхода верификации технологического процесса на фармацевтическом производстве. В настоящий момент ведется работа над разработкой и планом внедрения комбинированного подхода верификации и валидации на различных стадиях производства лекарственных препаратов и субстанций.

***Ключевые слова:*** *валидация технологического процесса, постоянная верификация технологического процесса, непрерывная верификация процесса, традиционный подход валидации, гибридный подход.*

На фармацевтическом производстве уже давно сформировались правила и устои в отношении политики в области управления и обеспечения качества. И если на российском фармацевтическом производстве, еще в 10-х годах нашего столетия, такое понятие как валидация – не рассматривалось всерьез и принима-

лось на вооружение не охотно, то в настоящее время валидация является обязательным подходом для обеспечения качества выпускаемой фармацевтической продукции. Принимая данный подход, отечественные производители стремились не отставать от своих зарубежных коллег. Однако Европейское (EMA – European Medicines Agency) и Американское (FDA – Food and Drug Administration) агентства по регулированию производства лекарственных и медицинских изделий так же не стоят на месте и уже давно практикуют новые подходы не только в валидации, но и предлагают внедрение альтернативных подходов к валидации на основе непрерывной верификации [1].

В настоящее время в РФ (Российская Федерация) и странах ЕАЭК (Евразийская Экономическая Комиссия) верификация является по-настоящему инновационным подходом, который начал всерьез рассматриваться только в 2017 году после выпуска рекомендации о руководстве от 26 сентября 2017 г. N 19 по валидации процесса производства лекарственных препаратов для медицинского применения [2]. Именно в этом документе всерьез начал фигурировать термин «непрерывная верификация процесса».

**Непрерывная верификация процесса** (Continued/Ongoing Process Verification), она же продолжающаяся верификация процесса – это альтернативный подход к валидации процесса на основе непрерывного мониторинга процесса производства. Этот подход основан на знании продукта и процесса, полученном при их разработке и (или) на опыте предыдущего производства [2]. Важным аспектом здесь является то, что при непрерывной верификации процесса, технологический процесс постоянно контролируется и анализируется; в отличии от валидации, где статус пригодности (валидности) объекта, методики или процесса подтверждается разово и затем переутверждается по истечению срока валидности посредством ревалидации.

Важнейшим преимуществом является то, что верификация даёт возможность отслеживать тренды и тенденции производственного процесса, включая статистический контроль. Тем самым производственные подразделения и департамент качества способен «в режиме реального времени» отслеживать изменения в контролируемых параметрах технологического процесса, влияющих на качество продукции, и поддерживать их в его контролируемом состоянии. Так же, для обеспечения контролируемого состояния параметров процесса, оценки вариабельности процесса и соответствия его характеристик предустановленным требованиям, используются статистические методы анализа данных. Благодаря верификации в сочетании с статистическими методами и методами анализа рисков, производственные подразделения способны отслеживать и поддерживать технологический процесс в установленных рамках, чтобы быть уверенными, что он является стабильным и воспроизводимым. Именно благодаря этому набору инструментов производитель способен заранее отследить тенденции и предупредить выход технологического процесса за рамки спецификаций.

В мировой практике на данный момент существуют несколько подходов, которые рассматривают как отдельно валидацию и верификацию, так и гибридный подход, сочетающий в себе оба описанных выше инструмента [3].

**Традиционный подход** – тот самый «незаменимый» подход валидации, который используется на большинстве фармацевтических предприятий. В настоящий момент данный подход в Европе используется с «обоснованием количества серий»: количество образцов и серий определяют с использованием системы управления рисками QRM (quality risk management). Однако в нормативных документах РФ (приказ Минпромторг №916) до сих пор существует пункт о том, что должны быть проведены как минимум 3 последовательные валидационные серии [4]. В настоящий момент мировая практика включает в традиционный подход стык сопутствующей валидации и продолжающейся верификаци (рис.1).

**Постоянная верификация процесса** (Continuous Process Verification) – альтернатива традиционному подходу валидации, которая применима для продукции, разработанной по принципу «Качество путем разработки» – Quality by Design (QbD) [3]. Это абсолютно новый подход в области управления и обеспечения качества на фармацевтическом предприятии, заключающийся в том, что все важные контролируемые параметры, которые дают высокую степень уверенности в получении продукта заявленного качества, «закладываются» еще на стадии разработки технологии производства данного лекарственного средства (рис.1) [5]. В данном подходе необходимо определить основанную на научном подходе методику верификации обеспечивающую: контроль исходного сырья и материалов, контроль критических показателей качества (CQA) и критических параметров процесса (CPP). Также должна быть разработана и предусмотрена регулярная оценка стратегии контроля: процессно-аналитическая технология, многофакторный статистический анализ. Разумеется, при данном подходе, все параметры определяются, закладываются и

«оттачиваются» при разработке и масштабировании технологии еще в R&D-центре (Research and Development center). Тем самым подразумевается плотное сотрудничество команд R&D-центра и производственной площадки абсолютно на всех этапах разработки и трансфера технологии. Постоянная верификация процесса – это та мировая тенденция в фармацевтической индустрии, которая в будущем (возможно еще в далеком) позволит полностью отказаться от валидации процесса.




**Рис. 1.** Подходы к валидации процесса

**Гибридный подход** – гибрид традиционного подхода и постоянной верификации производственного процесса. Может использоваться при достаточном наличии информации о производственном процессе и понимания, почерпнутого из опыта производства и архивных данных о сериях. Может использоваться в любой деятельности по валидации после внесения изменений или в ходе продолжающейся верификации производственного процесса, даже если начальная валидация процесса производства препарата выполнялась с помощью традиционного подхода [3]. Суть данного подхода заключается в том, что на ровне с верификацией для наиболее критических стадий производственного процесса предпочтение может отдаваться традиционному подходу, то есть валидации. Тем самым, аргументируя анализами рисков, производитель может сам выбирать подходы для подтверждения пригодности и контроля той или иной стадии производственного процесса (рис. 2).

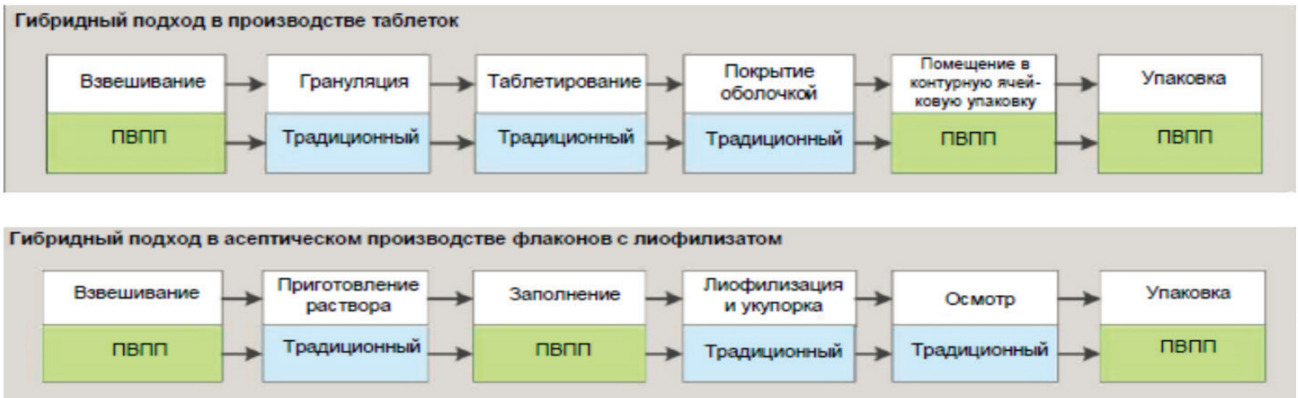



**Рис. 2.** Гибридный подход

На сегодняшний день российская фармацевтическая отрасль только готовится сделать следующий шаг к более новым подходам в области валидации и квалификации. Несомненно, что верификация – это более оптимальный и информативный инструмент для контроля технологического производства и подтвержде-

ния статуса его пригодности, который позволяет вовремя отслеживать тенденции и предпринимать корректирующие и/или предупреждающие действия при стремлении параметров процесса к границам или уровням тревоги/действия. Однако верификация – это новый серьезный инновационный подход, который требует полного переосмысления политики в области валидации и полной проработки всех этапов его внедрения (в том числе и нормативно-документационной базы как на производственной площадке, так и на государственном уровне). Именно поэтому, данная работа является как никогда актуальной.

Безусловно, данный подход должен внедрятся плавно и постепенно, и каждый производитель должен разработать свой план его внедрения. На основании анализа нормативно-документационной базы, регламентирующей надлежащую производственную практику и выпуск лекарственных средств на территории РФ, был разработан план по внедрению комбинированного подхода верификации и валидации на различных стадиях производства лекарственных препаратов и субстанций для повышения их качества и последующего «шага вперед» отечественной фармацевтической отрасли.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Валидация процессов. Новый подход FDA. [электронный ресурс] – режим доступа: http://biofermenter.ru/validaciya-processov-novyy-podhod-fda

2. Рекомендация коллегии евразийской экономической комиссии от 26.09.2017 №19 «о руководстве по валидации процесса производства лекарственных препаратов для медицинского применения» [электронный ресурс] – режим доступа: http://rulaws.ru/acts/Rekomendatsiya-Kollegii-Evraziyskoy-ekonomicheskoy-komissii-ot-26.09.2017-N-19/

3. Приложение 15 GMP EU – Квалификация и валидация от 30.03.2015 [электронный ресурс] – режим доступа: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2015-10_annex15.pdf

4. Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 (ред. от 18.12.2015) «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики» [электронный ресурс] – режим доступа: http://www.vgnki.ru/downloads/gmp/916.pdf

5. Руководство по производству лекарственных препаратов. ICH Q8/Q9/Q10 актуальные вопросы и ответы. [электронный ресурс] – режим доступа: https://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm313087.htm#VII.B_Continuous

## SUMMARY

## TRANSITION FROM CLASSICAL PRACTICE VALIDATION OF TECHNOLOGICAL PROCESS TO VERIFICATION

**Islamov D.R., 1th year magistracy**
**St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

A literature review and analysis of regulatory documents on the implementation of the process verification approach in pharmaceutical production. At present, a plan is being developed for implementing a combined verification and validation approach at various stages of production of drugs and substances.

***Keywords:*** validation of the technological process, Continuous Process Verification, Continued/Ongoing Process Verification, Traditional process validation, Hybrid approach.

## REFERENCES

1. Process validation. A new approach to the FDA. [electronic resource] – access mode: http://biofermenter.ru/validaciya-processov-novyy-podhod-fda

2. Recommendation of the eurasian economic commission's college of 26.09.2017 n 19 "on the manual for validation of the process of producing medicinal drugs for medical application" [electronic resource] – access mode: http://rulaws.ru/acts/Rekomendatsiya-Kollegii-Evraziyskoy-ekonomicheskoy-komissii-ot-26.09.2017-N-19/

3. GMP EU Annex 15: Qualification and Validation [electronic resource] – access mode: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2015-10_annex15.pdf

4. Order of the Ministry of Industry and Trade of Russia from 14.06.2013 № 916 (redaction from 18.12.2015) "On approval of the Rules of Good Manufacturing Practice" [electronic resource] – access mode: http://www.vgnki.ru/downloads/gmp/916.pdf

5. Guidance for industry. ICH Q8/Q9/Q10 questions and answers. [electronic resource] – access mode: https://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm313087.htm#VII.B_Continuous.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОЛУЧЕНИЯ ГЕЛЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА

**Карим А.Г., студ. 5 курса**

Руководители: **Струсовская О.Г**., докт. фарм. наук, доц.; **Плетнева И.В.**, канд. фарм. наук

Волгоградский государственный медицинский университет

400131, Волгоград, площадь Павших борцов, дом 1, Российская Федерация

***E-mail:*** Strol3@yandex.ru

Изучена возможность получения геля для лечения псориаза на основе экстракта листьев смоковницы обыкновенной, что позволяет рассматривать листья инжира в качестве лекарственного растительного сырья, альтернативного псоралее костянковой для получения отечественных препаратов на его основе.

***Ключевые слова:*** *псориаз, псоралея, смоковница, гель.*

В настоящее время в медицинской практике Российской Федерации используется свыше 18 тысяч лекарственных средств, среди которых около 40% производится из лекарственного растительного сырья (ЛРС). В современной фармации превалирует тенденция все более широкого использования лекарственных растительных средств, как для лечения, так и для профилактики различных заболеваний. По прогнозам ВОЗ, удельный вес фитопрепаратов в ближайшие 15-20 лет может возрасти до 60%. Однако, несмотря на большой ассортимент отечественных, количество импортных лекарственных средств на основе ЛРС в настоящее время преобладает на российском фармацевтическом рынке. Поэтому для успешной реализации Стратегии развития фармацевтической отрасли Российской Федерации до 2020 года, а также Стратегии лекарственного обеспечения населения РФ на период до 2025 года одним из актуальных направлений фармации является разработка российских фитопрепаратов, сочетающих в себе безопасность и широту терапевтического действия [1].

Псориаз – одно из тяжелых хронических неинфекционных заболеваний, которое в средние века называли розой дьявола. Проявляется патология в виде высыпаний и шелушений кожи. Псориаз весьма опасен осложнениями. Патологический процесс распространяется на суставы и внутренние органы. Вследствие иммунных и нейрогуморальных изменений происходит дисфункция всех систем и органов человека. Псориаз опасен осложнениями: псориатической эритродермией, артритом в псориатической форме, развитием генерализованного пустулезного псориаза, развитием диабета, гипотиреоза, кардиоваскулярных заболеваний, в том числе инфаркта и инсульта и др. Заболевание является распространенным. До 7–9% жителей Европы болеют псориазом. Патология может развиваться в любом возрасте, однако 70% пациентов, заболевают псориазом в возрасте до 20 лет [3].

Одним из эффективных средств растительного происхождения, применяющихся в качестве фотосенсибилизатора при фотохимиотерапии псориаза, является псорален, простейший представитель линейных фуранокумаринов. Псорален получают из плодов псоралеи костянковой *(Psoralea drupacea Bge.)* семейства бобовые *(Fabaceae),* произрастающей в республиках Средней Азии, в Южном Казахстане, Индии и на Шри-Ланке, культивируемой в Китае. На территории РФ, в частности, на Черноморском побережье Краснодарского края, широко распространено растение смоковница или инжир *Fícus cárica (Moraceae L.)*, в листьях которого фурокумарины – псорален и бергаптен содержатся в количестве 0,2–0,9%. Это позволяет рассматривать листья инжира в качестве альтернативного лекарственного растительного сырья для получения отечественных препаратов на их основе.

Целью настоящей работы явилось исследование возможности получения лекарственной формы в виде 0,1% (в пересчете на псорален) геля с экстрактом листьев инжира для лечения псориаза.

**Экспериментальная часть**

Для достижения поставленной цели получали экстракт листьев инжира. Для этого около 10,0 г воздушно–сухого сырья (влажность $\bar{x}$ = 7,3%) измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 1,12 мм, помещали в термостойкую круглодонную колбу со шлифом, вместимостью 500 мл, добавляли 100 мл спирта этилового 80%. Колбу присоединяли к обратному холодильнику и помещали на кипящую водяную баню. Извлечение проводили в течение 1 часа. Полученный экстракт декантировали в мерную колбу вместимостью 250 мл, пропуская извлечение через фильтр «синяя лента». Процесс экстрагирования повторяли. Полученные извлечения объединяли и объем в колбе доводили до метки спиртом этиловым 80%, затем упаривали под вакуумом до объема 25 мл.

Количественное определение суммы фурокумаринов проводили методом УФ–спектрофотометрии на спектрофотометре СФ–56 (Россия) в кварцевых кюветах с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали спирт этиловый 80%. Содержание суммы фурокумаринов в пересчете на псорален рассчитывали по удельному показателю поглощения ($E^{\%}_{см}$ = 650), определяя оптическую плотность раствора при длине волны 290 нм.

Для исследования возможности получения геля с экстрактом листьев инжира использовали гелеобразователи: полиэтиленгликоль 6000, метилцеллюлозу, коллаген и карбопол-934, в которые вводили полученный экстракт в количестве, эквивалентном 0,1% псоралена. Изучение реологических параметров полученных гелей проводили на ротационном вискозиметре Brookfield RVDV II+Pro (США) при 20 °С. Для измерения реологических параметров использовали шпиндели различных номеров (RV02-07). Шпиндели вращали в исследуемых образцах при 12 последовательно увеличивающихся скоростях сдвига от 5 $с^{-1}$ до 100 $с^{-1}$.

Разрушение структуры гелей проводили с помощью мешалки МИ-02 (Болгария) при максимальной скорости вращения крыльчатки в течение 10 минут, через 10 минут после прекращения перемешивания регистрировали показания на каждой из 12 убывающих скоростей вискозиметра.

Термостабильность исследовали, выдерживая навески гелей массой 10,0 г при (37,0 ± 1,0) ºС в течение суток и замораживая при (20,0 ± 2,0) ºС с последующим постепенным размораживанием при комнатной температуре.

Коллоидную стабильность определяли центрифугированием навесок гелей при 6 000 об./мин в течение 5 минут [2].

При сравнении свойств полученных гелей было установлено, что гель на основе карбопола проявляет хорошие технологические и реологические свойства, и удобен в применении.

**Вывод**

Таким образом, показана возможность получения лекарственной формы в виде 0,1% геля в пересчете на псорален на основе экстракта листьев инжира для лечения псориаза.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта ВолгГМУ.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Куркин В.И. Современная фитотерапия как наука и учебная дисциплина / В.И. Куркин //Медицинская газета. – 01.03.2018.

2. Струсовская, О.Г. Исследование реологических свойств стоматологического геляна основе суммы хлорофиллов из ламинарии сахаристой (Laminaria saccharina, Laminariaceae L.) / О.Г. Струсовская, С. В. Поройский, И. В. Фирсова, А.Г. Пампуха // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2016. – № 4. – С. 25–28.

3. Чижова А. Роза дьявола. Можно ли вылечить псориаз /А. Чижова // АиФ Здоровье № 46 14/11/2017.

**SUMMARY**

***INVESTIGATION OF THE POSSIBILITY OF GEL PRODUCTION FOR PSORIASIS TREATMENT***

**Karim A.G., 5th year student**
**Volgograd State Medical University**
**1, Pavshikh Bortsov square, Volgograd, 400131, Russian Federation**

The possibility of the gel for the psoriasis treatment on the basis of an extract of *Fícus cárica* leaves obtaining has been studied. That makes it possible to treat leaves of *Fícus cárica* as medicinal plant raw materials, alternative to *Psoralea drupacea* to obtain domestic preparations based on it.

***Key words***: psoriasis, psoralia, *Fícus cárica*, gel.

**REFERENCES**

1. Kurkin V.I. Modern phytotherapy as a science and educational discipline / V.I. Kurkin // the Medical newspaper. – 01.03.2018.

2. Strusovskaya, O.G. Investigation of the rheological properties of dental gel based on the sum of chlorophylls from Laminaria saccharina (Laminariaceae L.) / O.G. Strusovskaya, S. V. Poroysky, I.V. Firsova, A.G. Pampuha // Volgograd sci. med. jour. – 2016. – No. 4. – P. 25-28.

3. Chizhova A. The Rose of the Devil. Is it possible to cure psoriasis / A. Chizhova // AIF Health No.46 14/11/2017.

## РАЗРАБОТКА ПРОГРАММЫ ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫХ ИСПЫТАНИЙ ОПЫТНОГО ОБРАЗЦА ИЗДЕЛИЯ ВОЕННОЙ ТЕХНИКИ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ КИСЛОРОДА МЕДИЦИНСКОГО В ПОЛЕВЫХ УСЛОВИЯХ С УЧЕТОМ РЕЗУЛЬТАТОВ РИСК-АНАЛИЗА

**Кассу Е.М., асп. 3 года обучения**

Руководитель: **Еникеева Р.А.**, канд. фарм. наук, доцент.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,

194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева д.6, Российская Федерация

***E-mail:*** yelena.kassou@gmail.com

В статье приведены сведения о роли и месте предварительных испытаний при создании изделия военной техники. Отмечено, что специфика создаваемого изделия влияет на объем испытаний. Приведен фрагмент диссертационного исследования посвящённого современным подходам к разработке технологии получения кислорода медицинского в полевых условиях и его стандартизация, в части анализа-рисков. Для решения задачи исследования были выбраны: метод анализа причин-последствий и предварительный анализ опасности. Диаграмма Исикавы приведена в виде «рыбы», а результаты РНА-анализа приведены в виде выдержки из таблицы исследования.

***Ключевые слова:*** *кислород медицинский газообразный 93%, риск-анализ, диаграмма Исикавы, РНА-анализ, предварительные испытания изделия военной техники.*

В интересах обороноспособности и безопасности Российской Федерации создаются и модернизируются системы, комплексы, образцы военной техники и/или их составные части. Подобные работы проводиться в рамках опытно-конструкторских работ (ОКР) и регулируются нормативно-правовыми актами. Так последовательность этапов, требования и порядок их выполнения, приемка этапов в целом и реализации их результатов, функции основных участников ОКР и их взаимоотношения, а также основной состав документов, разрабатываемых в процессе выполнения ОКР и общие правила их оформления – строго регламентируются государственными стандартами. Предварительные испытания являются важнейшей и неотъемлемой частью ОКР и представляют собой – контрольные испытания опытных образцов изделий военной техники, проводимые с целью оценки их соответствия требованиям тактико-технического задания на ОКР и для определения готовности их к государственным (межведомственным) испытаниям. При разработке программ и методик предварительных и государственных испытаний опытных образцов изделий военной техники важно учесть все требования государственных стандартов, а также дополнительные распространяющиеся на отдельные виды военной техники с учетом их специфики.

Военное изделие, предназначенное для получения из атмосферного воздуха кислорода медицинского газообразного 93%, его хранения и доведения до функциональных подразделений в полевых условиях имеет специфические характеристики. Последние определяются тем, что технологический процесс получения лекарственного средства осуществляется в полевых условиях (за пределами стен фармацевтической организации); с помощью не фармакопейного метода короткоцикловой безнагревной адсорбции; с получением оригинального лекарственного средства (лекарственного препарата, зарегистрированного ранее, но произведенные в новой дозировке при доказательстве ее клинической значимости и эффективности); с возможностью эксплуатации при различных климато-географических и санитарно-гигиенических усло-

виях; передвижение мобильной установки может повлиять на технологический процесс и т.д.

Вышеперечисленные специфические характеристики предопределяют необходимость разработки программы предварительных испытаний с их учетом и введение дополнительных испытаний. Данные испытания были выявлены, основываясь на результатах решения одной из задач диссертационного исследования – анализа рисков, при получении кислорода медицинского газообразного 93% в полевых условиях.

ГОСТ Р ИСО/МЭК 31010 – 2011 «Менеджмент риска. Методы оценки риска», а также Руководство ICH Q9 «Управление рисками по качеству» (ICH Q9 – Risk Quality Management) [1, 2] предлагают ряд методов для идентификации рисков (**изучение возможных рисков** для отдельных компонентов и системы), анализа и оценки критичности рисков (определение величины риска на основании анализа вероятности, тяжести вреда для качества и возможности обнаружения), определения мер по предотвращению или снижению риска и документирование результатов. Для решения задачи исследования нами были выбраны для идентификации – метод анализа причин-последствий (в виде диаграммы Ишикавы) как наиболее наглядный, для анализа и оценки – предварительный анализ опасности (PHA- анализ), так как он является предпочтительный на этапах проектирования и является предварительным инструментом для последующих исследований [3]. Меры по предотвращению риска нами были учтены при принятии технических решений на этапе проектирования и при разработке программы предварительных испытаний мобильной установки для получения, накопления (хранения), доставки, распределения кислорода медицинского газообразного.

Анестезиологическая помощь пострадавшими на передовых этапах эвакуации в полевых условиях предусматривает при применение качественного эффективного и безопасного кислорода медицинского газообразного 93% в необходимом объеме в полевых условиях. Оценка эффективности и безопасности лекарственного средства (ЛС) осуществляется в рамках его регистрации в Министерстве Здравоохранения РФ, поэтому показатели, которые могут быть и должны быть оценены в рамках риск-анализа – это *качество медицинского газообразного 93%, возможность его доведения до пациента.*

## Эксперементальная часть

Нами была выбрана как критическая проблема – обеспечение раненного и/или пострадавшего кислородом медицинским в полевых медицинских формированиях, которая при построении причинно-следственной диаграммы Исикавы была графически выделена в виде «головы рыбы» (рис.1). Далее были сформулированы группы причин вызывающих анализируемую критическую проблему, которые составили основу «рыбьего скелета», а именно: технология получения, накопление (хранение), доставка (распределение), персонал, нормативно-правовое обеспечение. При детализации причинно-следственных связей были идентифицированы все возможные риски, которые могут препятствовать доведению до пациента качественного медицинского газообразного 93% в полевых условиях.

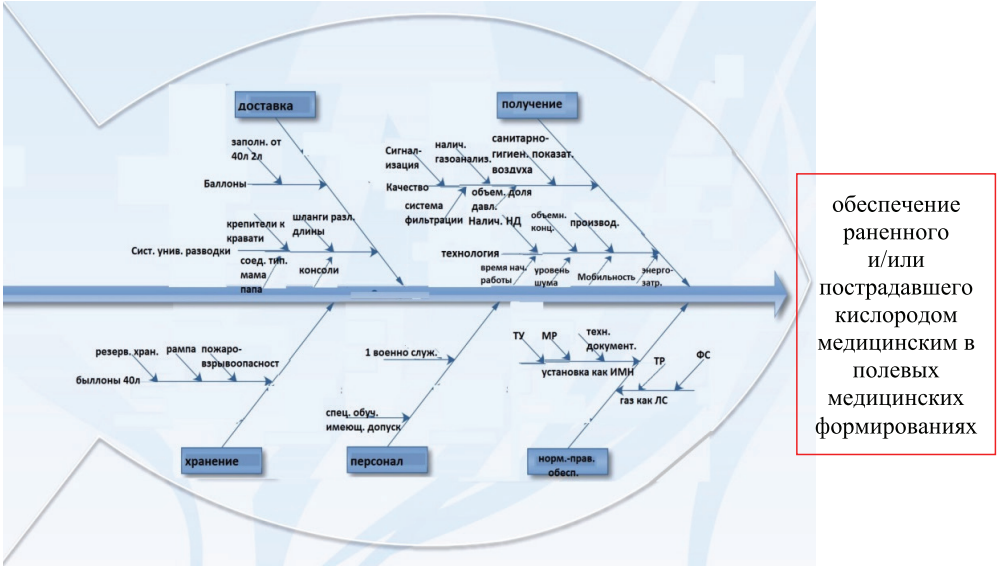



**Рис. 1.** Идентификация рисков с помощью диаграммы Исикавы при обеспечении раненного и/или пострадавшего кислородом медицинским в полевых медицинских формированиях

Далее нами была проведена оценки критичности выявленных рисков с помощью метода предварительного анализа опасностей – PHA-анализа. Выявлены критические, некритичные опасности. Фрагмент таблицы с результатами представлен ниже.

**Таблица**

**КРИТИЧЕСКИЕ ОПАСНОСТИ, ВЫЯВЛЕННЫЕ МЕТОДОМ PHA-АНАЛИЗА ПРИ ОБЕСПЕЧЕНИИ РАНЕННОГО И/ИЛИ ПОСТРАДАВШЕГО КИСЛОРОДОМ МЕДИЦИНСКИМ В ПОЛЕВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ФОРМИРОВАНИЯХ (ФРАГМЕНТ)**

| Выявленный риск | Последствия | Причина | Уровень опасности | CAPA-мероприятия, в том числе в рамках предварительных испытаний изделия военной техники |
|---|---|---|---|---|
| Риски получения КМ в полевых условиях | КМ не получен | Отсутствие до настоящего времени в медицинской службе Вооруженных Сил РФ штатных технических средств получения кислорода медицинского в стационарных и полевых условиях. | критический | Создание мобильной установки для получения, накопления (хранения), доставки, распределения кислорода медицинского газообразного. |
| | | неисправность мобильной установки для получения, накопления (хранения), доставки, распределения кислорода медицинского газообразного. | критический | 1. Проверка состава изделия.<br>2. Проверки работоспособности изделия в процессе и после воздействия температуры окружающего воздуха от минус 30 до плюс 45 °С;<br>3. Проверка работоспособности изделия в процессе и после воздействия относительной влажности воздуха до 85 % при температуре плюс 35°С;<br>4. Проверка обеспечения работоспособного состояния установки и поддержания ее в готовности к использованию по назначению за счет использования штатной обогревательной аппаратуры и питания от внешнего источника электроснабжения при низких температурах. |
| | КМ получен, но не доведен до раненного и/или пострадавшего | Проблемы в системе разводки | критический | 1. Разработка системы универсальной разводки;<br>2. Проверки состава изделия;<br>3. Проверка номинального давления подачи на оконечные устройства.<br>4. Проверка выхода на рабочий режим;<br>5. Проверка возможности подключения к централизованной универсальной разводке кислорода. |
| | | Недостаточная производительность установки | критический | Включение проверки производительности установки в программу предварительных испытаний изделия военной техники. |
| | КМ получен, но не надлежащего качества | Проблемы в обеспечении качества КМ | критический | 1. Провести стандартизацию КМ полученного с помощью установки;<br>2. Предусмотреть систему автоматизированного контроля и сигнализации критических параметров;<br>3. Проверка возможности автоматизированного контроля уровня идентифицируемых примесей с возможностью вывода результатов на дисплей. |
| | | Параметры качества КМ изменились после транспортировки установки | критический | Включение испытаний компонентного состава в программу предварительных испытаний изделия военной техники до и после транспортировки; |
| | | Параметры качества изменились при изменении санитарно-гигиенических показателей воздуха | критический | 1.Проверка работоспособности изделия в процессе и после воздействия абразивного действия песка, пыли, дымовых газов. |

Проведенный риск-анализ позволил учесть специфику создаваемой мобильной установки для получения, накопления (хранения), доставки, распределения кислорода медицинского газообразного в полевых условиях при разработке программы предварительных испытаний.

**Выводы**

Риск-менеджмент является одним из инструментов системы качества. При этом данный подход широко применяется в гражданских отраслях промышленности, в том числе фармацевтической. При создании изделия военной техники, с помощью которого возможно получать лекарственное средство идентификация, анализ рисков и предложение корректирующих и предупреждающих мероприятий на их основе логично дополняет требования государственных стандартов военного здравоохранения.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. ГОСТ Р ИСО/МЭК 31010 – 2011 «Менеджмент риска. Методы оценки риска» 74 с.
2. Руководство ICH Q9 «Управление рисками по качеству» 18 с.
3. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза» 28 с.

**SUMMARY**

***PRELIMINARY TESTS PROGRAM DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL SAMPLE OF MILITARY EQUIPMENT TO PRODUCE MEDICAL OXYGEN IN FIELD CONDITIONS BASED ON RESULTS OF THE RISK ANALYSIS***

**Kassu E.M. PhD student 3rd year**
**Scientific advisor: Enikeeva RA Ph.D., associate professor**
**Military Medical Academy. S.M. Kirov Street,**
**194044, St. Petersburg, Academician Lebedev build.6 street, Russian Federation**

The role and place of preliminary tests in the creation of military equipment is shown. It is noted that the specificity of the created product affects the scope of the tests. A fragment of the dissertation research devoted to modern approaches of developing the medical oxygen production technology in the field conditions and its standardization, in terms of risk analysis, is given. To solve the research problem, a method of cause-effects analysis and a preliminary process hazard analysis were selected. The diagram of Ishikawa is given in “fishbone” form, and the results of the PHA analysis are given as an of abstract from the table of the research.

***Key words***: oxygen medical gas 93%, risk analysis, Ishikawa diagram, PHA analysis, preliminary tests of military equipment.

**REFERENCES**

1. GOST R ISO MEK 31010 – 2011 «Risk management. Risk evaluation method» 74 P.
2. ICH Q9 «Quality risk management», 2005 – 18 P.
3. Eurasian Economic Commission Deduction «On approval of the Good Manufacturing Practice Guidelines of the Eurasian Economic Union» 2016 – 28 P.

## ВЛИЯНИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ГОТОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НА ВЫБОР НОСИТЕЛЯ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫМ ЖИВОТНЫМ

**Кириченко Д.В., руководитель провизорской службы**
Руководитель: **Пожарицкая О.Н.,** канд. фарм. наук,
зам. директора по стандартизации и новым технологиям
АО Научно-Производственное Объединение «Дом Фармации»
188663, п. Кузьмоловский, 245, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, Россия

***E-mail*:** kirichenko.dv@doclinika.ru

В работе проведены исследования, направленные на выбор носителя для твердых дозированных лекарственных форм. На примере таблеток ребамипида установлено влияние состава ГЛФ на выбор носителя для приготовления суспензии, вводимой лабораторным животным.

***Ключевые слова:*** *носитель, доклинические исследования, суспензии для введения животным, вспомогательные вещества.*

Современные научные изыскания невозможны без грамотного подхода к проведению химико-токсикологических исследований. Одним из важнейших факторов, влияющим на проведение исследования, является качество лекарственных форм, задействованных в нем. На данный момент, количество лекарственных препаратов несоизмеримо велико. Более того, их количество продолжает неуклонно расти. При этом наиболее популярной и общеупотребительной готовой лекарственной формой (ГЛФ) для лекарственных средств является таблетка [1]. В связи с крайне высоким распространением твердых лекарственных форм, довольно высок процент их участия в доклинических исследованиях, где, в качестве тест-систем чаще всего используются мелкие грызуны. По ряду причин, таких как: несоответствие дозы и слишком крупный размер лекарственной формы, ввести животным таблетки в неизменном виде не представляется возможным. Именно поэтому, для адекватной оценки действия объекта, необходимо перевести его в иную, удобную для введения, форму. Суспензия, является предпочтительной формой для внутрижелудочного введения большинства тестируемых и стандартных объектов, представленных в твердой лекарственной форме [2]. Но и здесь имеются свои сложности. Обратимся к определениям, которые дает ГФ XIII издания [3]:

Таблетки – твердая дозированная лекарственная форма, чаще всего получаемая прессованием порошков или гранул, содержащих одно или более действующих веществ с добавлением или без вспомогательных веществ.

Ключевой момент, интересующий нас в данном определении – вспомогательные вещества (ВВ). ВВ – вещества неорганического или органического происхождения, используемые в процессе производства, изготовления лекарственных препаратов для придания им необходимых физико-химических свойств.

Таким образом, ВВ – неотъемлемая часть готовых лекарственных форм в общем, и таблеток в частности. И как неотъемлемая часть таблеток, ВВ так же будут неотъемлемой частью тех суспензий, в которые переводятся таблетки. Самыми распространенными носителями для суспензий являются – 1% раствор крахмала, 0,5% и 1% растворы метилцеллюлозы (МЦ) и карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ). Эти вещества относятся к группе ограниченно-набухающих высокомолекулярных соединений (ВМС), а по принципу действия классифицируются как ВМС, увеличивающие вязкость дисперсионной среды. В то же время в технологии производства таблеток имеется группа ВВ под названием «разрыхлители». Разрыхляющие вещества используют для улучшения распадаемости или растворения, обеспечивая механическое разрушение таблеток в жидкой среде. К таким веществам относятся группа набухающих ВВ – крахмал пшеничный, картофельный, альгинаты и др. Часть из них встречается практически во всех таблетках, но бывает и так, что разрыхлители составляют довольно существенную часть таблетки. В этом случае при изготовлении суспензии, в дисперсионной среде может находиться два и более вещества обладающих сходными свойствами – увеличивающими вязкость раствора. Чаще всего это приводит к загустеванию суспензии и полной невозможности ее дозирования.

Целью данной работы было оценить влияние вспомогательных веществ таблеток ребамипида на выбор носителя для введения лабораторным животным.

## Экспериментальная часть

В качестве объекта исследования были выбраны таблетки Ребамипида, упрощенный состав которых приведен в таблице 1.

**Таблица 1**

**СОСТАВ ТАБЛЕТКИ РЕБАМИПИДА**

| Компонент | Количество |
|---|---|
| Ребамипид | 300 мг |
| Пропиленгликоль альгинат | 202 мг |

| Компонент | Количество |
|---|---|
| Другие дезинтегранты | 60 мг |
| Компоненты улучшающие прессуемость | 252 мг |
| Антифрикционные компоненты | 16 мг |
| Масса таблетки | 830 мг |

В качестве носителей для суспензий были выбраны 1% крахмальный гель и вода дистиллированная. Суспензии сравнивались по следующим показателям: описание, седиментационная устойчивость, ресуспендируемость, проходимость через зонд.

Для оценки высоты отстоявшегося слоя, характеризующего седиментационную стабильность суспензий, равные объемы суспензий (10 мл), помещали в одинаковые пробирки, взбалтывали в течение 15 с и оставляли для отстаивания. Через 1 час измеряли высоту отстоявшегося слоя. Ресуспендируемость определяли, как способность частиц дисперсной фазы равномерно распределятся во всем объеме суспензии после взбалтывания в течение 20 секунд, определение проводили для 10 мл суспензии, критерий оценки да/нет. Проходимость оценивали через стандартный металлический зонд, с диаметром трубки 2,3 мм. Суспензия должна проходить свободно, без значительных усилий со стороны экспериментатора, критерий оценки да/нет. Результаты представлены в таблице 2.

**Таблица 2**

**РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ СУСПЕНЗИЙ, ПРИГОТОВЛЕННЫХ НА ДИСТИЛЛИРОВАННОЙ ВОДЕ И 1% РАСТВОРЕ КРАХМАЛА**

| Носитель | Описание | Высота отстоявшегося слоя, см | Ресуспендируемость | Проходимость через зонд |
|---|---|---|---|---|
| 1 % раствор крахмала | Желеобразная, бесцветная, не расслаивающаяся, опалесцирующая масса | Невозможно определить | Невозможно определить | Нет |
| Дистиллированная вода | Бесцветная, вязкая, опалесцирующая жидкость | 1,5±0,2 | Да | Да |

Из данных приведенных в таблице № 2, можно заключить, что некоторые компоненты ГЛФ, относящиеся к группе разрыхлителей набухающего действия при растворении в воде дают вязкие растворы, которые в состоянии обеспечить достаточную стабильность суспензий, приготавливаемых на их основе, и такие суспензии в дополнительной стабилизации не нуждаются.

## Выводы

Установлено, что ВВ оказывают влияние не только на эффективность ГЛФ, но и на выбор носителя для приготовления суспензий из нее. Выбор компонентов, определяющих конечные характеристики этой формы, может оказывать решающее значение на качество лекарственной формы. В свою очередь, качество лекарственной формы является одним из тех факторов, значение, которого в современных исследованиях невозможно приуменьшить.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII издание, том 2, Москва: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2015. 1003 с.

2. Гущина С.В., Макарова М.Н., Пожарицкая О.Н. Сравнительное токсикологическое изучение носителей для лекарственных средств, применяемых в доклинических исследованиях. Международный вестник ветеринарии. 2015. 3: 92-98.

3. Промышленная технология лекарств, под редакцией профессора В. И. Чуешова, т.2, Харьков: МТК-Книга; Издательство НФАУ, 2002. 560 с.

**SUMMARY**

***INFLUENCE OF AUXILIARY SUBSTANCES OF THE SOLID DOSAGE FORM ON THE SELECTION OF THE CARRIER FOR INTRODUCTION TO THE LABORATORY ANIMAL***

**Kirichenko D. V. Head of provisory service**
**JSC Scientific and Production Association "House of Pharmacy"**
**188663, Leningrad Region, Vsevolozhsk district, item Kuzmolovsky, 245, Russia**

The aim of this work was to study the effect of the auxiliary substances of rebamipide tablets on the choice of carrier for administration to laboratory animals. It was found that the auxiliary substances influence the choice of carrier for the preparation of suspensions for administration to animals through the probe.

***Key words:*** carrier, preclinical studies, suspensions for administration to animals, auxiliary substances.

**REFERENCES**

1. State pharmacopeia of the Russian Federation. XIII ed., vol. 2. Moscow: Scientific center of examination of means of medical application, 2015. 1003 p.

2. Gushchina S.V., Makarova M.N., Pozharitskaya O.N. Comparative toxicological studying of carriers for the pharmaceuticals applied in preclinical researches. International bulletin of a veterinary medicine. 2015.3:92-98.

3. Chuyeshov V.I. Production technology of drugs, vol. 2. Kharkov: MTK-Kniga; NFAU Publ., 2002. 560 p.

## СОВРЕМЕННЫЕ СИСТЕМЫ ПОДГОТОВКИ ВОЗДУХА НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

**Кодаш А.А., студ. 3 курса**
Руководитель: **Рубцова Л.Н.**, канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail***: artemij.kodash@pharminnotech.com

Рассмотрены механизмы очистки воздуха и современные системы его подготовки на фармацевтическом производстве.

***Ключевые слова****: воздух, кондиционер, фильтр, HVAC, ОВК, HEPA, ULPA, эффект инерции, эффект зацепления, эффект диффузии, MPPS, фильтрующие материалы.*

Внедрение передовых технологий и новых разработок в фармацевтической промышленности направлено на улучшение качества получаемых лекарственных средств. Значительное влияние на этот показатель оказывают внешние условия производства, такие как температура, относительная влажность воздуха, фильтрация и вентиляция воздуха. Отопление, вентиляция и кондиционирование (ОВК), также HVAC – технологии поддержания в заданных пределах параметров воздуха, комфортных для человека и оборудования, и для обеспечения качества конечного лекарственного продукта.

Конструкция системы ОВК оказывает огромное влияние на профилактику и контроль перекрестной контаминации, а также обеспечивает высокую гигиеничность рабочего места. Система ОВК выполняет три основные функции. Во-первых, поддерживает основные параметры среды, такими параметрами являются: температура и влажность воздуха в производственных помещениях. Во-вторых, контролирует содержание в воздухе пыли, частиц и микроорганизмов посредством фильтрации воздуха с использованием высокоэффективных воздушных фильтров. В-третьих, обеспечивает требуемый перепад давления между зонами, которые должны оставаться «чище», чем окружающее пространство, и должны находиться под «положительным» давлением, что уменьшает вероятность загрязнения воздуха. На промышленном производстве система ОВК представлена посредством центрального кондиционера. Современные центральные кондиционеры выпускаются в виде набора стандартных заменяемых модулей, каждый из которых выполняет определенную функцию. Секция охлаждения представляет собой водяной или фреоновый мед-

но-алюминиевый теплообменник. Для нагрева воздуха в кондиционере используется секция подогрева, выполняемая в трех вариантах – с водяным, паровым или электрическим нагревателем. Вентиляторная секция предназначена для забора воздуха и нагнетания его в кондиционируемые помещения. Вентиляторная секция может располагаться между другими секциями, либо на выходе из кондиционера. Уровень шума снижается в секции шумоглушения. Внутри секции шумоглушения закреплены звукопоглощающие пластины, которые изготавливаются из нескольких слоев минеральной ваты специально подобранной плотности. Относительная влажность воздуха поддерживается на заданном уровне в секции оросительного увлажнения водой или секции парового увлажнения.

Центральный кондиционер включает в себя две секции фильтрации: первичную и вторичную. Первичная секция фильтрации включает в себя фильтры грубой очистки класса G1-G3. Такой класс очистки задерживает до 60 % пыли. Вторичная секция фильтрации включает в себя фильтры тонкой очистки класса F5-F9. Такой класс очистки задерживает до 90 % пыли. Фильтры тонкой очистки воздуха – HEPA (High Efficiency Particulate Air) –представляет собой пылевой воздушный фильтр высокой эффективности. Фильтры HEPA во многих воздухоочистителях являются основным фильтрующим элементом. Фильтры высокоэффективной очистки воздуха являются фильтрами третьей ступени и устанавливаются непосредственно на конце воздуховода перед чистой зоной.

Более совершенными по сравнению с HEPA, являются фильтры ULPA (Ultra Low Penetrating Air), способные улавливать до 99,999 % частиц диаметром свыше 0,1 мкм. Такие фильтры по принципу действия не отличаются от моделей HEPA, но стоят дороже и применяются в более дорогих моделях воздухоочистителей.

Основными фильтрующими материалами являются полимеризованные эфиры, полипропилен, стекловолокно, пенополиуретан или полотно с угольным наполнителем. Каждый из этих материалов обладает специфическими свойствами благодаря сложной структуре материала, дополнительным пропиткам, и сложной технологии производства. Например, для улучшения прочности фильтра, материал изготавливают с армирующей сеткой. Для увеличения пылеёмкости фильтровального материала и с целью преждевременного его забивания, изготавливают фильтроматериал с градиентом пористости структуры, то есть с изменением плотности материала по ходу движения загрязненного воздуха. HEPA-фильтры рассчитаны на фильтрацию частиц среднего размера (среди микроскопических).

Эти частицы улавливаются волокнами при помощи трех механизмов. Первый носит название эффекта инерции (impact), который проявляется при улавливании крупных частиц (диаметром более 0,3 мм). Линии воздушного потока искривляются вблизи волокна, огибая препятствие, и благодаря большой инерции, частицы большого диаметра не способны огибать волокна, следуя по искривлённой траектории в потоке воздуха, и задерживаются в одном из них. Поэтому они продолжают прямолинейное движение до непосредственного столкновения с препятствием. Этот эффект увеличивается с уменьшением пространства между волокнами и увеличением скорости воздушного потока. Второй механизм – эффект зацепления (interception), он происходит тогда, когда линия тока воздуха проходит близко (на расстоянии порядка толщины волокна или ближе) к фильтровальному волокну. Частицы прилипают к волокнам. Их называют частицами с максимальной проникающей способностью, Most Penetrating Particle Size (MPPS). Третий механизм улавливания частиц волокнами происходит из-за эффекта диффузии (diffusion), и представляет собой столкновение мельчайших частиц загрязнений, с диаметром меньше 0,1 мкм, с частицами газа, и с последующим замедлением первых при прохождении через фильтр. Такие частицы начинают совершать движения в стороны от линий воздушного потока на расстояния, превышающие их диаметр. Такое поведение подобно броуновскому движению и увеличивает вероятность того, что частица остановится окончательно под действием одного из вышеуказанных механизмов. При низких скоростях воздушного потока этот механизм становится доминирующим. Диффузионный механизм преобладает при фильтрации частиц с диаметрами меньше 0,1 мкм. Зацепление и инерция преобладают для частиц более 0,4 мкм в диаметре. Частицы размером порядка 0,2-0,3 мкм фильтруются не столь эффективно, и являются Most Penetrating Particle Size.

Модульность конструкции агрегатов позволяет подобрать индивидуальную установку, отвечающую конкретным требованиям проекта. В зависимости от функциональных особенностей агрегата возможны различные варианты его компоновки.

**Вывод**

Рассмотрены два основных компонента системы подготовки воздуха в промышленных помещениях и в помещениях фармацевтической промышленности в частности – система ОВК и фильтры финишной очистки воздуха. Обозначено назначение названных систем, рассмотрены их основные конструкционные элементы, а также приведены механизмы улавливания частиц волокнами фильтра.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. ГОСТ Р ЕН 1822-1-2010 Высокоэффективные фильтры очистки воздуха EPA, HEPA и ULPA. Часть 1. Классификация, методы испытаний, маркировка. Москва. Стандартинформ.2011.

2. ГОСТ ИСО 14644-1-2002 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистоты воздуха. ИПК. Издательство стандартов. 2003.

3. Гаврилов А.С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов. – М.: ГОЭТАР-Медиа. – 2010. – С.57-87.

4. Вестник УКЦ АПИК: Воздушные фильтры и их классификация // Журнал «Мир климата». – 2009. – № 53.

**SUMMARY**

***MODERN SYSTEM OF AIR CONDITIONING IN PHARMACEUTICAL MANUFACTURING***

**Kodash A.A., 3rd year student**
**St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

This article describes mechanisms of air purification and modern systems of air conditioning in pharmaceutical manufacturing.

***Key words:*** air, conditioner, filter, HVAC, HEPA, ULPA, MPPS, impact, interception, diffusion, filtration material.

**REFERENCES**

1. GOST R EN 1822-1-2010 Highly efficient air purification filters EPA, HEPA and ULPA. Part 1. Classification, test methods, marking. Moscow. Standartinform.2011.

2. GOST ISO 14644-1-2002 Clean rooms and associated controlled environments. Part 1. Classification of air purity. PKI. Publishing house of standards. 2003.

3. Gavrilov A.S. Pharmaceutical technology. Production of medicines. – M.:GOETAR-Media. – 2010. – P. 57-87.

4. Vestnik UKTS APIK: Air filters and their classification//Magazine “World of Climate”. – 2009. – № 53.

## ИССЛЕДОВАНИЕ КИНЕТИКИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ 5-[2-(3-ТРЕТ-БУТИЛАМИНО-2-ГИДРОКСИПРОПОКСИ)ФЕНОКСИМЕТИЛ]-3-МЕТИЛ-1,2,4-ОКСАДИАЗОЛА ГИДРОХЛОРИДА ИЗ ГЛАЗНЫХ ПЛЕНОК

**Король М.В., асп. 4 года обучения**
Руководитель: **Буракова М.А.,** к. фарм. н., доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** bolshakova-maria@yandex.ru

Получены глазные лекарственные пленки на основе натрий-карбокиметилцеллюлозы и поливинилового спирта с включением в полимерную матрицу противоглаукомного лекарственного вещества, 5-[2-(3-трет-бутиламино-2-гидроксипропокси)феноксиметил]-3-метил-1,2,4-оксадиазола гидрохлорида. Изучена кинетика его высвобождения из пленок методом in vitro.

***Ключевые слова:*** *натрий-карбоксиметилцеллюлоза, 5-[2-(3-трет-бутиламино-2-гидроксипропокси) феноксиметил]-3-метил-1,2,4-оксадиазола гидрохлорид, глазные лекарственные пленки, пролонгированное высвобождение, глаукома*

Одним из приоритетных направлений развития фармации является создание новых полимерных лекарственных форм.

Использование полимеров в качестве основы лекарственных форм может не только устранить многие недостатки традиционных офтальмологических препаратов, но и добавить новые свойства, такие, например, как, пролонгированное действие препарата. Постепенный выход лекарственного вещества из глазных полимерных пленок обеспечивает длительное поддержание необходимой концентрации действующего вещества локально в определённой ткани. Тем самым, устраняется необходимость дополнительного многократного введения лекарственного вещества, снижается токсичность и побочные эффекты, повышается стабильность и эффективность за счёт равномерной скорости подачи и эффективного расхода действующего вещества [1].

Несмотря на ряд достоинств использования полимерных лекарственных пленок, нельзя не учитывать их возможные ограничения, такие как биологическая несовместимость, а также более высокую стоимость по сравнению с традиционными глазными каплями. Использование в качестве основы синтетических производных целлюлозы, может быть также сопряжено с рядом осложнений, связанных с необходимостью введения в лекарственную форму консервантов, препятствующих развитию микробной контаминации [2].

В качестве полимерной матрицы для получения глазных лекарственных пленок мы использовали натрий-карбоксиметилцеллюлозу и поливиниловый спирт. Нами были созданы глазные лекарственные пленки на основе этих полимеров, с включением 5-[2-(3-трет-бутиламино-2-гидроксипропокси)феноксиметил]-3-метил-1,2,4-оксадиазола гидрохлорида. Созданные глазные пленки были способны к длительному равномерному высвобождению действующего вещества в течение нескольких часов.

Таким образом, целью нашей работы было исследование кинетики высвобождения 5-[2-(3-трет-бутиламино-2-гидроксипропокси)феноксиметил]-3-метил-1,2,4-оксадиазола гидрохлорида из полимерных пленок на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозы и поливинилового спирта.

## Экспериментальная часть

Для получения полимерных пленок в работе использовали натрий-карбоксиметилцеллюлозу (Mikro-Technik GmbH & Co, Германия), поливиниловый спирт (“MP Biomedicals”, США). 5-[2-(3-трет-бутиламино-2-гидроксипропокси)феноксиметил]-3-метил-1,2,4-оксадиазола гидрохлорид (ООО «НПФ «КЕМ», Россия).

Было получено 10 глазных полимерных пленок из натрий-карбоксиметилцеллюлозы и поливинилового спирта методом полива на твердую подложку. Лекарственные пленки готовили в асептических условиях. Так как 5-[2-(3-трет-бутиламино-2-гидроксипропокси)феноксиметил]-3-метил-1,2,4-оксадиазола гидрохлорид легко растворим в воде, его вводили в состав полимерной композиции в виде водного раствора и после фильтрации и деаэрации разливали на подложки. Высушенные пленки после снятия остаточных напряжений снимали, дозировали в стерильные полимерные контурные упаковки. Хранили пленки при температуре 8±2°С в защищенном от света месте.

Для изучения кинетических закономерностей выхода 5-[2-(3-трет-бутиламино-2-гидроксипропокси) феноксиметил]-3-метил-1,2,4-оксадиазола гидрохлорида из пленок был применен тест «Растворение». Тест проводили на приборе SOTAX AT 7 smart (Швейцария), аппарат «лопастная мешалка». Объем среды растворения 900 мл, температура 37°С. Скорость вращения лопастных мешалок 50 об/мин. В качестве среды растворения использовали: воду очищенную (ОФС 2.2.0020.15) и физиологический раствор (Roche Diagnostics, Германия).

Для определения концентрации 5-[2-(3-трет-бутиламино-2-гидроксипропокси)феноксиметил]-3-метил-1,2,4-оксадиазола гидрохлорида использовали спектрофотометрический способ анализа(спектрофотометр «ПЭ-5400УФ», Россия). Электронный спектр данного вещества при его концентрации в водном

растворе 1% характеризуется наличием одного максимума поглощения при 272 нм. Определяли оптическую плотность раствора при указанном значении длины волны, потом с помощью калибровочного графика устанавливали концентрацию вещества в растворах.

Одновременно проводили исследование кинетики высвобождения 5-[2-(3-трет-бутиламино-2-гидроксипропокси)феноксиметил]-3-метил-1,2,4-оксадиазола гидрохлорида из глазных капель Проксодолол 1% (Московский эндокринный завод, Россия). Изучение проводили методом диффузии через полупроницаемую мембрану (нелакированный целлофан) при температуре 37°С.

На рисунке 1 представлены кривые, показывающие кинетику высвобождения исследуемого вещества из глазных лекарственных пленок и глазных капель.

На основании полученных исследований установлено, что высвобождение 5-[2-(3-трет-бутиламино-2-гидроксипропокси)феноксиметил]-3-метил-1,2,4-оксадиазола гидрохлорида из глазных капель происходит практически мгновенно. В случае с глазными пленками, напротив, имеет место пролонгирование терапевтического действия в течение длительного промежутка времени.

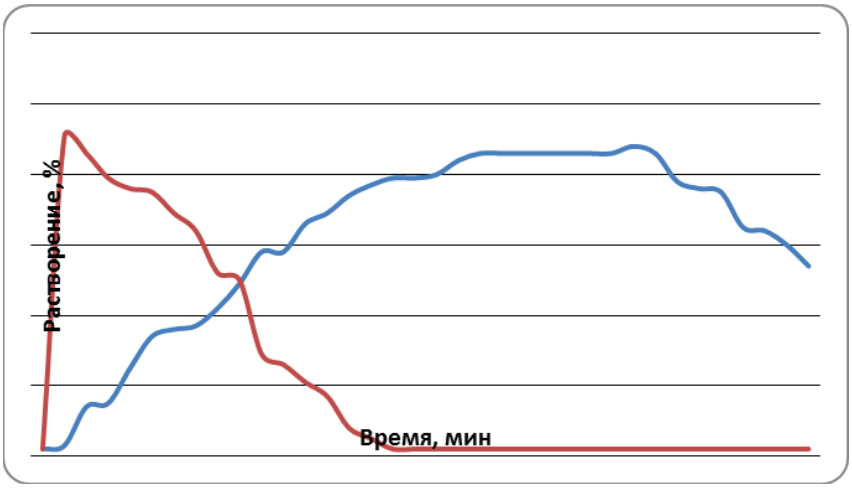



**Рис. 1.** Кинетика высвобождения исследуемого вещества из глазных лекарственных пленок и глазных капель

5-[2-(3-трет-бутиламино-2-гидроксипропокси)феноксиметил]-3-метил-1,2,4-оксадиазола гидрохлорид в форме капель быстро вымывается из тканей глаза, в результате чего его концентрация со временем снижается и это приводит к необходимости повторного применения. Полученные полимерные пленки обеспечивают постоянное поступление вещества в ткани глаза, способствуя поддержанию постоянной действующей концентрации, что и повышает эффективность глазных лекарственных пленок по сравнению с каплями.

## Выводы

На основании проведенных исследований установлено что пролонгированное высвобождение 5-[2-(3-трет-бутиламино-2-гидроксипропокси)феноксиметил]-3-метил-1,2,4-оксадиазола гидрохлорида из пленок на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозы и поливинилового спирта за счет диффузии лекарственного вещества из полимерной матрицы приводит к возможности сокращения инстилляций до 1 раза в сутки. Таким образом, созданные полимерные системы могут служить основой для создания новых лекарственных препаратов пролонгированного действия для лечения глаукомы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А.И. Тенцова, М.Т. Алюшина. Полимеры в фармации.- Москва: «Медицина», 1985.-256 С.

2. Изучение физико-механических свойств глазных лекарственных пленок / И.М. Перцев, Л.А. Христенко, Д.А. Рачев и др. // Фармация. – №6 – 1983. С. 38-41.

**SUMMARY**

***THE STUDY OF THE KINETICS OF RELEASE OF 5-[2-(3-TERT-BUTYLAMINO-2-HYDROXYPROPOXY)PHENOXYMETHYL]-3-METHYL-1,2,4-OXADIAZOL HYDROCHLORIDE FROM EYE FILMS***

**Korol M. V., asp. 4 years of study**
**St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Received ocular drug films based on sodium-karboksimetilcelljulozy and polyvinyl alcohol with the inclusion in the polymer matrix of the anti-glaucoma drugs, 5-[2-(3-tert-butylamino-2-hydroxypropoxy) phenoxymethyl]-3-methyl-1,2,4-oxadiazol hydrochloride. The kinetics of its release from films by in vitro method has been studied.

***Keywords:*** sodium carboxymethyl cellulose, 5 – [2-(3-tert-butylamino-2-hydroxypropoxy)phenoxymethyl] – 3-methyl-1,2,4-oxadiazole hydrochloride, eye medicinal films, prolonged release, glaucoma.

**REFERENCES**

1. A. I. Tentsova, M. T. Alyushina. Polymers in pharmacy.- Moscow: “Medicine”, 1985.-256 P.

2. The development of polymer films with doxorubicin / E. N. Karpenko, L. N. Erofeev, L. E. Siplivaya etc. / / pharmacy. – №6 – 2004.

3. Mashkovsky M. F. drugs – 15th ed., pererab., correct. and extra – M.: OOO “Publishing house New Wave”, 2005. Page. 1200.

4. Study of physical and mechanical properties of eye medicinal films / I. M. Pertsev, L. A. Khristenko, D. A. Grachev, etc. / / pharmacy. – No. 6 – 1983. Page. 38-41.

## ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ: ИХ ПРИМЕНЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

**Кузнецов А.Г., студ. 2 курса; Осколков Д.В., студ. 2 курса**
Руководитель: **Басевич А. В.**, канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail***: gelbundschwarz@mail.ru

Проведен обзор перспективной лекарственной формы – трансдермальных терапевтических систем (ТТС), отечественного рынка ТТС и перспектив их дальнейшего использования и модернизации.

***Ключевые слова:*** *трансдермальная терапевтическая система, лекарственная форма.*

Одна из важнейших задач в процессе разработки новых лекарственных препаратов – это выбор подходящей лекарственной формы(ЛФ). Одной из перспективных ЛФ являются трансдермальные терапевтические системы. ТТС представляют собой лекарственную форму для наружного применения, предназначенную для контролируемой доставки лекарственного вещества (веществ) в системный кровоток путём пассивной или активной диффузии через неповрежденную кожу [1]. Свойтсва ТТС, их достоинства и недостатки представлены в таблице 1.

В настоящее время применяются 4 поколения ТТС:

1. Резервуарная (1 поколение – рисунок 1) ТТС: характеризуется наличием резервуара, в котором находится растворенное лекарственное вещество в виде жидкости или геля. Сложен в изготовлении, немного громоздкий, но находит свое применение до сих пор, для высвобождения малых, липофильных ЛВ с высокой концентрацией. [2]

2. Матриксная (2 поколение – рисунок 1) ТТС: более продвинутая форма ТТС, в которой резервуар как таковой заменен на матрикс, который одновременно выполняет функцию хранения и высвобождения. [2]

3. Адгезивно-матриксный (3 поколение – рисунок 1) ТТС: наиболее распространенный вид, является модификацией матриксного. В данном типе ТТС адгезивно-матриксный слой выполняет такие функции как: прилипание, хранение, высвобождение лекарства и контроль за уровнем высвобождения препарата. [2]

4. Инновационные (4 поколение – рисунок 1) ТТС: недавно вышедшие, находящиеся в разработке и/или еще не вышедшие на рынок ТТС. Характеризуются дополнительными физическими, физико-химическими, химическими модификациями (применение ионофореза, электрофореза, безкавитационного ультразвука или сонофореза, эмульсий, суспензий, липосомальных структур, химических и биохимических веществ и микроигл) для улучшения биодоступности различных ЛВ, что позволяет увеличить спектр доступных для использования субстанций с целью построения ТТС [2].

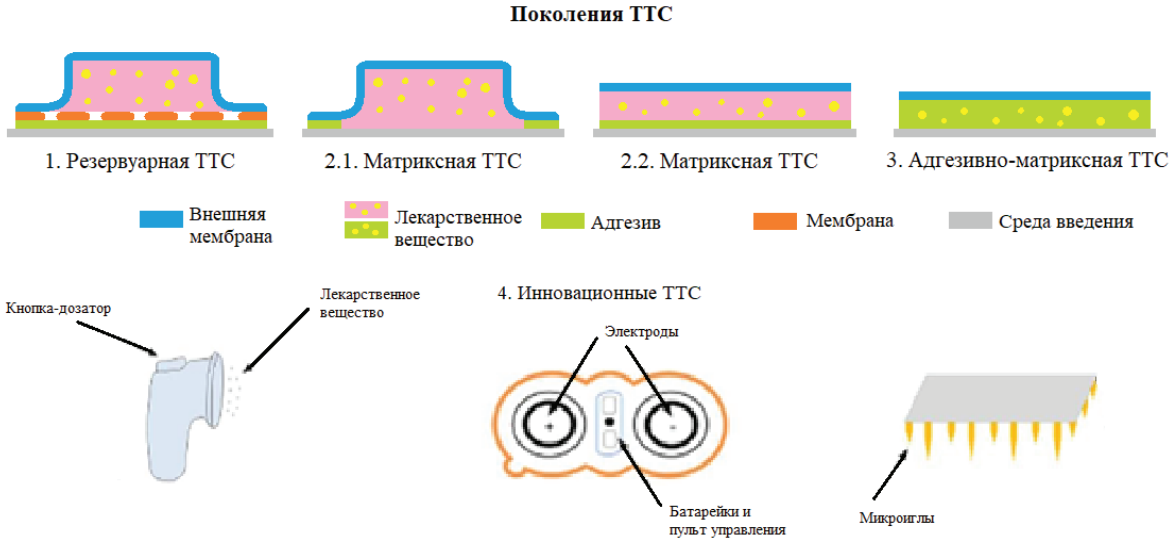



**Рис. 1.** Схемы строения различных поколений ТТС

Был проанализирован государственный реестр лекарственных средств [3], и, на основе полученных данных, составлен список ТТС, находящихся на российском рынке ЛС, химических субстанций в них использующихся и стран производителей данных ТТС (таблица 1).

**Таблица 1**

**ОСНОВНЫЕ ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА РЫНКА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

| Страна-производитель | Международное непатентованное или химическое наименование | Торговое наименование лекарственного препарата |
|---|---|---|
| Россия | Беладонны листьев экстракт + перца стручкового плодов экстракт | Перцовый пластырь |
| Россия | Бриллиантовый зеленый + Нитрофурал + Хлорамфеникол | Лейкопластырь бактерицидный |
| Франция | Салициловая кислота | Ургокор мозольный |
| Германия | Лидокаин | Версатис |
| Германия | Бупренофин | Транстек |
| Россия | Никотин | Никоретте |
| Швейцария | Диклофенак | Флектор |
| Ирландия | Ритиготин | Ньюпро |
| Россия | Диклофенак | Вольтарент |
| Россия | Этинилэстрадиол+Норэлгестромин | Евра |
| Швейцария | Никотин | Ниотинел |

| Страна-производитель | Международное непатентованное или химическое наименование | Торговое наименование лекарственного препарата |
|---|---|---|
| Россия | Фентанил | Дюрогезик Макрикс |
| Германия | Нитроглецирин | Депонит 10 |
| Бельгия | Фентанил | Дюрогезик |
| Германия | Эстрадиол | Климара |
| Бельгия | Этинилэстрадиол+Норэлгестромин | Евра |
| Словения | Фентанил | Фентадол Резервуа |
| Дания | Фентанил | Фендивия |

Проведя анализ литературы, можно заметить, что спектр применения ТТС сильно расширяется. Растёт интерес к ТТС, воздействующим на процессы метаболизма, получены результаты по поддержанию постоянного физиологически-нормального уровня инсулина в крови у животных, больных диабетом первого типа [4]. Проводятся исследования в области создания антибактериальных ТТС на основе фитосубстанций [5] и пробиотиков [6]. Активно исследуются субстанции для лечения психических и неврологических заболеваний [7] и для применения в комплексной терапии.

Поэтому считаем, что разработку нового инновационного препарата в виде ТТС актуальной и востребованной.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея XIII издания, ОФС.1.4.1.0016.15 Трансдермальные пластыри, том 2, 2015, стр. 111-114.

2. Michael Pastore, Yogeshvar Kalia, Michael Horstmann, and Michael S Roberts, Transdermal patches: history, development and pharmacology. British Journal of Pharmacology, том 172(9), 2015, стр. 2179–2209.

3. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. 2018

4. Огай М. А., Степанова Э. Ф., Ларионов Л. П., Петров А. Ю., Кирпиченков М. В. «Фармакологические исследования разработанной трансдермальной терапевтической системы с таурином для коррекции метаболического синдрома» Кубанский научный медицинский вестник, № 3-4, 2010, стр. 148-151.

5. Хаджиева З.Д., Теунова Е.А., «Изучение антимикробной активности и количественное определение биологически активных веществ в фитопластыре противовоспалительного действия» Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация, том 12-2, № 22 (93), 2010, стр. 52-54.

6. Забокрицкий Н. А., Коломиец О. В., «Разработка экспериментальных образцов новых пробиотических препаратов для наружного применения на основе трансдермальных терапевтических систем» Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке», том 16, № 6, 2014, стр. 26-40.

7. Артемьев Д.В., «Ротиготин – трансдермальная терапевтическая система: новые возможности для лечения болезни Паркинсона» Современная терапия в психиатрии и неврологии, № 1, 2013, стр. 19-24.

## SUMMARY

### *TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEMS: THEIR APPLICATION AND PROSPECTS OF DEVELOPMENT*

**Kuznetsov A.G., 2nd year student**
**Oskolkov D.V., 2nd year student**
**St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

A survey has been conducted, involving transdermal therapeutic systems (TTS) as an advanced dosage form, distribution on the Russian market, and future prospects of the dosage form.

***Key words:*** transdermal therapeutic systems, advanced dosage form.

**REFERENCES**

1. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIII, OPA.1.4.1.0016.15 Transdermal plasters, vol. 2, 2015, pp. 111-114.

2. Michael Pastore, Yogeshvar Kalia, Michael Horstmann, and Michael Roberts, «Transdermal patches: history, development and pharmacology» British Journal of Pharmacology, vol. 172(9), 2015, pp. 2179–2209.

3. State Register of Medicines of the Russian Federation. 2018.

4. Ougai M., Stepanova E., Larionov L., Petrov A. «Pharmacological studies of the developed transdermal therapeutic system with taurine for the correction of metabolic syndrome», Kuban Research Medical Gazette, № 3-4, 2010, pp. 148-151.

5. Khadjieva Z., Teunova E. «Study of antimicrobial activity and quantitative determination of biologically active substances in anti-inflammatory plasters», Scientific bulletins of the Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy, vol. 12-2, № 22 (93), 2010, pp. 52-54.

6. Zabokritskiy N., Kolominets O. «Development of experimental samples of new probiotic drugs for external use on the basis of transdermal therapeutic systems» Electronic scientific and educational Bulletin of Health and education in the XXI century, vol. 16, № 6, 2014, pp. 26-40.

7. Arthemiev D., Rotigotine – transdermal therapeutic system: new opportunities for treating Parkinson's disease. Modern therapy in psychiatry and neurology, № 1, 2013, pp. 19-24.

## РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ОЧИЩЕННОГО ЭКСТРАКТА ДЛЯ ВЫДЕЛЕНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ФЛАВОНОИДОВ

**Лежнева К.Е., магистр. 2 года обучения**

Руководитель: **Сорокин В.В.,** канд. фарм. наук, доц.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** Kseniya.Lezhneva@pharminnotech.com

В работе рассмотрена технология получения очищенного экстракта клевера лугового травы, пригодного для выделения из него индивидуальных флавоноидов.

***Ключевые слова:*** *экстрагирование, сумма флавоноидов, клевер луговой, мацерация, сухой остаток.*

В настоящее время все больший интерес вызывают вещества, относящиеся к классу флавоноидов и изофлавоноидов. Департамент США по сельскому хозяйству провел большое количество исследований, связанных с определением антиоксидантных свойств флавоноидов. Флавоноиды – это мощные антиоксиданты, часто по своей активности, превосходящие синтетические антиоксиданты. Они контролируют окислительный стресс и перикисное окисление мембранных липидов [1].

Введено понятие ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity) – способность улавливать кислородные радикалы. Значение ORAC важно для космецевтиков и средств для ухода за телом, так как старение кожи обычно происходит из-за перикисного окисления липидов, входящих в состав клеточных мембран и межклеточных структур.

В связи с этим одной из задач нашей работы было получение очищенного экстракта клевера лугового травы, пригодного для выделения из него индивидуальных флавоноидов, относящихся к классу изофлавоноидов.

### Экспериментальная часть

В качестве объекта исследования была взята надземная часть клевера лугового, соответствующая по показателям качества требованиям ГФ XIII [2].

На процесс экстрагирования ЛРС существенное влияние оказывает природа экстрагента. Изменяя экстрагент, его состав и количество можно получать извлечения, направленно обогащенные биологически активными веществами. Образцы экстрактов получали методом мацерации при рассчитанных параметрах: температура – $50^0$С, время экстракции – 45 минут, скорость перемешивания – 450 оборотов в минуту [3].

Для исследования возможности обеспечения направленной экстракции флавоноидов (экстрагировании преимущественно БАВ флавоноидной природы с минимальным содержанием сопутствующих веществ) наземной части клевера лугового использовали как традиционный экстрагент – спирт этиловый различной концентрации, так и системы (смеси) экстрагентов. В работе использовались следующие системы экстрагентов (объемное отношение):

• система № 1. Спирт этиловый 96% – этилацетат 1:1;
• система № 2. Спирт этиловый 96% – этилацетат 1:3;
• система № 3. Спирт этиловый 96% – этилацетат 3:1;
• система № 4. Спирт этиловый 96% – этилацетат 20:1;
• система № 5. Спирт этиловый 75% –этилацетат 95:5.

Для сравнительной характеристики разных образцов извлечений определяли следующие показатели: «сумма флаваноидов», «сухой остаток» [4].

Результаты испытаний представлены на диаграмме 1.

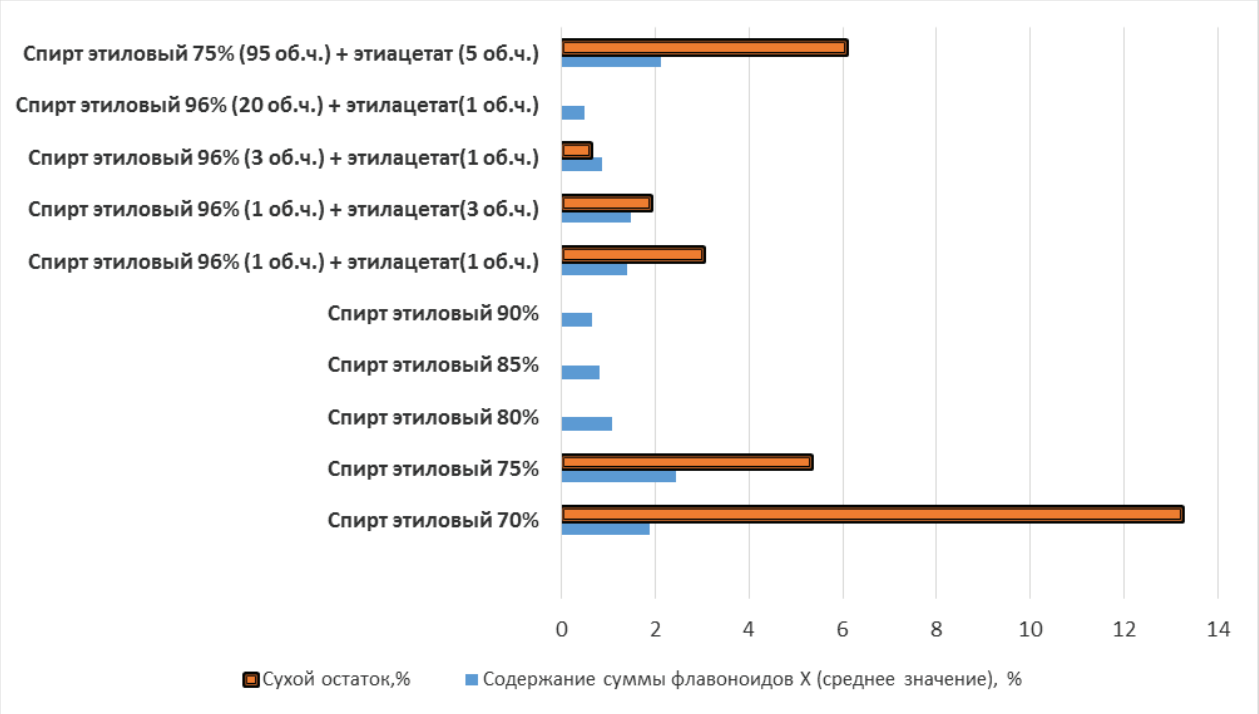



**Рис. 1.** Количественное содержание флавоноидов в извлечениях и масса сухого остатка в зависимости от типа экстрагента

Результаты показали, что концентрация флавоноидов максимальна в извлечениях, полученных с применением в качестве экстрагента систем №5, №2, а также спирта этилового в концентрациях 70% и 75%.

При этом, минимальное содержание сухого остатка в извлечениях, полученных с использованием выше обозначенных экстрагентов, наблюдается при использовании систем №5, №2, а также спирта этилового в концентрации 75%.

## Выводы

По результатам проведенных исследований можно сделать вывод, что получение извлечения, используемого в дальнейшем для выделения из него индивидуальных флавоноидов, целесообразно проводить с использованием в качестве экстрагента спирта этилового 75% и системы № 5 – спирт этиловый 75% –этилацетат (95:5 об. ч.).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Элжбиета Бранд-Гарнис, Ханс Бранд. Флаваноиды в косметике // Косметика и медицина. – 2001. – 5. – 22-38.

2. Государственная фармакопея XIII издание, том 2. – Москва, 2015.
3. Лежнева К.Е. Оптимизация параметров экстрагирования клевера лугового травы для выделения изофлаваноидов // Фармация. Сборник материалов конференции «Молодая фармация – потенциал будущего». – 2017. – 346-348.
4. ОФС 1.4.1.0018.15. Настои и отвары // Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т.2.

**SUMMARY**

***STUDY OF OPTIMAL PARAMETERS OF EXTRACTION FOR ISOLATION OF BIOACTIVE FLAVONOIDS FROM RED CLOVER***

**Lezhneva K.E., 1th year undergraduate**
**St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The paper considers the optimal type of extractant for extracting the sum of flavonoids from the ground part of the meadow clover.

***Key words:*** extraction, sum of flavonoids, red clover, maceration, dry residue.

**REFERENCES**

1. Eljbieta Brand-Garnis, Hans Brand. Flavonoids in cosmetics // Cosmetics and medicine. – 2001. – 5. – 22-38.
2. State Pharmacopoeia of the XIII edition, Vol. 2. – M.: Moscow, 2015.
3. Lezhneva K.E. Optimization of extraction parameters of clover of meadow grass for isolating isoflavanoids // Pharmacia. A collection of materials from the conference “Young Pharmacy is the Potential of the Future”. – 2017. – 346-348.
4. OFS 1.4.1.0018.15. Infusions and decoctions // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIII ed. T.2.

## ПЕРСПЕКТИВА ПОЛУЧЕНИЯ ДВУХСЛОЙНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ

**Лисина С.С., магистр. 1 года обучения**
Руководитель: **Смехова И.Е.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail***: lisina.sofya@mail.ru

Представлена характеристика двухслойных суппозиториев, рассмотрена технология и описаны способы получения некоторых из них.

***Ключевые слова:*** *двухслойные суппозитории, преимущества и недостатки, технология получения, вспомогательные вещества.*

Суппозитории – одна из наиболее известных и давно применяемых лекарственных форм, которая используется для лечения заболеваний урологического, гинекологического, проктологического профиля и др. [1]. Знание фармацевтических факторов, влияющих на качество суппозиториев, положило начало созданию новых разновидностей этой лекарственной формы [2].

Большой интерес представляет разработка двухслойных суппозиториев [3]. Они обладают рядом преимуществ по сравнению с традиционными: 1) не требуется многократного дозирования активных фармацевтических субстанций (АФС), что достигается путем их последовательного высвобождения; 2) в таких суппозиториях можно предотвратить химическую несовместимость АФС посредством их физического

разделения; 3) в них можно использовать вспомогательные вещества с разной температурой плавления; 4) появилась возможность контролируемой доставки АФС путем сочетания слоев с различными профилями высвобождения субстанций или совмещения слоев с замедленным и быстрым высвобождением в одной дозированной лекарственной форме [3].

Существуют различные способы получения двухслойных суппозиториев. Технология создания двух- и многослойных суппозиториев с горизонтальным слоем (рис. (а)) заключается в последовательном внесении основы с АФС и основы без АФС. Такой многослойный суппозиторий обеспечивает высокую терапевтическую эффективность [3,4].

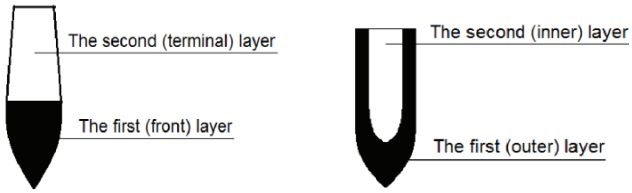



**Рис.** Схематическое изображение двухслойных суппозиториев с горизонтальным слоем (а); с внутренними и внешними слоями (б)

Другой способ получения двухслойных суппозиториев позволяет достигать интервальный эффект – подготовку организма к действию АФС. Внешний слой таких суппозиториев – оболочка (рис. (б)) – приготавливается методом выливания массы в охлажденную форму и последующим погружением в каждую форму металлических стержней для образования полости. После охлаждения в полости заливают суппозиторную массу для формования внутреннего слоя ядра. Оболочка таких суппозиториев изготавливается из основы с менее высокой температурой плавления, а для стержня используют основу с более высокой температурой. АФС вводят в оба слоя, что позволяет корректировать профиль высвобождения в нужном диапазоне. Для связывания обоих слоев используют поверхностно-активные вещества (ПАВ) [4].

В настоящее время созданы эффективные вагинальные двухкомпонентные суппозитории для лечения неспецифических вагинитов с клотримазолом и нитрофуралом на полиэтиленоксиде (ПЭО), Витепсоле и композиции с Na-карбоксиметилцеллюлозой, а также суппозитории с клотримазолом и цефазолином на Витепсоле [5].

В работе [6] описано получение двухслойных суппозиториев кровоостанавливающего действия с аминокапроновой кислотой (наружный слой) и перца водяного экстрактом жидким (внутренний слой). Витепсол Н-15 использовали для наружного слоя, смесь ПЭГ-6000 (полиэтиленгликоля) и ПЭО-400 (95:5) – для внутреннего.

Разработка двухслойных суппозиториев для лечения бактериального вагиноза и реколонизации влагалища лактобацилами с антибактериальными препаратами во внешнем слое, а в стержне – пробиотиками была представлена в работе [7]. Для приготовления стержня использовали Suppocire A-25 и Novata ABPH с температурой плавления 37-39 °С, а для наружного – Витепсол Н-15 и масло какао с более низкой температурой плавления (31-35 °С).

Опубликована работа [8], в которой получали двухслойные суппозитории для лечения мигрени с парацетамолом и метоклопрамид хлоридом на основе смеси ПЭГ-400 и ПЭГ-4000 (1:3).

Однако в целом производство двухслойных суппозиториев затруднено в связи с рядом возникающих при их получении проблем: расслоение слоев в процессе различных производственных операций; неполное затвердевание основы; неточный контроль массы отдельного слоя; кросс – контаминации между слоями; небольшого выхода. Их изготовление осложнено также необходимостью сочетания несовместимых АФС, использования дорогостоящего оборудования, требованием дополнительного времени на разработку, анализ и валидацию процесса. Немаловажным фактором, сдерживающим массовый выпуск, является и большая стоимость по сравнению с традиционными суппозиториями [3].

Таким образом, достижения последних десятилетий в фармацевтической технологии, биофармации заложили фундамент для получения новых, модернизированных лекарственных форм, в частности, двух-

слойных суппозиториев. Несмотря на имеющиеся сложности в технологии получения они являются перспективными для лечения различных видов заболеваний.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ярных, Т. Г. Изучение ассортимента суппозиторных основ (обзор) / Т. Г. Ярных, Е.В. Толочко, В.Н. Чушенко // Химико-фармацевтический журнал. – 2010. – Т.44. – № 10. – С. 21-26.

2. Демина, Н. Б. Суппозитории: аспекты модернизации лекарственной формы / Н. Б. Демина, М.Н. Анурова // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – № 4 (17). – С. 92-97.

3. Muaadh, A. A review on bi-layered suppositories/ A. Muaadh // European Journal of Scientific Research. – 2017. –Vol. 146. – №1. – P. 45–54.

4. Алексеев, К. В. Фармацевтическая технология. Суппозитории : учеб. пособие / К. В. Алексеев, Е. В. Блынская, С. К. Агапов ; под. общ. ред. С. А. Кедика. – М.; СПб.: ИФТ, 2015. – 560 с.

5. Ерофеева, Л.Н. Суппозитории для лечения неспецифических вагинитов [Электронный ресурс] / Л.Н. Ерофеева, И.М. Раздорская, Н.Д. Афонина. – Режим доступа: http://www.sworld.com.ua/konfer37/417.pdf (дата обращения: 16.02.2018).

6. Маринина, Т. Ф. Разработка технологии и анализ двухслойных суппозиториев кровоостанавливающего действия / Т. Ф. Маринина, Л.Н. Савченко, А.Ю. Саенко, И.Я. Куль // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2011. – № 22 (117). – Вып.16. – С. 235-238.

7. Пашаян, М.М. Разработка и исследование вагинальных суппозиториев, содержащих лактобактерии и растительные экстракты / М. М. Пашаян // Новый армянский медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 54-59.

8. Muaadh, A. Preparation and in vitro Evaluation of Paracetamol and Metoclopramide HCl Double-layered Suppositories for Migraine Treatment / A. Muaadh // Journal of American Science. – 2017. – №13 (4). – P. 43-50.

## SUMMARY

### *PERSPECTIVE OF DOUBLE-LAYERED SUPPOSITORIES PRODUCTION*

**Lisina S.S., 1st year master's student**
**St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The article presents the characteristic of double-layered suppositories, reviews the technology used and describes methods of producing some of them.

***Key words:*** double-layered suppositories, advantages and disadvantages, pharmaceutical formulation, excipients.

## REFERENCES

1. Yarnykh T. G. Studying an assortment of suppository bases (Review) / T. G. Yarnykh, E.V. Tolochko, V.N. Chushenko // Journal of Pharmacy and Chemistry. – 2010. – Vol.44. – No 10. – P. 21-26.

2. Diomina N. B. Suppositories: aspects of dosage form modernization / N. B. Diomina, M.N. Anurova // Journal of the Development and Registration of Medicines. – 2016. – No 4 (17). – P. 92-97.

3. Muaadh A. A review on bi-layered suppositories/ A. Muaadh // European Journal of Scientific Research. – 2017. –Vol. 146. – №1. – P. 45–54.

4. Alekseev K. V. Pharmaceutical technology. Suppositories: tutorial / K. V. Alekseev, E. V. Blynskaya, S. K. Agapov ; endorsed by S. A. Kedik. – Moscow; St. Petersburg: IFT, 2015. – 560 P.

5. Erofeeva L.N. Suppositories for the treatment of nonspecific vaginitis [Electronic source] / L.N. Erofeeva, I.M. Razdorskaya, N.D. Afonina. – Access: http://www.sworld.com.ua/konfer37/417.pdf (reference date: 16.02.2018).

6. Marinina T. F. Development of technology and the analysis of two-layer suppositories with hemostatic action / T. F. Marinina, L.N. Savchenko, A.J. Saenko, L.Y. Kul // Scientific Bulletins. Part Medicine. Pharmacy. – 2011. – No 22 (117). – V.16. – P. 235-238.

7. Pashayan M.M. Formulation and investigation of vaginal double layer suppositories containing lactobacilli and herbal extracts/ M. M. Pashayan // The New Armenian Medical Journal. – 2011. – No 2. – P. 54–59.

8. Muaadh A. Preparation and in vitro Evaluation of Paracetamol and Metoclopramide HCl Double-layered Suppositories for Migraine Treatment / A. Muaadh // Journal of American Science. – 2017. – №13 (4). – P. 43-50.

## ОСОБЕННОСТИ СОСТАВОВ КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ДЛЯ СУХОЙ КОЖИ

**Лякишев Е.Ю., магистр. 1 года обучения**

Руководитель: **Басевич А.В.,** канд. фарм. наук, доц.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** egor.lyakishev@pharminnotech.com

Выполнен обзор косметических средств для сухой кожи фирм «Nivea», «Bioderma», «Librederm» и «La Roche-Posay», определены активные ингредиенты данных средств и описаны их свойства.

***Ключевые слова:*** *сухая кожа, увлажняющие компоненты, эмоленты.*

Сухость кожи является одной из главных причин снижения уровня удовлетворения качеством жизни, так как вызывает различные неприятные ощущения. Данная проблема может возникнуть в любом возрасте в силу факторов эндогенного (хроническая почечная или печеночная недостаточность, гормональный дисбаланс, заболевания урогенитального тракта, различные виды атопии) или экзогенного (климатических условий) характера [1].

В литературе [2] под термином «сухая кожа» понимают совокупность симптомов (чувство стянутости, шероховатость, микротрещины, снижение пластичности, раздражение и другие), причиной развития которых является снижение содержания влаги в роговом слое эпидермиса.

Данный слой эпидермиса характеризуется наличием нескольких влагоудерживающих структур.

Кожный жир (сало) уменьшает площадь контакта воздуха с межклеточными промежутками и поверхность испарения влаги за счёт приглаживания чешуек рогового слоя, создает водоотталкивающий слой на поверхности кожи, который препятствует испарению влаги. Данная влагоудерживающая структура также высвобождает глицерин, способный связывать воду и удерживать её на поверхности кожи.

Липидный барьер, заполняющий промежутки между корнеоцитами, препятствует диффузии водорастворимых веществ и молекул воды.

Кератин в виде крупных белковых агрегатов, заполняющих корнеоциты. Как и все белки, обладает способностью набухать и связывать воду.

Компоненты, составляющие NMF (натуральный увлажняющий фактор) – молекулы небольшого размера, которые находятся на поверхности роговых чешуек корнеоцитов (аминокислоты глутамин, гистидин, аргинин [3], молочная кислота, мочевина, пироглутамат натрия [2], пирролидонкарбоновая и лимонная кислоты [4]).

Авторы [1, 2] также отмечают, что при нарушениях (структурных изменениях или дефиците) в функционировании этих составляющих содержание влаги в роговом слое снижается. Выбор косметических средств осуществляют в зависимости от того, какая именно из структур подвержена изменениям.

В результате проведенного исследования продукции фирм «Nivea», «Bioderma», «Librederm» и «La Roche-Posay» были определены биологически активные ингредиенты косметических средств для сухой кожи. В данных косметических средствах обнаружены следующие увлажняющие компоненты:

Углеводороды (жидкий парафин, вазелин), жидкие силиконы (циклометикон, диметикон, пэг-12 диметикон, каприлилметикон), растительные масла (масла Vitellaria paradoxa, Camellia sasanqua, Prunus persica, Prunus amygdalus, Prunus armeniaca, Olea europaea, Cocos nucifera, Persea gratissima, Argania spinosa, Hippophaë rhamnoides, Glycine max, Brassica napus (Canola)) и сквален – окклюзионные компоненты, создающие пленку, которая замедлят испарение влаги [2, 5, 6].

Глицерин, полигликоли (пропиленгликоль, бутиленгликоль, пентиленгликоль, дециленгликоль), сорбитол, маннитол, белки и их гидролизаты (коллаген, гидролизат эластина), полисахариды (рамноза, высокомолекулярная и гидролизованная гиалуроновая кислота, хондроитин сульфат натрия) действуют по принципу влажного компресса [2, 5, 6]. Их молекулы, закрепляясь на поверхности, впитывают воду и образуют «компресс».

Мочевина, гидроксиэтилмочевина, ацетилглутамин, натриевая и цинковая соль пирролидонкарбоновой кислоты – компоненты, составляющие NMF (или их химические модификации), проникающие в толщу рогового слоя и повышающие его влагоудерживающий потенциал [2, 5, 6].

Масло Ribes nigrum, содержащее незаменимую γ-линоленовую и линолевую кислоты, доставляет предшественников липидов прямо к клеткам и ускоряет процессы восстановления липидного барьера [2].

Масло Glycine max, богатое стеринами, обладает противовоспалительными свойствами и стимулирует кератиноциты [2].

Витамин Е в форме токоферилацетата – антиоксидант, способен обезвреживать свободные радикалы и обрывать цепные реакции перекисного окисления липидного барьера [2, 5, 6].

Помимо указанных компонентов в составе увлажняющих косметических средств могут использоваться минеральные соли [1, 2], которые повышают осмотическое давление в роговом слое. Вода, пытаясь понизить концентрацию солей, поднимается из нижних слоев эпидермиса в роговой.

Авторы [1, 4] также говорят о таких увлажняющих компонентах как стимуляторы аквапориновых каналов. К ним относят различные пептиды. Эти вещества усиливают способность эпидермиса к абсорбции воды и глицерина из микроциркуляторного русла (через аквапориновые каналы).

Циклогексасилоксан, полиметилсилсесквиоксан, изопропилмиристат, миристилмиристат, изопропилпальмитат, децилолеат, этилгексилпальмитат, этилгексилстеарат, изоцетилстеарат, цетилпальмитат, дистеарат (гликоль дистеарат), полиизобутен гидрогенизированный, диизопропилсебакат, каприлилгликоль, сахарозы тристеарат, изогексадекан, октилдодеканол, каприк триглицериды, тридецил тримеллитат, коко каприлат/капрат, натрия полиакрилат, полидецены гидрогенизированные, этилгексилглицерин, цетеариловый этилгексаноат, являясь эмолентами (жироподобными веществами, смягчающими кожу и приглаживающими роговые чешуйки), помогают устранить неприятные ощущения, вызванные сухостью кожи [2, 5, 6]. Данные вещества не являются увлажняющими компонентами, хотя несколько ограничивают испарение воды, повышая её содержание в коже. Помимо перечисленных веществ эмолентами также являются растительные масла и жидкие силиконы, которые относят и к окклюзионным увлажняющим средствам.

Таким образом, побеги Asparagus officinalis, в которых обнаружены свободные аминокислоты (аспарагин, аргинин), белки и минеральные соли [7], относящиеся к увлажняющим компонентам, могут использоваться в качестве сырья для получения биологически активных ингредиентов в рамках разработки косметических средств для сухой кожи.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Пашинян, А.Г. Увлажнение кожи как фактор профилактики преждевременного старения/ А.Г. Пашинян, С.А. Хейдар, Г.Б. Арутюнян, Е.В. Донцова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. – №4 – С. 104-107.

2. Марголина, А.А. Новая косметология/ А.А. Марголина, Е.И. Эрнандес – М: ООО «Фирма КЛАВЕЛЬ», 2005 – Т.1 – 424 с.

3. Белоусова, Т.А. Терапевтические возможности коррекции нарушений барьерных свойств сухой кожи/ Т.А. Белоусова, М.В. Горячкина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – №3 – С. 128-133.

4. Аравийская, Е.Р. Барьерные свойства кожи и базовый уход: инновации в теории и практике/ Е.Р. Аравийская, Е.В. Соколовский // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – №6 – С. 135-139.

5. Cosmobase – косметическая база данных [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://cosmobase.ru/ (дата обращения : 27.02.2018 )

6. EWG`s Skin Deep – косметическая база данных [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.ewg.org/skindeep/# (дата обращения : 27.02.2018 )

7. Lektrava – энциклопедия растений [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://lektrava.ru/encyclopedia/sparzha-lekarstvennaya/ (дата обращения: 27.02.2018)

**SUMMARY**

***COMPOUND`S SPECIFICITIES OF COSMETICS FOR DRY SKIN***

**Liakishev E.U., 1st year master student**
**St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Cosmetics of firms “Nivea”, “Bioderma”, “Librederm” and “La Roche-Posay” for dry skin were reviewed, the active ingredients of these products were identified and their properties were described.

***Key words:*** dry skin, moisturizing components, emollients.

**REFERENCES**

1. Pashinyan, A.G. Skin moisturizing as a factor preventing premature skin ageing / A.G. Pashinyan, S.A. Heydar, G.B. Arutyunyan, E.V. Dontsova //Vestnik Dermatologii i Venerologii. – 2013. – No. 4 – P. 104-107.

2. Margolina, A.A. New cosmetology / A.A. Margolina, E.I. Hernandez – M: LLC “Firm KLAVEL”, 2005 – Vol.1 – 424 p.

3. Belousova, T.A. Therapeutic possibilities for the correction of damages of dry skin barrier features/ T.A. Belousova, M.V. Goryachkina // Vestnik Dermatologii i Venerologii. – 2012. – No. 3- P. 128-133.

4. Araviyskaya, E.R. Skin barrier properties and basic care: innovations in theory and practice / E.R. Araviyskaya, E.V. Sokolovsky // Vestnik Dermatologii i Venerologii. – 2010. – No. 6 – P. 135-139.

5. Cosmobase – cosmetics database [Electronic resource]. – Access mode: https://cosmobase.ru/ (reference date: 27.02.2018).

6. EWG`s Skin Deep – cosmetics database [Electronic resource]. – Access mode: https://www.ewg.org/skindeep/# (reference date: 27.02.2018).

7.Lektrava – encyclopedia of plants [Electronic resource]. – Access mode: http://lektrava.ru/encyclopedia/sparzha-lekarstvennaya/ (reference date: 27.02.2018).

## ЗАЩИТНЫЕ ПЛЕНОЧНЫЕ ПОКРЫТИЯ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ ЛАТЕКСОВ АКРИЛОВЫХ СОПОЛИМЕРОВ

**Майнугин В.С., магистр 1 курса**
Руководитель: **И.С. Коротнева**, канд. хим. наук, доц.
Ярославский государственный технический университет
150023, г. Ярославль, Московский проспект, 88, Российская Федерация

***E-mail***: vadimmaynugin@gmail.com

Осуществлен синтез латексов акриловых сополимеров с высокой конверсией мономеров, изучено влияние компонентов рецепта на скорость процесса и коллоидно-химические характеристики полимерных водных дисперсий.

***Ключевые слова:*** *пленочные оболочки, таблетки, латекс, коллоидно-химические характеристики, конверсия мономеров.*

В современных условиях конкурентоспособность лекарственных препаратов определяется не только направлением их действия, актуальностью, но и уровнем соотношения качество-цена. В создании условий для производства конкурентоспособных твердых дозированных лекарственных форм, в частности таблеток, существенное значение имеет научно обоснованный подбор качественных вспомогательных веществ. В разработке и совершенствовании производства современных твердых дозированных лекарственных форм ведущую роль играют высокомолекулярные соединения, позволяющие создавать лекарственные препараты с прогнозируемыми биофармацевтическими и технологическими параметрами [1].

Высокомолекулярные соединения могут быть использованы в производстве таблеток, при создании покрытий, которые наносят с целью защиты лекарственных веществ от воздействия внешней среды (вла-

га, кислород, воздух, свет) желудочного сока, pH которого часто достигает 1, а также защиты слизистой оболочки желудка от раздражающего действия некоторых лекарственных веществ.

Многие активные вещества, составляющие основу твердых лекарственных форм, остро нуждаются в защитных покрытиях. В особенности это актуально для гигроскопичных (хорошо впитывающих влагу), нестабильных и агрессивных активных веществ. Само покрытие не должно оказывать негативного воздействия на организм человека, то есть должно быть химически инертным и полностью выводиться из организма естественным путем [2].

Ряд зарубежных фирм производят в настоящее время полимерные материалы, которые позволяют прогнозировать определенные технологические и биофармацевтические параметры лекарственных препаратов. К сожалению, в России производство полимеров для создания пленочных покрытий для таблеток практически отсутствует. В основном все компании – производители, выпускающие материалы для пленочных покрытий, находятся в Германии, США и других зарубежных странах. В связи с этим проводимые исследования направлены на снижение импортозависимости и уменьшение стоимости в области разработки и нанесения пленочных оболочек для таблеток.

Для создания желудочно-растворимых покрытий обычно используют полимеры, имеющие в молекуле аминогруппы – диэтиламинометилцеллюлоза, парааминотензоаты сахаров и ацетилцеллюлозы. Поскольку нанесение таких покрытий требует применения органических и токсичных растворителей, то в последнее время стала актуальной задача нанесения покрытий из водных дисперсий полимеров, так как это обеспечивает нормальные санитарно-гигиенические условия труда и предотвращает огне- и взрывоопасную обстановку на производстве [3, 4].

## Экспериментальная часть

В работе осуществлен синтез латексов акриловых сополимеров с различным соотношением мономеров для создания пленочных оболочек таблеток. В ходе исследования разработаны рецепты синтеза латексов акриловых сополимеров с высокой конверсией мономеров. Установлено влияние количества эфира акриловой кислоты, а также аминоэфира метакриловой кислоты в реакционной смеси на коллоидно-химические свойства полученных латексов и свойства образующихся покрытий.

Синтезированные латексы акриловых сополимеров обладают высокой вязкостью, поэтому в систему вводится электролит сульфат натрия с целью установления приемлемых значений реологических параметров, которые позволят обеспечить легкость нанесения вододисперсионной системы на таблетки без технологических осложнений. В работе установлено влияние количества сульфата натрия на кинетические характеристики процесса синтеза и с учетом этого выбрана его концентрация в реакционной системе.

Синтезированные латексы дегазировались с целью удаления незаполимеризованных мономеров, разбавлялись водой очищенной до концентрации 5% масс. Затем наносились на модельные таблетки-ядра. С целью регулирования свойств покрытий (липкость, адгезионная прочность, механическая прочность) в рецепте синтеза регулировалась соотношение используемых мономеров.

Таблетки-плацебо, покрытые разработанными составами, исследовались на механическую прочность к истиранию и распадаемость. Установлено, что полученные пленочные оболочки защищают таблетки от механических воздействий. Прочность на истираемость на порядок выше у образцов покрытых таблеток, по сравнению с таблетками без оболочек. Оболочки увеличивают время распадаемости таблеток, определяемое в том числе и толщиной оболочки, которая варьировалась от 150 до 300 мкм путем изменения концентрации и количества разработанного пленкообразующего состава. Увеличение времени распадаемости должно способствовать пролонгации действия лекарственных веществ и снижать действие их высоких концентраций на слизистые желудочно-кишечного тракта.

## Вывод

Разработаны рецепты синтеза и выбраны условия для получения пленкообразующих водных дисперсий акриловых сополимеров различного состава. Установлено, что полученные пленочные покрытия значительно повышают устойчивость таблеток к истиранию. Показано, что покрытие на основе водных дисперсий акриловых сополимеров значительно увеличивают время распадаемости таблеток и могут пролонгировать действие лекарственных веществ.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Р.И. Мустафин, А.Б. Билан, А.В. Буховец. Химико-фармацевтический журнал, – 2011. – №45, 53-56 с.
2. «Промышленное обозрение. Фармацевтическая отрасль», август №4 (9) 2008 [Электронный ресурс]: http://archive.promoboz.com/n4_9/13.pdf
3. Флисюк Е. В. Исследование процесса нанесения кишечно-растворимых покрытий на основе полиакрилатов на таблетки в псевдоожиженном слое / Химико-фармацевтический журнал. Том 38, № 9, 2004. – С. 34-36.
4. [Электронный ресурс]: http://www.lisyz.ru/tehnologii-proizvodstva/plenochnye-pokrytiya.html.

**SUMMARY**

***PROTECTIVE FILM COATINGS OF TABLETS ON BASIS OF LATEX ACRYLIC SOPOLYMERS***

**Maynugin V.S., 1th graduate student**
**Yaroslavl State Technical University;**
**88, Moskovskiy prospect, Yaroslavl, 150043, Russia Federation**

The synthesis of latexes of acrylic copolymers with high conversion of monomers has been carried out, the effect of the recipe components on the process speed and the colloid-chemical characteristics of polymer aqueous dispersions has been studied.

***Key words***: film shells, tablets, latex, colloid-chemical characteristics, conversion of monomers.

**REFERENCES**

1. R.I. Mustafin, A.B. Bilan, A.V. Bukhovets. Chemical and Pharmaceutical Journal, 2011. – No. 45, 53-56 p.
2. “Industrial Review. Pharmaceutical branch », August №4 (9) 2008 [Electronic resource]: http://archive.promoboz.com/n4_9/13.pdf
3. Flisyuk E.V. Investigation of the process of applying enteric-soluble coatings on the basis of polyacrylates on tablets in a fluidized bed. Chemico-Pharmaceutical Journal. Volume 38, No. 9, 2004. – P. 34 – 36.
4. [Electronic resource]: http://www.lisyz.ru/tehnologii-proizvodstva/plenochnye-pokrytiya.html.

## ПРИМЕНЕНИЕ ГОРЯЧЕЙ ЭКСТРУЗИИ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

**Мамаева М.А., студ. 3 курса, Гусев К.А., студ. 4 курса,**
**Терентьева О.А., асп. 2 года обучения**
Руководитель: **Маймистов Д.Н.**, ст. преп.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** mariemamaeva97@gmail.com

Рассмотрено применение метода экструзии горячего расплава в фармацевтической промышленности. Приведён обзор коммерчески доступных лекарственных средств, полученных с использованием экструзии горячего расплава.

**Ключевые слова:** *экструзия расплава, фармацевтические импланты, полимерная матрица.*

Экструзия горячего расплава (ЭГР) получила широкое распространение в фармацевтическом кластере около 10 лет назад, найдя своё место в производстве таких твердых лекарственных форм (ЛФ), как таблетки, таблетки с контролируемым высвобождением, гранулы, пеллеты, импланты, содержащие одно или несколько действующих веществ [1]. Потенциально ЭГР пригодна для изготовления плёнок [2] и способна решить проблемы низкой биодоступности трудно растворимых в воде лекарственных веществ (ЛВ).

Экструзия представляет собой механическую и тепловую обработку полимерных материалов выше температуры их стеклования и их формование путем продавливания через сопло с последующим охлаждением. В процессе перемещения компонентов в зоне плавления обязательно должно осуществляться их перемешивание для обеспечения равномерного распределения активного фармацевтического ингредиента (АФИ) среди молекул полимера. Это необходимое условие для диспергирования нерастворимых в воде АФИ в твердой матрице полимера [3].

В результате совместного сплавления полимерной матрицы и подобных АФИ образуются твердые дисперсные системы, обладающие термодинамической стабильностью. Преимуществом ЭГР является отсутствие органических растворителей, что значительно удешевляет и увеличивает безопасность технологического процесса. В ЭРГ в качестве дисперсной фазы выступает расплавленная полимерная матрица, которая по завершении процесса затвердевает с равномерно распределённым по всему объему АФИ. Введение пластификаторов может увеличить однородность смешения компонентов, стабильность конечной ЛФ, а также понизить рабочую температуру процесса для предотвращения термического разложения компонентов или их химического взаимодействия [4].

**Получение твердых растворов**

Из-за малой растворимости в воде многих перспективных АФИ возникают проблемы с биодоступностью действующего вещества из готовой ЛФ. Одним из способов обеспечения необходимой биодоступности АФИ является создание твердого раствора или аморфной твердой дисперсной системы. Образование твердого раствора способствует увеличению растворимости АФИ.

В твердых растворах происходит взаимодействие на молекулярном уровне между АФИ и полимерным носителем, в процессе которого формируется однофазная система.

Недостатком ЭГР является невысокая растворимость АФИ в полимерах-носителях, поэтому твердые растворы готовятся пересыщенными. Такие системы часто оказываются термодинамически неустойчивыми, в процессе хранения увеличивается риск кристаллизации АФИ, что приводит к снижению фармакологической активности готовой ЛФ. Разработаны методы, позволяющие повысить устойчивость подобных систем, одним из которых является подбор подходящих полимерных носителей, наиболее стабильных в отношении выбранного АФИ [5]. Так, дифенгидрамина гидрохлорид, содержащий катионную часть, в сочетании с анионным полимером Eudragit® L100-55 образует водородные связи между аминогруппой АФИ и карбоксильной группой полимера, что стабилизирует твердую дисперсию [6].

**Дисперсные аморфные системы**

Наряду с твердыми растворами по технологии ЭГР получают аморфные дисперсные системы. В них АФИ в аморфном состоянии равномерно диспергирован в полимерной матрице. Биодоступность диспергированных частиц выше, так как площадь всасывания таких веществ больше [7]. Аморфные вещества обладают меньшим размером частиц, силой межмолекулярных взаимодействий и наилучшим образом подходят для получения лекарственных препаратов в сравнении с кристаллическими. В связи с этим аморфные дисперсные системы стали предметом пристального интереса для исследований как одной из стадий получения твердых ЛФ.

Повышение растворимости при этом идет без снижения способности прохождения через биологические мембраны желудочно-кишечного тракта. Это значительное преимущество, так как без всасывания невозможно наблюдать фармакологического действия на организм. При этом у многих известных в настоящее время методов увеличения растворимости трудно растворимых ЛВ в воде сохранение уровня всасывания не наблюдается.

Основной проблемой при интеграции аморфных ЛВ в полимерный носитель остается кристаллизация АФИ из лекарственного препарата и последующее расслоение [8]. Решением данной проблемы является подбор оптимального научно-обоснованного состава полимер-АФИ. В работе Li et al. было показано, что межмолекулярные взаимодействия между полимером и АФИ могут служить инструментом регулирования стабильности получаемой аморфной дисперсной системы [6]. Также есть работы, показывающие, что размер частиц и содержание воды в получаемых дисперсиях влияют на их стабильность [9].

Наравне с технологическими аспектами важным фактором, влияющим на стабильность экструдата, являются свойства материалов, входящих в состав дисперсии. Термохимические свойства компонентов,

их концентрация и взаимная растворимость друг в друге оказывают влияние на реологические свойства расплава, его стабильность и, как следствие, стабильность конечного продукта.

Основным ограничением для ЛВ, интегрируемых в полимерную матрицу методом ЭГР, является диапазон температур, в котором АФИ еще смешивается с расплавленным полимером, но не разлагается или диапазон между температурой плавления и температурой разложения АФИ. Необходимо также учитывать, что при некоторых соотношениях с полимерами ЛВ могут играть роль пластификатора [10]. Агрегатное состояние АФИ оказывает влияние на реологические свойства расплава, так как твердые частицы увеличивают его вязкость.

**Лекарственные формы**

**Импланты**. Технология ЭГР позволила получить ЛФ, которые обладают замедленным или модифицированным высвобождением, необходимым в условиях длительной терапии. Наиболее удобной ЛФ, обеспечивающей равномерную концентрацию ЛВ в организме и наименьшее количество приемов, является имплант. С помощью ЭГР стало возможно получать импланты с минимальным количеством технологических стадий, что обеспечивает минимизацию рисков контаминации.

Имплант представляет собой твердую стерильную ЛФ, имеющую подходящие для парентерального введения форму и размер и высвобождающие АФИ в течение длительного времени. Несколько имплантов уже выпущены на рынок, это подкожные импланты, такие как Золадекс (Zoladex), Импланон (Implanon), Пробуфин (Probuphine); имплант для интравитреального введения Озурдекс (Ozurdex) [11].

**Таблетки.** Технология ЭГР в производстве таблеток используется для смешивания ингредиентов и получения кристаллических или аморфных твердых дисперсий и твердых растворов, обеспечения модифицированного высвобождения действующего вещества или веществ из ЛФ, а также маскировки вкуса [12]. На последующих стадиях происходит грануляция получаемого экструдата и его прессование. Применение ЭГР в фармацевтическом производстве началось именно с таблеток. Первым препаратом стал Gris-PEG, обладающий противогрибковым действием, экструзию использовали для получения кристаллической дисперсии. Gris-PEG представлен на современном фармацевтическом рынке. На настоящий момент в продаже представлено около полутора десятков пероральных лекарственных препаратов, произведенных с использованием технологии ЭГР. Среди них антиретровирусные (Норвир, Калетра), противовирусные препараты для лечения гепатита С (Зепатир, Викейра Пак), гипотензивные (Изоптин SRE), а также противораковые (Венклекста) и опиоидные наркотические анальгезирующие средства (Нуцинта).

## Заключение

Технология ЭГР является перспективной в фармацевтическом секторе. Ее внедрение позволяет оптимизировать технологические процессы при производстве многих твердых ЛФ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Repka, M. A. et al. Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part II. Drug Development and Industrial Pharmacy 33**,** 1043–1057 (2007).

2. Palem, C. R. et al. Oral transmucosal delivery of domperidone from immediate release films produced via hot-melt extrusion technology. Pharm. Dev. Technol. **18,** 186–195 (2013).

3. LaFountaine, J. S., McGinity, J. W. & Williams, R. O. Challenges and Strategies in Thermal Processing of Amorphous Solid Dispersions: A Review. AAPS PharmSciTech **17,** 43–55 (2016).

4. Desai, D. et al. Selection of Solid-State Plasticizers as Processing Aids for Hot-Melt Extrusion. Journal of Pharmaceutical Sciences **107,** (American Pharmacists Association, 2018).

5. Prodduturi, S., Urman, K. L., Otaigbe, J. U. & Repka, M. a. Stabilization of hot-melt extrusion formulations containing solid solutions using polymer blends. AAPS PharmSciTech **8,** Article 50 (2007).

6. Li, Y. et al. Interactions between drugs and polymers influencing hot melt extrusion. J. Pharm. Pharmacol. **66,** 148–166 (2014).

7. Bellantone R. A. Fundamentals of amorphous systems: thermodynamic aspects. In Amorphous Solid Dispersions, 3-34 (Springer, New York, NY, 2014).

8. Kou, X. & Zhou, L. Amorphous Solid Dispersions. (2014).

9. Sakurai, A., Sako, K. & Maitani, Y. Influence of Manufacturing Factors on Physical Stability and Solubility of Solid Dispersions Containing a Low Glass Transition Temperature Drug. Chem. Pharm. Bull. **60,** 1366–1371 (2012).

10. Zhu, Y., Shah, N. H., Malick, A. W., Infeld, M. H. & McGinity, J. W. Solid-state plasticization of an acrylic polymer with chlorpheniramine maleate and triethyl citrate. Int. J. Pharm. **241,** 301–310 (2002).

11. Feng, X. & Zhang, F. Twin-screw extrusion of sustained-release oral dosage forms and medical implants. (2017).

12. Douroumis, D., Bonnefille, M. & Aranyos, A. Taste Masking Using Hot-Melt Extrusion. In Hot-Melt Extrusion: Pharmaceutical Applications, 201–221 (John Wiley and Sons, 2012).

## SUMMARY

### *HOT-MELT EXTRUSION IN THE MANUFACTURING OF DRUGS*

**Mamaeva M. A.**, **3th year student**,
**Gusev K. A.**, **4th year student, Terenteva O.A. , 2nd year post-graduate student**
**St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

In this review the pharmaceutical application of hot melt extrusion technology has been considered. Also there is given an overview of commercially available drugs obtained by hot-melt extrusion.

***Key words*:** hot melt extrusion, pharmaceutical implants, polymer matrix.

## REFERENCES

1. Repka, M. A. et al. Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part II. Drug Development and Industrial Pharmacy **33,** 1043–1057 (2007).

2. Palem, C. R. et al. Oral transmucosal delivery of domperidone from immediate release films produced via hot-melt extrusion technology. Pharm. Dev. Technol. **18,** 186–195 (2013).

3. LaFountaine, J. S., McGinity, J. W. & Williams, R. O. Challenges and Strategies in Thermal Processing of Amorphous Solid Dispersions: A Review. AAPS PharmSciTech **17,** 43–55 (2016).

4. Desai, D. et al. Selection of Solid-State Plasticizers as Processing Aids for Hot-Melt Extrusion. Journal of Pharmaceutical Sciences **107,** (American Pharmacists Association, 2018).

5. Prodduturi, S., Urman, K. L., Otaigbe, J. U. & Repka, M. a. Stabilization of hot-melt extrusion formulations containing solid solutions using polymer blends. AAPS PharmSciTech 8, Article 50 (2007).

6. Li, Y. et al. Interactions between drugs and polymers influencing hot melt extrusion. J. Pharm. Pharmacol. 66, 148–166 (2014).

7. Bellantone R. A. Fundamentals of amorphous systems: thermodynamic aspects. In Amorphous Solid Dispersions, 3-34 (Springer, New York, NY, 2014).

8. Kou, X. & Zhou, L. Amorphous Solid Dispersions. (2014).

9. Sakurai, A., Sako, K. & Maitani, Y. Influence of Manufacturing Factors on Physical Stability and Solubility of Solid Dispersions Containing a Low Glass Transition Temperature Drug. Chem. Pharm. Bull. 60, 1366–1371 (2012).

10. Zhu, Y., Shah, N. H., Malick, A. W., Infeld, M. H. & McGinity, J. W. Solid-state plasticization of an acrylic polymer with chlorpheniramine maleate and triethyl citrate. Int. J. Pharm. 241, 301–310 (2002).

11. Feng, X. & Zhang, F. Twin-screw extrusion of sustained-release oral dosage forms and medical implants. (2017).

12. Douroumis, D., Bonnefille, M. & Aranyos, A. Taste Masking Using Hot-Melt Extrusion. In Hot-Melt Extrusion: Pharmaceutical Applications, 201–221 (John Wiley and Sons, 2012).

# РАЗРАБОТКА ПРОЦЕДУРЫ ОТБОРА ПРОБ ПРИ ВХОДНОМ КОНТРОЛЕ СЫРЬЯ С УЧЕТОМ АНАЛИЗА РИСКОВ

**Марголин В.В., студ. 4 курса**
Руководитель: **Басевич А.В.,** канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** margolin.vlad@yandex.ru

Статья посвящена оценке критичности обращения с пробами при входном контроле сырья с использованием анализа рисков.

***Ключевые слова:*** *входной контроль, отбор проб, сплошной контроль, выборочный контроль, управление рисками по качеству, методы анализа рисков.*

В производстве лекарственного препарата все этапы обращения с сырьем, полупродуктом и продуктом являются критичными. В статье [1] раскрыта проблематика процесса отбора проб при входном контроле. Однако, существует необходимость оценки критичности этапа отбора проб и обращения с пробами при входном контроле сырья с точки зрения анализа рисков.

Отбор проб – операция, при которой происходит отбор достаточного количества представительной части исследуемого объекта, состав и свойства которой идентичны составу и свойствам материала как целого. Отбор проб требуется для разных целей: при разрешении использования продукции и материалов на производстве, при промежуточном контроле продукции, при контроле качества выпущенной серии.

Невозможно произвести качественное лекарственное средство, если мы не знаем или не уверены в качестве сырья или упаковочных материалов. Поэтому одним из обязательных и важных аспектов при производстве лекарственных средств является необходимость организации отлаженной процедуры входного контроля. Входному контролю на производстве подвергаются исходные материалы (активные фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества), материалы первичной упаковки и укупорки, материал вторичной упаковки, а также печатные материалы (этикетки, инструкции). Входной контроль может быть сплошным и выборочным.

Сплошной контроль – это контроль, при котором решение о качестве контролируемой продукции, поступающей на предприятие, принимается по результатам проверки проб каждой единицы упаковки партии. Данный вид контроля применяется по показателю «подлинность» и «стерильность» (если материалы имеют такой показатель) для коммерческих серий и для клинических испытаний.

Выборочный контроль – это контроль, при котором решение о качестве контролируемой продукции, поступающей на предприятие, принимается по результатам проверки одной или нескольких проб от общего количества единиц упаковки партии. Выборочный контроль применяется при отборе проб материалов для определения показателей (кроме стерильности и подлинность), которые могут быть использованы для коммерческого производства и для клинических испытаний, отборе проб материалов, которые используются в тестовом режиме, а также для упаковочных и печатных материалов.

Входной контроль проводится по тем показателям спецификации на сырье, которые важны для достижения качества готового продукта. Объем входного контроля (сплошной или выборочный) индивидуален, определяется степенью доверия к поставщику и основан на результатах аудита его производственной площадки [2].

Отбор проб при входном контроле осуществляется персоналом, основываясь на стандартных операционных процедурах, в заранее подготовленных помещениях. Процедура должна осуществляться согласно документам, подтверждающим качество материала: сертификата анализа/паспорта качества, сертификата о соответствии, декларации о соответствии, санитарно-эпидемиологическом заключении.

Возникающие в процессе отбора проб нежелательные последствия и причины, их вызывающие, были разобраны в статье [1]. Для их предотвращения необходимо использовать систему управления рисками по качеству, позволяющую идентифицировать, своевременно выявить, оценить и предотвратить наступление критических ситуаций, которые влекут за собой риск для качества продукции, а также для здоровья пациента.

Для оценки рисков при входном контроле сырья используют такие методы анализа, как HACCP (анализ опасности и критических контрольных точек) и PHA (предварительный анализ опасностей). Метод HACCP предназначен для выбора и внедрения контрольных мер, обеспечивающих стабильное и эффективное предупреждение угроз. Метод PHA применяется на ранних этапах жизненного цикла продукта для анализа зон потенциального риска в целях эффективного распределения ресурсов [3]. Также для сбора и накопления статистической информации, позволяющей рассмотреть весь процесс в целом и эффективно управлять им, используются контрольные карты Шухарта.

**Вывод**

Целью настоящей работы является оценка критичности процедуры входного контроля сырья с точки зрения анализа рисков. С учетом анализа рисков будет разработана процедура входного контроля.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Марголин В.В. К разработке процедуры отбора проб при входном контроле сырья // Сборник материалов V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 8-9 ноября 2017 г. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2017. – с.257-260.

2. Александров А.В. Разработка стратегии контроля качества продукции – современный подход «Большой Фармы» [Электронный ресурс] // Группа компаний ВИАЛЕК URL: http://www.vialek.ru/press/performanses/677/ (Дата обращения: 24.02.2018)

3. Уолкер М., Бусманн Т. Управление рисками в фармацевтическом производстве: Группа компаний ВИАЛЕК, 2014.

**SUMMARY**

***DEVELOPMENT OF SAMPLING PROCEDURE FOR INITIAL CONTROL OF RAW MATERIALS***

**Margolin V.V., 4th year student**

**St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;**

**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The article is devoted to an assessment of the criticality of handling samples with input control of raw materials using risk analysis.

***Key words:*** entrance control, sampling, continuous control, selective control, risk management for quality, risk analysis methods.

**REFERENCES**

1. Margolin V.V. To the development of the procedure for sampling at the input control of raw materials // Collection of materials of the V All-Russian scientific and practical conference with international participation “Innovations in the health of the nation”, St. Petersburg, November 8-9, 2017 – St. Petersburg: SPCPA Publishing House, 2017. – p. 255-260.

2. Aleksandrov A.V. Development of a product quality control strategy – a modern approach of “Big Pharma” [Electronic resource] // VIALEK group of companies URL: http://www.vialek.ru/press/performanses/677/ (Date of circulation: February 24, 2018).

3. Walker M., Bussmann T. Risk Management in Pharmaceutical Production: VIALEK group of companies, 2014.

# АНАЛИЗ ДОКУМЕНТАЦИИ СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА ПРЕДПРИЯТИЯ ДЛЯ ДОКУМЕНТИРОВАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ ДВУХКОМПОНЕНТНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ

**Метелева В.Д., магистр. 1 года обучения**
Руководители: **Смехова И.Е.**, докт. фарм. наук, проф., **Шигарова Л.В.**, канд. фарм. наук, ст. преп.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** Meteleva_Valeria@mail.ru

Определён алгоритм подготовки документации по фармацевтической разработке двухкомпонентных суппозиториев в рамках фармацевтической системы качества предприятия, планирующего их выпуск.

***Ключевые слова:*** *фармацевтическая разработка, элементы фармацевтической системы качества, документирование.*

Качество лекарственного препарата закладывается на этапе фармацевтической разработки, затем обеспечивается и непрерывно совершенствуется на протяжении жизненного цикла для соответствия регистрационным требованиям [1]. Достижение поставленных целей на всех этапах жизненного цикла лекарственного средства связано с последовательной реализацией элементов фармацевтической системы качества (ФСК) [2].

Предприятие, осуществляющее выпуск лекарственных средств, должно соответствовать требованиям Надлежащей производственной практики (GMP). Для достижения этой цели создаётся всесторонне разработанная и правильно функционирующая ФСК, включающая в себя надлежащую производственную практику и управление рисками для качества. Эта система должна быть оформлена документально, а её эффективность проконтролирована [3].

При составлении документов по фармацевтической разработке двухкомпонентных суппозиториев целесообразно предварительно ознакомиться с документами ФСК предприятия, предполагающего их выпуск, провести анализ и планирование документирования фармацевтической разработки.

## Экспериментальная часть

Документирование фармацевтической разработки двухкомпонентных суппозиториев должно основываться на реализации элементов ФСК [4]:

1. Система мониторинга процессов и качества продукта.

В ходе фармацевтической разработки установлены критические параметры, которые необходимо учитывать для поддержания контролируемого состояния при производстве двухкомпонентных суппозиториев. Критические параметры непосредственно оказывают влияние на качество лекарственного препарата, поэтому важно установить диапазон значений (табл.) и проводить их мониторинг.

**Таблица**

**КРИТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ И ДИАПАЗОН ИХ ЗНАЧЕНИЙ**

| № | Критические параметры | Диапазон значений |
|---|---|---|
| 1 | Температура плавления основы | 37 ± 1°C |
| 2 | Время охлаждения суппозиторной массы | 15 ± 2 мин |
| 3 | Скорость и время перемешивания при смешении действующих веществ и основы | В стадии определения |

Мониторинг параметров процесса позволяет контролировать состояние продукта на каждой стадии производства, а его эффективность обеспечивает ожидаемое качество лекарственного препарата.

2. Система корректирующих и предупреждающих действий (CAPA).

Посредством мониторинга процесса и качества продукта осуществляется сбор данных и анализ информации для выявления потенциальных несоответствий и причин их появления. Результаты анализа несоответствий фиксируются в Листах регистрации несоответствий.

3. Система управления изменениями.

Изменения – это неотъемлемая составляющая процесса разработки. Каждое изменение должно быть документально оформлено и согласовано с учетом текущего состояния разработки лекарственного препарата.

4. Анализ со стороны руководства.

Анализ со стороны руководства предоставляет гарантию качества продукта и ведения процесса на протяжении всего этапа разработки. Контроль ведется непосредственно научным руководителем фармацевтической разработки двухкомпонентных суппозиториев.

Для изучения документооборота ФСК предприятия, планирующего выпуск двухкомпонентных суппозиториев, нами разработан опросный лист.

Опросный лист составлен таким образом, чтобы сформировать представление о системе обеспечения качества предприятия и реализации требований Правил GMP. Структура опросного листа включает следующие разделы: фармацевтическая система качества; персонал; помещения и оборудование; документация; производство; контроль качества.

**Вывод**

Данные, полученные в ходе фармацевтической разработки и анализа документации ФСК предприятия, позволят разработать предложения по оптимальному документированию фармацевтической разработки и формированию комплекта документов для предприятия, планирующего выпуск двухкомпонентных суппозиториев.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. ICH Q8(R2): Pharmaceutical Development (Фармацевтическая разработка) [Электронный ресурс] // ICH Harmonised Tripartite Guideline. – Режим доступа:http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf.

2. Метелева, В.Д. Документирование фармацевтической разработки двухкомпонентных суппозиториев / В.Д. Метелева, Л.В. Шигарова, И.Е. Смехова // Сборник материалов конференции «Инновации в здоровье нации». – 2017. – С. 263.

3. Приказ Министерства промышленности и торговли РФ от 14 июня 2013 г. № 916 (ред. от 18.12.2015) «Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств».

4. ICH Q10: Pharmaceutical Quality Systems (Фармацевтическая система качества) [Электронный ресурс] // ICH Harmonised Tripartite Guideline. – Режим доступа: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf.

**SUMMARY**

***ANALYSIS OF DOCUMENTATION OF THE COMPANY'S QUALITY SYSTEM FOR DOCUMENTATION OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF TWO-COMPONENT SUPPOSITORIES***

**Meteleva V.D., mas. 1st year student**
**St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

An algorithm has been determined for the preparation of documentation on the pharmaceutical development of two-component suppositories in the framework of the pharmaceutical quality system of the enterprise, which plans their release.

***Key words:*** pharmaceutical development, elements of pharmaceutical quality system, documentation.

**REFERENCES**

1. ICH Q8(R2): Pharmaceutical Development [Electronic resource] // ICH Harmonised Tripartite Guideline. – Режим доступа: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf.

2. Meteleva, V.D. Documentation of pharmaceutical development of two-component suppositories / V.D. Meteleva, L.V. Shigarova, I.E. Smekhova // Collection of materials of the conference «Innovations in the health of the nation». – 2017. – C. 263.

3. Order of the Ministry of Industry and Trade of the Russian Federation of June 14, 2013, No. 916 (as amended on December 18, 2015) «On Approval of the Rules for the Organization of Production and Quality Control of Medicines».

4. ICH Q10: Pharmaceutical Quality Systems [Electronic resource] // ICH Harmonised Tripartite Guideline. – Режим доступа: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf.

## ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ В СООТВЕТСТВИИ С ТРЕБОВАНИЯМИ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ (GLP)

**Мизюлина Т.Э., магистр. 1 года обучения**
Руководитель: **Смехова И. Е.**, докт. фарм. наук
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail***: tatyana.mizyulina@pharminnotech.com

В статье приведены цель и основные этапы доклинического исследования простатотропных суппозиториев в соответствии с правилами GLP.

***Ключевые слова:*** *доклинические исследования, GLP, фармакологическая безопасность, простатотропные суппозитории.*

Жизненный цикл лекарственного препарата (ЛП) включает следующие стадии: фармацевтическая разработка; доклинические и клинические исследования; опытно-промышленная проверка и трансфер технологии; промышленное (серийное) производство; продажа и применение препарата; прекращение выпуска продукта [1]. Стадия доклинических исследований начинается с момента, как окончательно определен состав лекарственного средства (ЛС).

Доклиническое исследование ЛС – это биологические, микробиологические, иммунологические, токсикологические, фармакологические, физические, химические и другие исследования ЛС путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств его безопасности, качества и эффективности [2]. Проводится исследование в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики (GLP), утвержденными приказом Минздрава России от 01.04.2016 № 199н [3]. При организации таких испытаний необходимо осуществлять и контроль правовых и этических норм животных.

В соответствии с правилами GLP доклиническое исследование проводится согласно протоколу, все отклонения от него фиксируются. При этом весь процесс подробно прописывается для прозрачности эксперимента и возможности его отслеживания. Результаты фиксируются и описываются в отчетах, по окончании исследования составляется итоговый отчет.

Цель доклинических исследований – определение безопасных доз и режима дозирования действующего вещества; изучение физиологических параметров, которые необходимо контролировать; обнаружение потенциальных рисков [4]. Например, фармакологическая безопасность требуется для установления и оценки нежелательных фармакодинамических свойств вещества, и дальнейшего изучения механизмов этих свойств.

Острую токсичность определяют на разных видах животных. При однократном введении ЛС выявляют токсические реакции, при многократном – физиологические изменения, а также исследуют зависимость от дозировки [5].

В настоящее время одним из частых урологических заболеваний у мужчин является простатит, им страдают 30–65 % человек в возрасте 25–50 лет. Поэтому актуальна разработка суппозиториев для лечения данного заболевания. Целью работы являлось составление плана и определение основных этапов исследования простатотропных суппозиториев [6].

План эксперимента зависит от того, испытание какого ЛС проводится. Для оригинального препарата на доклиническом этапе изучают общую и специфическую токсичность, фармакодинамику и фармакокинетику. Для воспроизведенного ЛС – только общую токсичность и фармакокинетику. При этом учитывается и спектр действия препарата.

Плана исследования простатотропных суппозиториев начинают с выбора эталонного препарата, модели метода исследования.

Первичный отбор простатотропных средств рекомендуется проводить на моделях острого абактериального простатита на крысах-самцах, с целью выявления основных признаков асептического воспаления. Затем проводят эксперименты, доказывающие эффективность препарата на моделях хронического асептического и хронического не воспалительного простатитов. Далее углубленно исследуется эффективность препарата на моделях патологических состояний, позволяющих оценить не только действие на предстательную железу, но и на диурез, его анальгезирующие, противомикробные свойства [7].

При проведении доклинических исследований суппозиториев помимо спектра действия ЛС могут быть получены и другие сведения, касающиеся свойств, входящих в них субстанций, влияния лекарственной формы на различные системы организма и т.п., которые учитываются при дальнейшей разработке препарата [8].

Таким образом, с учетом требований правил надлежащей лабораторной практики составлен предварительный план доклинического исследования простатотропных суппозиториев.

## ЛИТЕРАТУРА

1. ICH Q10 «Pharmaceutical Quality System» [Текст] // ICH Harmonised Tripartite Guideline. – 2008.

2. Федеральный закон №61 «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2010 года [Текст] : принят Государственной Думой РФ от 24 марта 2010 года // одобрен Советом Федерации 31 марта 2010 года.

3. Приказ №199н Об утверждении «Правил надлежащей лабораторной практики» [Текст] : Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 // зарегистрировано в Минюсте РФ 15.08.2016 №43232.

4. Regulatory Science Preclinical Trial [Текст] // Regulatory Science USC University of Southern California. – 2016.

5. Fernandez-Romero J.A. Preclinical assessments of vaginal microbicide candidate safety and efficacy [Текст] / J.A. Fernandez-Romero, N. Teleshova, T.M. Zydowsky, M. Robbiani // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2015. – №92. – С. 27–38.

6. Кульчавеня Е.В. Частота хронического простатита в структуре амбулаторного урологического приема [Текст] / Е.В. Кульчавеня, Д.П. Холтобин, С.Ю. Шевченко, В.В. Потапов, В.В. Зулин // Экспериментальная и клиническая урология. – Научный журнал. 2015. – №1. – С. 16–18.

7. Миронов А.Н. Методические рекомендации по доклиническому изучению простатотропных лекарственных средств [Текст] / А.Н. Миронов, Н.Д. Бунятян, А.Н. Васильева, О.Л. Верстакова, М.В. Журавлева, Н.В. Коробов, В.А. Меркулов // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – 2012. – С. 725–738.

8. Baviskar P. Drug Delivery on Rectal Absorption: Suppopitories [Текст] / P. Baviskar, A. Bedse, S. Sadique, V. Kunde, S. Jaiswal // International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. – 2013. – №13. – С. 70–76.

## SUMMARY

### *PRECLINICAL STUDIES OF SUPPOSITORIES IN ACCORDANCE WITH THE REQUIREMENTS OF GOOD LABORATORY PRACTICE (GLP)*

**Mizyulina T. E. 1st year master student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The article describes the purpose and main stages of preclinical studies prototrophic suppositories in accordance with the GLP.

***Key words:*** preclinical studies, GLP, safety pharmacology, prostatectomie suppositories.

**REFERENCES**

1. ICH Q10 «Pharmaceutical Quality System» [Text] // ICH Harmonised Tripartite Guideline. – 2008.
2. Federal law № 61 “on circulation of medicines” dated April 12, 2010 [Text] : adopted by the State Duma of the Russian Federation dated March 24, 2010 // approved by the Federation Council on March 31, 2010.
3. Order №199n On approval of “Rules of good laboratory practice” [Text] the Ministry of health of the Russian Federation from 01.04.2016 // registered in the Ministry of justice 15.08.2016 №43232.
4. Regulatory Science Preclinical Trial [Текст] // Regulatory Science USC University of Southern California – 2016.
5. Fernandez-Romero J.A. Preclinical assessments of vaginal microbicide candidate safety and efficacy [Text] / J.A. Fernandez-Romero, N. Teleshova, T.M. Zydowsky, M. Robbiani // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2015. – №92. – P. 27–38.
6. Kulchavenya E. V. Frequency of chronic prostatitis in the structure of outpatient urological reception [Text] / E. V. Kulchavenya, D. P. Haltalin, S. Yu. Shevchenko, V. V. Potapov, V. V. Sulin // Experimental and clinical urology. – Scientific journal. 2015. – № 1. – P. 16–18.
7. Mironov A. N. Guidelines for preclinical study prototrophic medicines [Text] / A. N. Mironov, N. D. Bunyatyan, A. N. Vasilyev, O. L. Verstakova, M. V. Zhuravleva, N. In. Korobov, V. A. Merkulov // guidelines for preclinical studies of pharmaceuticals. Part one. – 2012. – P. 725–738.
8. Baviskar P. Drug Delivery on Rectal Absorption: Suppopitories [Text] / P. Baviskar, A. Bedse, S. Sadique, V. Kunde, S. Jaiswal // International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. – 2013. – №13. – P. 70–76.

## РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА ГИНКГО БИЛОБА ЛИСТЬЕВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЦЕЛЛЮЛИТА

**Моисеева А.С., студ. 4 курса**
Руководитель: **Буракова М.А.**, канд. фарм. наук
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** 188910@bk.ru

Проведен товароведческий анализ листьев гинкго билоба. Разработана технология получения двухфазного экстракта гинкго билоба листьев. Определены оптимальные параметры процесса экстрагирования.

Разработан состав и технология получения крема на основе двухфазных экстрактов гинкго билоба листьев для профилактики целлюлита.

***Ключевые слова:*** *целлюлит, антицеллюлитная косметика, косметические формы, экстракт гинкго билоба листьев.*

Проблема целлюлита в эстетической медицине – одна из самых актуальных и дискуссионных. Специалисты не устают спорить относительно терминологии, патогенеза, подходов к терапии и профилактике целлюлита.

Термин «целлюлит» впервые был введен в медицинскую практику Alcuir и Paviot (1920) для обозначения не воспалительной дистрофии мезенхимальных тканей. В настоящее время целлюлит не внесен в «Международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем» как самостоятельная нозологическая форма, то есть не считается заболеванием.

Для борьбы с целлюлитом используется комплексная антицеллюлитная программа. Особое место в программе занимает антицеллюлитная косметика (АК).

Эффективность антицеллюлитных средств (АС) зависит от состава входящих активных компонентов.

Целью нашего исследования является разработка состава АС, а именно, антицеллюлитного крема на основе экстрактов гинкго билоба листьев.

**Экспериментальная часть**

Гинкго двулопастной (GinkgoBilobaL.) (ГБЛ) – относится к семейству гинкговых – Ginkgoaceae. ГБЛ является официальным сырьем, фармакопейная статья «Гинкго двулопастного листья (Ginkgobilobafolia)» включена в ГФ XIII издания [1].

Экстракт из гинкго билоба листьев служит основой различных фармацевтических препаратов, косметических средств и биологически активных добавок (БАД) к пище.

В качестве объекта исследований использовали: листья гинкго билоба (Фирма «Лекрасэт»).

Для определения соответствия выбранного лекарственного растительного сырья требованиям НД был проведен товароведческий анализ.

**Таблица 1**

**РЕЗУЛЬТАТЫ ТОВАРОВЕДЧЕСКОГО АНАЛИЗА**

| Числовые показатели | Требования ГФ XIII | Экспериментальные данные |
|---|---|---|
| Минеральная примесь | Не более 0,5% | – |
| Органическая примесь | Не более 0,5% | – |
| Зола общая | Не более 10% | 8,78±0,44 |
| Зола, не растворимая в хлористоводородной кислоте | Не более 5% | 4,0±0,45 |
| Влажность | Не более 12% | 5,6±0,04 |

Данные свидетельствуют о том, что по всем показателям листья гинкго билоба соответствуют требованиям ГФ XIII.

Для количественного определения флавоноидов в образцах применяли метод дифференциальной спектрофотометрии в присутствии комлексообразующего реагента алюминия хлорида.

**Таблица 2**

**СОДЕРЖАНИЕ ФЛАВОНОИДОВ В ПЕРЕСЧЕТЕ НА АБСОЛЮТНО СУХОЕ СЫРЬЕ**

| Экстрагент | Содержание флавоноидов (%, пересчет на абсолютно сухое сырье) | Требования ГФ XIII, % |
|---|---|---|
| 70% спирт этиловый | 0,42 ± 0,03 | Не менее 0,5 |

Для измельченных гинкго билоба листьев проводили определение коэффициента набухания.

**Таблица 3**

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОЭФФИЦИЕНТА НАБУХАНИЯ ЛИСТЬЕВ ГИНКГО БИЛОБА**

| Экстрагенты | Коэффициент набухания |
|---|---|
| Спирт этиловый 70% | 1,76 ± 0,35 |
| Пропиленгликоль 70% | 1,875 ± 0.28 |
| Масло рыжиковое | 1,455 ±0,18 |

Фармакологические эффекты ГБЛ обусловлены химическим составом биологически активных веществ (БАВ). ГБЛ содержат: флавоноиды (кверцетин, кемпферол, изорамнетин, гинкгетин, рутин), сложные углеводы, органические кислоты, витамины группы В,витамин С, каротиноиды и хлорофиллы, то есть липофильные и гидрофильные БАВ.

Для более полного извлечения природного комплекса БАВ использовали экстрагирование ГБЛ системой несмешивающихся растворителей различной полярности [2].

В качестве полярной фазы использовали 70% раствор спирта этилового, 70% раствор пропиленгликоля, в качестве липофильной – масло рыжиковое.

Масло рыжиковое – растительное масло, получаемое из семян масличной культуры – рыжика посевного (*Camelina sativa*), травянистого растения из рода Рыжик семейства Капустные.

Масло богато фитостеролами, фосфолипидами, антиоксидантами, хлорофиллом, Омега-кислотами. По содержании бета-каротина превосходит соевое и подсолнечное масло.

Масло из рыжика делает кожные покровы более эластичными, упругими, улучшает циркуляцию крови в подкожных капиллярах, удерживает необходимую влагу. После нанесения быстро приникает в глубокие слои кожи и питает ее изнутри.

Двухфазную экстракцию осуществляли по следующей методике: 1 г сырья помещали в колбу вместимостью 50 мл. Добавляли полярную и неполярную фазы, вакуумировали. Нагревали на водяной бане до кипения, затем перемешивали в течение 90 минут при температуре 70°С. Охлаждали, затем фильтровали под вакуумом. Жидкую смесь оставляли для расслоения на 1-2 суток.

Для оценки эффективности процесса ДЭ в качестве маркеров были выбраны отдельные группы БАВ, характерные для ГБЛ – флавоноиды и хлорофиллы.

Для профилактики целлюлита среди различных форм перспективной является крем на эмульсионной основе. Учитывая фармакологическое действие крема, выбрали обратную эмульсию «вода в масле».

Для выбора рационального состава крема, рассмотрели 10 вариантов эмульсий, различных по составу и соотношению вспомогательных веществ: эмолентов, эмульгаторов, загустителей.

Для получения стабильной эмульсии использовали определенное соотношение эмульгаторов I (полиэтиленгликолясорбитан, ОС-20) и II (сорбитанамоностеарат, воск эмульсионный) рода и комбинированный эмульгатор. Соотношение эмульгаторов варьировалось таким образом, чтобы получить суммарное значение ГЛБ смеси ПАВ ($\Sigma$ ГЛБ$_{ПАВ}$) в пределах 4-6.

Эмульсии получали классическим способом, в основе которого лежит процесс эмульгирования при перемешивании масляной и водной фаз, нагретых до температуры 70 $^0$С.

Полученные образцы эмульсий оценивали по следующим показателям: однородность, дисперсность, коллоидная и термическая стабильность, вязкость и субъективные ощущения (внешний вид, впитываемость, ощущения после нанесения эмульсий).

На основании проведенных исследований был выбран образец, в который в дальнейшем вводили экстракт гинкго билоба листьев полярной и неполярной фаз.

## Выводы

Проведен товароведческий анализ листьев гинкго билоба. Разработана технология получения двухфазного экстракта листьев гинкго билоба. Определены оптимальные параметры процесса экстрагирования.

Разработаны состав и технология получения крема на основе двухфазных экстрактов листьев гинкго билоба для профилактики целлюлита.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской федерации. 13-е издание – М., 2016. – Вып. 1. – 704 с.

2. Вайнштейн В.А. Двухфазная экстракция в получении лекарственных и косметических средств / В.А. Вайнштейн, И.Е. Каухова − М.: Проспект Науки, 2010. – 104 с.

## SUMMARY

### *DEVELOPMENTOF COMPOUND AND TECHNOLOGY OFCOSMETIC PRODUCTS FOR CELLULITE PREVENTIONBASED ON EXTRACTS OF GINKGO BILOBA LEAVES*

**Moiseeva A.S., 4th year student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., Petersburg, 197376, Russia Federation**

A commodity analysis of ginkgo biloba leaves was held. Two-phase extract of ginkgo biloba leaves technology was developed. Optimal parameters of extraction process are determined.

The composition and technology of obtaining a cream for cellulite preventionbased on two-phase extracts was developed.

***Key words:*** cellulite, anti-cellulite cosmetics, cosmetic forms, ginkgo bilobo leaves extract.

**REFERENCES**

1. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 13thedition – M., 2016. – V. 1. – 704 p.

2. Vainstein, V.A., Two-phase extraction in obtaining medicinal and cosmetic products / V.A. Vainstein, I.E. Kaukhova – M.: Prospektnauki, 2010. – 104 p.

## СОВМЕЩЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

**Назарова А.И., магистр. 2 года обучения**

Руководитель: **Марченко А.Л.,** канд. фарм. наук, доц.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* anastasiya.nazarova@pharminnotech.com

Исследованы вопросы организации производства парентеральных препаратов в условиях совмещенного производства. Проведена оценка номенклатуры инфузионных растворов, выпускаемых отечественными фармацевтическими производителями.

***Ключевые слова:*** *совмещенное производство, растворы для инфузий, анализ рисков.*

Совмещенное производство это последовательное, серийное производство определенной лекарственной формы на одном и том же оборудовании. Общие регуляторные требования к оснащению и организации производства регламентируют условия возможности проектировки и формирования номенклатуры производства. На основе этих требований, при проектировке или реконструкции цехов для совмещения любого типа производства необходимо провести ряд исследований, а именно: маркетинговый обзор, включающий анализ рынка сбыта, потребительской необходимости, рентабельности, возможности участия в государственных закупках, наличие препаратов-конкурентов, логистической цепи; анализ рисков производства, учитывая регуляторные требования к организации.

Основными рисками на совмещенном производстве являются: фармакологическая совместимость и взаимодействие препаратов, оборудование, контаминация, персонал, инженерные системы, помещения, пересечение материальных потоков.

Входящие в состав фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества (ВВ) должны быть совместимы между собой, легко смываться с оборудования и их форматных частей для оценки и валидации процессов очистки. Необходимо внедрение комплекса мероприятий для исключения и предупреждения перекрестной контаминации, определения безопасной для конечного потребителя последовательности производства препаратов. Для составления безопасной последовательности производства, необходимо определить ряд данных: объем серии, количество фармацевтической субстанции в серии, минимальная терапевтическая доза фармацевтической субстанции и ее другие фармакологические характеристики (ADI, LD50, MAC, NOEL) [1].

Оборудование является объектом перекрестной контаминации, поэтому процессы очистки должны быть валидированы, а моющие средства для оборудования должны быть подобраны с учетом материала оборудования и веществ, от которых идет отмывка для обеспечения качественной очистки. Поскольку производство инфузионных растворов требует стерильности, то реакторы для приготовления раствора большого объема должны быть оснащены автоматизированными системами CIP/WIP (Cleaning-In-Place/ Washing-In-Place), с последующим циклом автоматизированной стерилизации SIP (Sterilization-In-Place). Процессы, проводимые на вспомогательном оборудовании, также должны быть валидированы, включая валидацию очистки [2].

Риск контаминации ведется со склада сырья и материалов, и, учитывая новые требования по сериализации продукции (введение QR-кода на каждой вторичной упаковке для защиты от фальсификата), заканчивается на конечном потребителе продукции. Контаминацию можно разделить на кросс-контаминацию материальных потоков (перепутывание сырья на складе, нерасфасованных полупродуктов в течение производственного процесса), фармацевтических субстанций и ВВ (запыление, остаточный уровень веществ на оборудовании), моющих средств (некачественная очистка оборудования), персонала (перенос частиц на технологической одежде, дыхание).

Инженерные системы несут риски механического и воздушного способа контаминации. Под механическим понимается качество материалов исполнения оборудования HVAC (Heat, Ventilation and Air Conditioning) и их обслуживание (своевременная стерилизация и замена, создания петель горячего хранения, отсутствие застойных зон, отбор проб воды). Воздушный способ включает в себя расчет подачи воздуха для создания перепада давления 15-20 Па в чистые зоны, с учетом токсичности и влияния на персонал фармацевтических субстанций и ВВ, запыления.

Помещения при совмещенном производстве должны быть спроектированы, смонтированы и эксплуатироваться так, чтобы исключить контаминацию и пересечение материальных потоков. ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering) в руководстве Sterile Product Manufacturing Facilities дает практические рекомендации по минимизации контаминации при совмещенном производстве, а именно: защитой продукта за счет пространственного (физического) разделения, с помощью процедурных средств, с помощью разделения времени [3]. Также требованиями Приказа №916 в разделе производственной зоны должны соблюдаться следующие условия: «В одних и тех же помещениях не допускается производство отдельных видов антибиотиков, определенных гормонов, цитотоксинов, высоко активных лекарственных средств и продукции, не являющейся лекарственными средствами» [2].

Руководство и инструменты для проведения анализа рисков описаны в Q9 QUALITY RISK MANAGEMENT, ICH [4].

Инфузионные растворы (ИР) – растворы большого объема от 100 мл для парентерального внутривенного введения. Должны отвечать требованиям ГФ XIII ОФС.1.4.1.0007.15 «Лекарственные формы для парентерального введения».

Производство ИР является высокотехнологичным процессом. При этом сама технология приготовления ИР не имеет особых различий, кроме используемого вспомогательного оборудования, однако существует три основных технологии розлива: Form-Fill-Seal (FFS), Blow-Fill-Seal (BFS) и асептический розлив в стеклянные бутыли. FFS заключается в термоспайке двух лент полимера (полипропилен, полиэтилен) с впайкой портов с последующей ориентацией и розливом. BFS – выдув контейнера в клише с дальнейшим наполнением и запайкой.

В государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации (ГРЛС) на начало февраля 2018 года зарегистрировано 466 действующих наименований ИР большого объема для внутривенного введения. Доля отечественных держателей удостоверений на зарегистрированные ИР составляет 65, 5% [5]. ИР, зарегистрированные в РФ, относятся к различным фармакотерапевтическим группам (рис. 1).




**Рис 1.** Структура номенклатуры инфузионных растворов по фармакотерапевтическим группам

Учитывая вышеизложенное, ведущими отечественным производителями, в целях экономической целесообразности, организовано совмещенное производство – распределение и разграничение по времени производства на одном и том же оборудовании препаратов различных фармакотерапевтических групп.

В случае организации совмещенного производства производитель имеет возможность формировать обширный продуктовый портфель (таблица 1).

**Таблица 1**

**ПРИМЕР НОМЕНКЛАТУРЫ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ИР В РФ**

| Предприятие | Кол-во ИР | Портфель ИР по АТХ | ИР по МНН | ИР по ТН | Примечание |
|---|---|---|---|---|---|
| ПАО "Биохимик" | 31 | Гемостатическое средство, ингибитор фибринолиза; регидратирующее средство; питания углеводного средство; дезинтоксикационное средство; диуретическое средство; плазмозамещающий раствор; местноанестезирующее средство; плазмозамещающее средство; электролитов баланс восстанавливающее средство | Аминокапроновая кислота; Натрия ацетат+Натрия хлорид; декстроза; маннитол; натрия хлорид; прокаин; декстан [50000-70000] | Аминокапроновая кислота, Ацесоль, Глюкоза, Дисоль, Маннит, Натрия хлорид, Новакаин, Полиглюкин, Реоглюман, Реополиглюкин, Рингер, Трисоль, Хартмана расвор, Хлосоль | Первичная упаковка – стеклянные бутыли, асептический розлив |
| ООО "Гротекс" | 14 | Регидратирующее средство; электролитов баланс восстанавливающее средство; плазмозамещающее средство; гемостатическое средство; ингибитор фибринолиза; питания углеводного средство; диуретическое средство | Натрия ацетат+Натрия хлорид; Калия хлорид+Натрия ацетат+Натрия хлорид; Натрия хлорида раствор сложный; Декстран [ср.мол.масса 35000-45000]; Аминокапроновая кислота; Декстроза; Маннитол; Натрия хлорид | Натрия хлорид – СОЛОфарм; Глюкоза; Глюкоза-СОЛОфарм; Рингер-СОЛОфарм; Ацесоль; Дисоль; Маннитол; Реополиглюкин-40; Хлосоль; Вода для инъекций; Аминокапроновая кислота-СОЛОфарм; Рингер-СОЛОфарм | Первичная упаковка – полимерные флаконы, технология BFS |

## РЕЗЮМЕ

Многие производители ИР работают по схеме совмещенного производства. Для организации совмещенного производства и расширения портфеля ИР необходимо провести анализ рисков. При проведении анализа рисков на производственном участке особое внимание следует уделять процессам валидации очистки для вариаций последовательности производства, токсикологическим и физико-химическим свойствам фармацевтических субстанций и ВВ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Stephanie Wilkins Risk-MaPP: Managing the Risk of Cross Contamination // Innovations in Pharmaceutical Technology. 2010. P. 72–73.

2. Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 №916 «Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств».

3. Baseline Guide Volume 3: Sterile Product Manufacturing Facilities, Second edition: ISPE, 2011.

4. Harmonized Tripartite Guideline Quality Risk Management Q9: ICH, 2005.

5. Государственный реестр лекарственных средств. URL: www.grls.rosminzdrav.ru (дата обращения 06.02.2018).

**SUMMARY**

***MULTI-PRODUCT FACILITIES FOR PARENTERAL DRUGS***

**Nazarova A., 2nd year master**

**St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;**

**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

This article provides information about risk analysis of multi-product facilities. A review and statistical analysis of product portfolio of infusion market manufactures and it's correlation with pharmacotherapeutic group.

***Key word:*** Infusion solutions, multi-product facilities, risk analysis.

## ЭКСТРАГИРОВАНИЕ ФЛАВОНОИДОВ СТОЛБИКОВ С РЫЛЬЦАМИ КУКУРУЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УЛЬТРАЗВУКА

**Нгуен Тхи Нган, асп. 2 года обучения**

Руководитель: **Ожигова М.Г.**, канд. фарм. наук, доц.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail***: nganbn1504@gmail.com

Исследовано влияние ультразвука на степень извлечения флавоноидов из столбиков с рыльцами кукурузы.

***Ключевые слова****: столбики с рыльцами кукурузы, флавоноиды, ультразвуковое экстрагирование.*

Несмотря на разнообразие методов экстракции, каждый из них обладает своими достоинствами и недостатками. К сожалению, традиционные методы экстрагирования являются достаточно длительными, трудоемкими и довольно малоэффективными. Одним из перспективных методов является ультразвуковое (УЗ) экстрагирование разнообразных биологически активных веществ из природных материалов [1].

Известно, что УЗ экстрагирование позволяет не только получать экстракты БАВ из природного сырья, но и ускорять процесс, полноту их извлечения [2].

Цель настоящей работы – изучение влияния ультразвука на степень извлечения флавоноидов из столбиков с рыльцами кукурузы.

### Экспериментальная часть

В качестве исходного растительного сырья использовали столбики с рыльцами кукурузы (СРК), выпущенные ООО «Здоровье» (серия 003326) и приобретенные в аптечной сети.

Содержание суммы флавоноидов определяли методом дифференциальной спектрофотометрии при длине волны 398 нм, с предварительным проведением реакции комплексообразования, реагент алюминия хлорид [3]. Содержание суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин в СРК данной серии составило 0,41 ± 0,03%

Для изучения зависимости содержания флавоноидов и полноты их экстракции из сырья получали спиртоводные извлечения, варьируя значения следующих факторов: степень измельчения, время экстрагирования, соотношение сырье:экстрагент, температурный режим и кратность экстракции.

УЗ экстракция сырья проводилась в ультразвуковой ванне "ПСБ-Галс" с рабочей частотой 35 кГц. Экстрагент – спирт этиловый 70%.

*Методика получения спиртоводных извлечений:* В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали 1,0 г (точная навеска) сырья, измельченного до определенного размера частиц добавляли 20 мл спирта этилового 70% и озвучивали УЗ в течение 30 мин при температуре $60^0$С. При этом в каждой серии опытов меняли значения только одного из факторов, оставляя неизменными значения других. Результаты эксперимента представлены в таблице 1.

**Таблица 1**

**СОДЕРЖАНИЕ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ СТОЛБИКОВ С РЫЛЬЦАМИ КУКУРУЗЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УСЛОВИЙ ЭКСТРАКЦИИ**

| Параметры экстракции | Значение параметра | Содержание суммы флавоноидов % |
|---|---|---|
| Размер частиц сырья, мм | 2 | 0,258 ± 0,004 |
| | 1 | 0,338 ± 0,003 |
| | 0,5 | 0,248 ± 0,008 |
| Время УЗ, мин | 10 | 0,180 ± 0,001 |
| | 20 | 0,230 ± 0,001 |
| | 30 | 0,338 ± 0,003 |
| Соотношение сырья и экстрагента (г/мл) | 1:10 | 0,279 ± 0,004 |
| | 1:20 | 0,338 ± 0,003 |
| | 1:30 | 0,330 ± 0,002 |
| Температура УЗ бани, $^0$C | 20 | 0,231 ± 0,003 |
| | 40 | 0,240 ± 0,001 |
| | 60 | 0,338 ± 0,003 |
| Кратность экстракции | 1 | 0,338 ± 0,003 |
| | 2 | 0,382 ± 0,001 |

**Выводы**

Проведено исследование процесса экстрагирования флавоноидов из столбиков с рыльцами кукурузы с использованием ультразвука. Установлено, что максимальный выход флавоноидов из столбиков с рыльцами 83% достигается при условиях: степень измельчения сырья – 1 мм, время УЗ – 30 мин, соотношение сырья и экстрагента – 1:20, температура УЗ бани – 60$^0$C, двукратная экстракция.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Потороко И.Ю. Перспективы использования ультразвукового воздействия в технологии экстракционных процессов / И.Ю. Потороко, И.В. Калинина // Вестник ЮУрГУ. Серия «Пищевые и биотехнологии». – 2014. – Т.2. – №1. – С. 42–47.

2. Ультразвуковое экстрагирование (экстракция) [Электронный ресурс] // ВНИИТВЧ. – Электрон. дан. – [Б. м., б. г.]. – URL: http://www.vniitvch.ru/catalog.php?iID=63.

3. Никифорова Е. Б. Совершенствование технологии, стандартизации жидкого экстракта и получение водоэкстрагируемого фитокомплекса в условиях малоотходной переработки кукурузных рылец // Дисс. … канд. фарм. наук. Пятигорск. 2007. – С. 174.

**SUMMARY**

***EXTRACTION OF FLAVONOIDS FROM CORN SILK WITH ULTRASONIC***

**Nguyen Thi Ngan, 2nd year postgraduate student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The influence of ultrasonic extraction of flavonoids from corn silk was studied.

***Key words***: corn silk, flavonoids, ultrasonic extraction.

**REFERENCES**

1. Potoroko I. U. Prospects for the use of ultrasound in the technology of extraction processes / I.U. Potoroko, I.V. Kalinina // News of the South Ural State University. Series: “Food and Biotechnology”. – 2014. – V.2. – №1. – P. 42–47.

2. Ultrasound extraction (extraction) [Electronic resource] // VNIITVCH. – Electron.data. – [B. m., b. g.]. – URL: http://www.vniitvch.ru/catalog.php?iID=63.

3. Nikiforova E. B. Improvement of technology, standardization of liquid extract and obtaining water-extractable phytocomplex in conditions of low-waste processing of corn silk // Diss. ... cand. pharma. sciences. Pyatigorsk. – 2007. – P. 174.

## ПОДХОДЫ К ПОЛУЧЕНИЮ СУБСТАНЦИЙ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ФЛАВОНОИДОВ ИЗ КЛЕВЕРА ЛУГОВОГО ТРАВЫ

**Нгуен Тхи Шен, асп. 1 года обучения**

Руководитель: **Каухова И.Е,** докт. фарм. наук, проф.

Консультант: **Сорокин В.В**, канд. фарм. наук, доц.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** nguyenthisen1992@gmail.com

Обсуждены подходы к выделению и получению индивидуальных флавоноидов из травы клевера лугового.

***Ключевые слова**: клевер луговой, флавоноиды, субстанция.*

Флавоноиды – один из широко распространенных классов полифенольных веществ в природе [1]. Многочисленные исследования показывают, что препараты, созданные на основе флавоноидов, являются высокоэффективными противоопухолевыми средствами, обладают антиоксидантными свойствами, снижают риск заболеваний сердечно-сосудистой системы [2].

Особый интерес в качестве источников соединений флавоноидов представляют растения родов клевера (Trifolium L.), которых относятся к семейству бобовых (Fabaceae). В частности – представители видов клевера лугового (Trifolium pratense L.), богатые флавоноидами и изофлавоноидами различных групп: флавонолы, изофлавоны, изофлаваноны, изофлаваны, птерокарпаны и их гликозиды, а также флавоноиды гликозидов малонатов и ацетилгликозидов.

В качестве лекарственного сырья в технологии препаратов клевера используется все части растения. Так, при получении экстракта травы клевера лугового было показано что, использование двухфазной системы экстрагентов – хлористый метилен: спирт этиловый: вода (30:45:25), позволяет повысить в 1,7 раза выход флавоноидов (до 92 %) по сравнению с традиционной моноэкстракцией спиртом этиловым [4].

В работе Дренина А. А и др. пятикратно экстрагировали измельченные подземную и надземную части клевера 85% этиловым спиртом при комнатной температуре. Полученый экстракт сгущали упариванием в вакууме и обрабатывали последовательно гексаном, хлороформом, этилацетатом и н-бутанолом. Индивидуальные флавоноиды получали с помощью хроматографии на колонке, заполненной силикагелем Л 100/160 мм в градиенте этанола в хлороформе. [3]. Из хлороформной фракции подземной части клевера лугового был получен формононетин, а его надземной части – прунетин. Из этилацетатной фракции подземной части были выделены формононетин-7-О-в-D-галактопиранозид и инермин-3-О-в-D-галактопиранозид, а надземной части – генистеин, прунетин-4’-О-в-D-глюкопиранозид, прунетин-4’-О-б-D-глюкопиранозида. и генистеин-7-О-в-D-галактопиранозид. Из бутанольной фракции надземной части был выделен пинитол [3]. Структуры выделенных веществ были установлены методами ИК-, УФ-, ЯМР-$^{1}$Н и ЯМР-$^{13}$С спектроскопии, масс-спектрометрии, а также на основании данных химических превращений (ацетилирование, гидролиз) [2, 3].

В 2000 г. Лонг – Зе Лин с коллегами [5] идентифицировали восемь флавоноиды гликозидов малонатов в цветках и листьях красного клевера методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии, такие как генистин-6’’-О-малонат (1), формононетин-7-О-β-D-глюкозид-6’’-О-малонат (2), биоханин А-7-О-β-D-глюкозид-6’’-О-малонат (3), трифозид-6’’-О-малонат (4), ирилон-4’-О-β-D-глюкозид-6’’-О-малонат (5), пратенсеин-7-О-β-D-глюкозид-6’-О-малонат (6), изокверцитрин-6’’-О-малонат (7) и 3-метилкверцетин-7-О-β-D-глюкозид-6’’-О-малонат (8). При этом авторами впервые обнаружены шесть малонатов (1 и 4-8) в экстрактах красного клевера и среди них соединения 4, 5 и 8 являются новыми соединениями.

В 2001 г. Боривой Клейдус с коллегами [6] идентифицировали в траве красного клевера четыренадцать изофлавоновых гликозидов малонатов и шесть ацетилгликозидов с помощью методов высокоэффективной жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии в сочетании с двухстадийной твердофазной экстракцией. Из этих двадцати соединений восемь изофлавонгликозидов малонатов и шесть ацетилгликозидов были первые идентифицированы в красном клевере.

В 2010 г. в работе Новикова О. О. и др. [7] с использованием методов УФ-спектрофотометрии и масс-спектрометрии идентифицированы в цветках клевера флавоноиды: кемпферол-3-гликозид, кверцетин и изорамнетин и изофлавоноиды: генистеин, биоханин, формононетин.

Показано, что изофлавоны, полученные из клевера лугового, являются привлекательным альтернативным терапевтическим вариантом для лечения групп высокого риска, таких как женщины в постменопаузе с повышенным ИМТ и аномальным профилем липидов [8]. А выделенное соединение (+)-пинитол из клевера лугового запатентован в США в качестве гипогликемического и антидиабетического средства [2, 3].

**Выводы**

Клевер луговой является потенциальным природным источником для выделения субстанций флавоноидов и перспективен для разработки фитопрепаратов, содержащих индивидуальные биологически активные соединения.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Юлдашева, Н. Х. Влияние суммы флавоноидов из Vexidia Alopecuroides на течение экспериментального диабета у крыс / Н. Х. Юлдашева, Ф. Р. Эгамова, Г. И. Исмаилова, З. А. Хушбактова, С. М. Юсупова, В. Н. Сыров // Химико-фармацевтический журнал. – 2015. – Т. 49. – №12. – С. 38-40.

2. Дренин, А. А. Флавоноиды и изофлавоноиды трех видов растений родов Trifolium L. И Vicia L.: дис. ..... канд. хим. наук // Дренин Алексей Анатольевич. – Сургут, 2008. – 109 с.

3. Дренин, А. А. Новый гликозид изофлавона из Trifolium pratense L. / А.А. Дренин, Э.Х. Ботиров, Ю.П. Туров // Химия растительного сырья. – 2010. – №6. – С. 53-56.

4. Сорокин, В. В. Изучение экстрагирующей способности одно- и двухфазных систем экстрагентов для извлечения флавоноидов из травы клевера лугового / В. В. Сорокин, В. А. Вайнштейн, И. Е. Каухова, Т. Х. Чибиляев // Химико-фармацевтический журнал. – 2008. – №8 (42). – С. 23-25.

5. Long-Ze Lin. LC-ESI-MS Study of the Flavonoid Glycoside Malonates of Red Clover (Trifolium pratense) / Long-Ze Lin,, Xian-Guo He, Michael Lindenmaier, Jie Yang, Michael Cleary, Sheng-Xiang Qiu, and Geoffrey A. Cordell // J. Agric. Food Chem. – 2000. – Vol. 48. – № 2. –P. 354-365.

6. Borivoj Klejdus. Identification of isoflavone conjugates in red clover (Trifolium pratense) by liquid chromatography–mass spectrometry after two-dimensional solid-phase extraction / Borivoj Klejdus, Dagmar Vitamva sova -Sterbova, Vlastimil Kuban // Analytica Chimica Acta. – 2001. –Vol. 450. – P. 81-97.

7. Новиков, О. О. Изучение флавоноидного состава цветков клевера лугового / О. О. Новиков, Д. И. Писарев, В. Н. Сорокопудов, М. А. Журавель, Н. Н. Нетребенко , Н. В. Автина // Серия Естественные науки. – 2010. – № 21 (92). Выпуск 13.

8. Peter Chedraui. Effect of Trifolium pratense-derived isoflavones on the lipid profile of postmenopausal women with increased body mass index/ Peter Chedraui, Glenda San Miguel, Luis Hidalgo, Nancy Morocho, & Susana Ross//Gynecological Endocrinology. – 2008. – Vol. 24. – №. 11. – P. 620-624.

**SUMMARY**

***APPROACHES TO OBTAINING THE SUBSTANCES OF INDIVIDUAL FLAVONOIDS FROM TRIFOLIUM PRATENSE HERBS***

**Nguyen Thi Sen, 1st year postgraduate student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

In the present review approaches on isolation and production of individual flavonoids from Trifolium pratense herbs are discussed.

***Key words:*** Trifolium pretense, flavonoids, substance.

**REFERENCES**

1. Yuldasheva, N.H. Influence of the sum of flavonoids from Vexidia Alopecuroides on the course of experimental diabetes in rats / N.Kh. Yuldasheva, F.R. Egamova, G.I. Ismailova, Z.A. Khushbaktova, S.M. Yusupova, V.N. Syrov // Chemical and Pharmaceutical Journal. – 2015. – V. 49. – № 12. – P. 38-40.

2. Drenin, A. A. Flavonoids and isoflavonoids of three species of plants of the genera Trifolium L. And Vicia L.: dis. ..... cand. chem. sciences // Drenin Alexey Anatolevich. – Surgut, 2008. – 109 p.

3. Drenin, A. A. New isoflavone glycoside from Trifolium pratense L. / Drenin, E. H. Botirov, Yu. P. Turov // Chemistry of plant raw materials. – 2010. – № 6. – P. 53-56.

4. Sorokin, V.V. Extraction capacity of mono- and biphasic solvent systems for isolating flavonoids from Trifolium pratense herbs / V.V. Sorokin, V.A. Vainshtein, I.E. Kaukhova, T.Kh. Chibilyaev // Chemical and Pharmaceutical Journal. – 2008. – № 8 (42). – P.23-25.

5. Long-Ze Lin. LC-ESI-MS Study of the Flavonoid Glycoside Malonates of Red Clover (Trifolium pratense) / Long-Ze Lin, Xian-Guo He, Michael Lindenmaier, Jie Yang, Michael Cleary, Sheng-Xiang Qiu, and Geoffrey A. Cordell // J. Agric. Food Chem. – 2000. – V. 48. – № 2. – P.354-365.

6. Borivoj Klejdus. Identification of isoflavone conjugates in red clover (Trifolium pratense) by liquid chromatography–mass spectrometry after two-dimensional solid-phase extraction / Borivoj Klejdus, Dagmar Vitamva sova -Sterbova, Vlastimil Kuban // Analytica Chimica Acta. – 2001. –V. 450. – P. 81-97.

7. Novikov, O.O. Studying the flavonoid composition of red clover flowers / O.O. Novikov, D.I. Pisarev, V.N. Sorokopudov, M.A. Zhuravel, N.N. Netrebenko, N.V. Avtina // Series of Natural Sciences. – 2010. V.13. – № 21 (92).

8. Peter Chedraui. Effect of Trifolium pratense-derived isoflavones on the lipid profile of postmenopausal women with increased body mass index / Peter Chedraui, Glenda San Miguel, Luis Hidalgo, Nancy Morocho, & Susana Ross//Gynecological Endocrinology. – 2008. – V. 24. – № 11. – P. 620-624.

## АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ПО УХОДУ ЗА КОЖЕЙ НА ОСНОВЕ МАСЛЯНЫХ ЭКСТРАКТОВ

**Новокрещенова И.В., магистр. 1 года обучения**
Руководитель: **Гуляева Ю.Н.**, канд. тех. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** novoc_97@bk.ru

Проведен анализ ассортимента косметических средств на основе масляных экстрактов. Рассмотрена актуальность разработки новых технологий масляных экстрактов из растительного сырья.

***Ключевые слова:*** *лечебно-косметические средства, кожа, масляные экстракты, детская косметика, косметические масла.*

На сегодняшний день в мире существенную роль играют не только лекарственные препараты, но и лечебно-косметические средства, используемые для поддержания здоровья и красоты. В последнее время

они находят распространение на фармацевтическом рынке и становятся товарами широкого потребления. Большую часть товаров составляют косметические средства для кожи, в том числе вызванных дерматологическими заболеваниями.

Кожа человека – один из важнейших органов нашего организма, который требует постоянной заботы и ухода, что и повышает спрос на лечебно-косметические препараты по уходу за ней. К ним относят различные крема, молочко, мыло, гели, масла, пены и соли для ванн [1].

В производстве лечебно-косметических средств используют биологически активные вещества растительного, животного и минерального происхождения. Одни влияют только на поверхность кожи, другие способны проникать в глубинные слои кожи. На данный момент растет интерес к препаратам на основе природного сырья. Они образуются в процессе жизнедеятельности растений и эффективно воздействуют на процесс обмена в клетках кожи. Препараты способны оказывать антисептическое, противовоспалительное, антимикробное, успокаивающее, тонизирующее и смягчающее действие. К таким препаратам относятся масляные экстракты [2,3].

Целебные свойства растений, содержащиеся в масляных экстрактах, усиливают их эффект. В связи с этим они широко используются как в мире, так и в нашей стране для обогащения косметических средств при производстве мазей, кремов, гелей, а также масел, в чистом виде или в смеси с другими маслами. При получении масляных экстрактов применяют различные способы экстрагирования и экстрагенты. Это позволяет извлечь из одного и того же растительного сырья разные биологически активные вещества в разных соотношениях, что дает различный терапевтический эффект.

Масляные извлечения из растительного сырья в основном получают двумя способами. В первом варианте экстрагируют сырье маслом или предварительно экстрагируют сырье органическим растворителем с последующим переводом извлеченных веществ в масло. Экстракция протекает достаточно медленно, и извлечение действующих веществ происходит не полностью. Второй способ – мацерация сырья 70% спиртом с добавлением 1% раствора аммиака. Полученное извлечение смешивают с маслом, и отгоняют под вакуумом спирт. Концентрат разбавляют маслом до фармакопейной концентрации. При этом наблюдается большой выход действующих веществ. Современные производители наряду с традиционными способами экстракции используются варианты интенсивной экстракции [2].

На сегодняшний день, важную роль играет производство детской косметики на основе масляных экстрактов, которые имеют ряд преимуществ по сравнению с другими биологически активными веществами, используемых в косметологии. Среди обязательных лечебно-косметических препаратов для малышей и мам находится масло по уходу за кожей [4].

Для исследования ассортимента косметических средств по уходу за кожей для мам и малышей на основе масляных экстрактов был проведен анализ предложений отечественных и зарубежных производителей. В результате чего выявлено, что ассортимент достаточно широк и представлен следующими категориями [6]:

Масло питательное. Основной задачей питательного масла является защита и увлажнение чувствительной сухой и нежной кожи новорожденного. Такое масло богато витаминами и натуральными маслами. Популярные питательные масла производителей «JohnsonsBaby» США, «MeToYou» Италия, «Pigeon Newborn Pure Calming Oil» Япония [7].

Масло массажное. Необходимо для того, чтобы при выполнении массажа, движения специалиста не причиняли дискомфорта малышу. Массажные масла имеют более легкую структуру, чем питательные. Категорически не подходит для нанесения под памперс или под одежду, т.к. вызывает опрелости. Их выпускают производители «Моё солнышко» Россия, «NaturaSiberica» Россия, «BabyLine» (БебиЛайн) Германия, «Bubchen» Германия [5].

Масло очищающее. Используется для того, чтобы очистить с кожи загрязнения, не вызывая при этом раздражения и предотвращая пересыхание кожи (что часто происходит, если использовать традиционные моющие средства). В состав масла входят экстракты трав и другие компоненты, оно обладает антисептическими свойствами. Это производители «Linea Bimbi Helan» Италия, «Babycoccole» Италия, «Bubchen Verniosa» Германия, «Наша Мама» Россия [8].

Успокаивающее масло. Позволяет быстро снять раздражение с кожи, помогает решить проблему дерматита или аллергических высыпаний. Масло также используют для быстрого заживления небольших ранок – «Weleda» Швейцария, «MagicHerbs» Россия, «Pigeon Newborn Pure Calming Oil» Япония, «JohnsonsBaby» США [7].

Масло от растяжек. Оно используется при беременности, способно разглаживать кожный покров, усиливать кровообращение и обновлять клеточный состав эпидермиса. Масла от растяжек достаточно популярны по всему миру, их выпускают производители «Saloos» Чехия, «Bio-Oil» ЮАР, «Sanosanmama» Германия, «Vedica» Индия, «Mustela» Франция, «Ла-Кри Мама» Россия [5].

Антицеллюлитные масла. Способны расщеплять подкожный жир путем разогрева и активации притока крови к проблемным участкам кожи – «ГаленоФарм» Россия, «Axioma» Россия, «Saloos» Чехия, «Nuxe Body» Франция [8].

Основными игроками рынка можно назвать детскую косметику таких производителей, как «Bubchen», «JohnsonBaby», «Weleda», «Sanosan», «BabyLine» и др. Среди российских компаний – «Мое солнышко», «Наша мама», «NaturaSiberica», «MagicHerbs», «ГаленоФарм», «Ла-Кри Мама». Несмотря на многообразие видов, разработка новых технологий масляных экстрактов из растительного сырья является актуальной задачей и позволит расширить ассортимент лечебно-косметических препаратов на их основе [4].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Технология лечебно-косметических средств: учебное пособие/ В.В. Гордеева [и др.]. – ИрГМУ, Иркутск. – 2013 г.

2. Евсеева С.Б. Экстракты растительного сырья как компоненты косметических и наружных лекарственных средств/ С.Б. Евсеева, Б.Б. Сысуев// Фармация и фармакология. – 2016. – №3.

3. Масляные экстракты – как и где их применять [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://kemaclub.ru/novosti/maslyanye-ekstrakty-kak-i-gde-ikh-primenyat/.

4. Оценка качества растительных масел и масляных экстрактов, применяемых в фармации/ О.В. Рыбакова [и др.]// ВестникВГУ, серия: Химия. Биология. Фармация. – 2008. – №2.

5. Prirodа: магазин натуральных товаров: уход за телом [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://prirodashop.ru/store/dlja-mamy-i-malysha/.

6. WJ Today. Виды масел для новорожденных [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.wjtoday.ru/vidy-masel-dlya-novorozhdennyx/.

7. Tio.ru: каталог товаров [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://spb.tiu.ru/Detskoe-kosmeticheskoe-maslo.html.

8. Контрактное производство КоролевФарм: каталог масляных экстрактов [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.korolevpharm.ru/dokumentatsiya/katalog-ekstraktov/масляные-экстракты.html.

## SUMMARY

### *ANALYSIS OF THE RANGE OF COSMETIC PRODUCTS FOR SKIN CARE BASED ON OIL EXTRACTS*

**Novokreschenova I. V., 1st year master student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The assortment of cosmetics based on oil extracts was analyzed. The topicality of the development of new technologies of oil extracts from vegetable raw materials is considered.

***Key words:*** medical-cosmetic means, skin, oil extracts, children's cosmetics, cosmetic oils.

## REFERENCES

1. Technology of medical-cosmetic means: textbook / V.V. Gordeeva [and others]. – IrGMU, Irkutsk. – 2013.

2. Evseeva S.B. Extracts of plant raw materials as components of cosmetic and external medicinal products/ S.B. Evseev, B.B. Sysuyev// Pharmacy and Pharmacology. – 2016. – № 3.

3. Oil extracts – how and where to apply them [Electronic resource]. – Access mode: https://kemaclub.ru/novosti/maslyanye-ekstrakty-kak-i-gde-ikh-primenyat/.

4. Evaluation of the quality of vegetable oils and oily extracts used in pharmacy/ O.V. Rybakova [and others]// VestnikVGU, series: Chemistry. Biology. Pharmacy. – 2008. – №2.

5. Nature: a store of natural goods: body care [Electronic resource]. – Access mode: http://prirodashop.ru/store/dlja-mamy-i-malysha/.

6. WJ Today. Types of oils for newborns [Electronic resource]. – Access mode: http://www.wjtoday.ru/vidy-masel-dlya-novorozhdennyx/.

7. Tio.ru: catalog of goods [Electronic resource]. – Access mode: https://spb.tiu.ru/Detskoe-kosmeticheskoe-maslo.html.

8. Contract production KorolevPharm: catalog of oil extracts [Electronic resource]. – Access mode: https://www.korolevpharm.ru/dokumentatsiya/katalog-ekstraktov/fluid-extracts.html.

## ПОЛУЧЕНИЕ И ОЧИСТКА БЕТУЛИНА, ПРЕДНАЗНАЧЕННОГО ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ В СОСТАВ ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

**Нудельман А.А., магистрант 1-го года обучения**

Руководитель: **Вайнштейн В.А.,** докт. фарм. наук, профессор

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** anastas295tea@mail.ru

Получен сухой экстракт бересты (СЭБ) и разработаны различные методики его очистки от загрязняющих примесей, позволяющие получить продукт с разной степенью очистки для использования в лечебно-косметических средствах, в частности, в антигерпесной губной помаде и в противогрибковом креме для ног.

***Ключевые слова:*** *бетулин, получение, очистка, экстракт коры берёзы.*

СЭБ содержит смесь тритерпеноидов лупенового ряда, в частности бетулин (20,29-лупен-3β,28-диол) и лупеол (20,29-лупен-3β-ол) [1]. Порошок СЭБ может иметь цвет от кремового до белого в зависимости от степени очистки. Температура плавления 252 °С. Не растворим в воде, растворим в кипящем этаноле, хлороформе, диэтиловом эфире, бензоле [2].

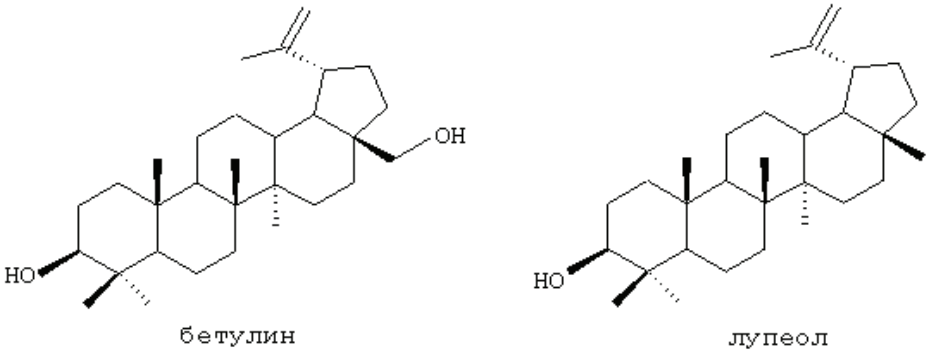



**Рис. 1.** Структурные формулы бетулина и лупеола

Бетулин и лупеол обладают широким спектром биологической активности. На текущий момент доказанными считаются следующие свойства: антисептические и ранозаживляющие; гепатопротекторные; желчегонные; антиоксидантные; иммуностимулирующие; противоопухлевые; противовирусные, особенно противогерпесные; противогрибковые; противомеланомные; является ингибитором вируса полиомиелита, лихорадочных и респираторных заболеваний. При включении бетулина в крем было отмечено солнцезащитное действие (UVA-UVB-фильтр); бетулин активно ингибирует фермент эластазу; стимулирует синтез коллагена и останавливает воспалительные процессы в коже, защищая ее от воздействия протеинкиназ; отбеливает кожу за счет тормозящего действия на меланогенез [3].

При разработке косметических средств большое значение имеют органолептические свойства продукта, в частности цвет. Неочищенный СЭБ при введении в косметические рецептуры окрашивает средство в светло-коричневый цвет, что для продуктов высокого класса является нежелательным.

**Экспериментальная часть**

Первым этапом работы являлось получение экстракта из бересты.

Бересту заготавливают леспромхозы. Исходное сырье – береста измельченная (кусочки размером 5-10 мм) – было получено от ООО «Сибирский стиль», г.Томск. Тритерпеновую фракцию извлекали из бересты этиловым спиртом в соотношении 1:5 однократной мацерацией при кипячении с обратным холодильником, получали жидкое извлечение светло-коричневого цвета. Осаждали водой в соотношении 2:1 при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре водой и высушивали в сушильном шкафу. Выход сухого экстракта бересты составлял 14-17% от массы сухой бересты.

СЭБ представляет собой порошок от кремового до светло-коричневого цвета, со слабым запахом березы. Содержание бетулина и лупеола в сырце составляет 70-75%.

Очистку проводили следующими методами:

1) Перекристаллизация из спирта: 2 г СЭБ растворяли при кипячении в 25 мл 95%-ного этанола на водяной бане. Концентрация СЭБ в спирте 10%. Образовался раствор тёмно-коричневого цвета. Горячий раствор отфильтровали через фильтровальную бумагу под вакуумом. Фильтрат выдерживали при температуре $+4^0$C в течение суток. Выпавший осадок отфильтровали под вакуумом, промыли холодным спиртом и высушили в сушильном шкафу при 70 $^0$C. Выход 1,1 г; 55%.

2) Переосаждение СЭБ из спиртового раствора 0,5%-ным водным раствором NaCl.

2 г СЭБ растворяли при кипячении в 25 мл 95%-ного этанола на водяной бане. Фильтрование проводили как в методе 1. Фильтрат осадили 0,5%-ным водным раствором NaCl в трёхкратном количестве. Осадок выдержали, отфильтровали и высушили как в методе 1. Выход 1,6 г; 80%.

3) Сорбционная очистка с окисью алюминия.

3 г СЭБ растворяли при кипячении в 50 мл 95%-ного этанола на водяной бане. Концентрация бетулина в спирте 7,5%. Горячий раствор фильтровали под вакуумом через слой из 30 г окиси алюминия. Фильтрат осадили трёхкратным объёмом воды. Фильтрация и сушка осадка как в методе 2. Выход 1,3 г; 43%.

4) Глубинная фильтрация через целлюлозный фильтр.

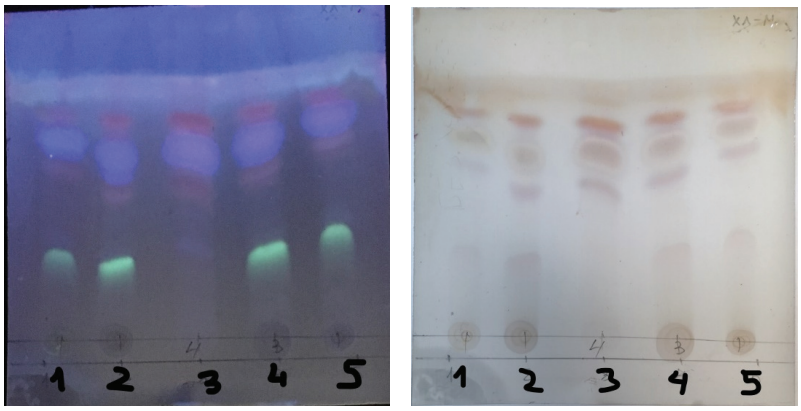
3 г СЭБ растворяли при кипячении в 50 мл 95%-ного этанола на водяной бане. Фильтрацию проводили через целлюлозный фильтр под вакуумом. Осаждение фильтрата, фильтрация и сушка осадка как в методе 3. Выход 1,5 г; 50%.



**Рис. 2.** Внешний вид образцов СЭБ исходного (слева) и очищенного с помощью окиси алюминия (справа)

Оценку степени очистки СЭБ проводили с помощью тонкослойной хроматографии. На пластины «Sorbfil» с силикагелем на алюминиевой подложке нанесли микрошприцом 2%-ные спиртовые растворы исходного СЭБ и 4х образцов СЭБ, очищенных по вышеописанным методикам и хроматографировали хлороформом. В УФ-свете (рис. 3, **А)** видны фиолетовые пятна бетулина и лупеола с Rf 0,68-0,75 у всех

образцов, и зелёные пятна загрязняющей примеси с Rf 0,33-0,36 у всех образцов, кроме образца, очищенного с помощью окиси алюминия. Дополнительно обнаружение хроматограммы проводили обработкой 30%-ным раствором $H_2SO_4$ в 50%-ном спирте (рис. 3, **Б)**. Пигментные примеси, придающие продукту коричневый цвет, наблюдаются с разной степенью интенсивности на линии старта у образцов 1, 2, 4, 5, но полностью отсутствуют в образце 3. Проявление серной кислотой позволяет обнаружить 3 пятна тритерпеноидов (оттенки сиреневого цвета с Rf в области 0,56-0,84) и полное отсутствие пигментных примесей на старте (рис. 3, **Б**).




А (УФ) Б ($H_2SO_4$)

**Рис. 3.** Тонкослойная хроматограмма. А – хроматограмма в УФ-свете 365 нм, Б – проявка серной кислотой. **1** – СЭБ очищенный по методике 1; **2** – по методике 2; **3** – по методике 3 (с окисью алюминия); **4** – по методике 4; **5** – неочищенный СЭБ

**Выводы**

СЭБ, очищенный с помощью окиси алюминия, имеет чистый белый цвет; практически отсутствуют загрязняющие пигментные примеси, что доказано методом ТСХ. Выход при данной методике очистки, составляет 42-45%, что вполне приемлемо для высококачественного продукта. Поэтому СЭБ, очищенный по методике 3, можно рекомендовать для использования в лечебно-косметических средствах высокого класса, например, в кремах для лица и в фотозащитных кремах. Менее чистый и более дешёвый бетулин можно использовать в тех средствах, где внешний вид и степень очистки имеют меньшее значение, например, в противогрибковых кремах для ног.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Пат. 2270202 Российская Федерация, МПК C07J 53/00, C07J 63/00. Способ получения бетулина и лупеола / Юнусов М. С., Комиссарова Н. Г., Беленкова Н. Г.; заявитель и патентообладатель Институт органической химии Уфимского научного центра РАН. – № 2004122279/04; заявл. 19.07.04; опубл. 20.02.06, Бюл. № 5 – 6 с.

2. Никольский, Б. П. Справочник химика. В 7 т. Т. 2. Основные свойства неорганических и органических соединений / Борис Никольский. – Л.-М.: Химия, 1964. – 1162 с. – С. 534–535.

3. Белякова А.Ю., Погребняк А.В., Погребняк Л.В. Физико-химические и биологические свойства компонентов внешней коры березы // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2-2.; URL: https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22657 (дата обращения: 14.12.2017).

4. Жук В. В., Яговкин А. Ю., Бакибаев А. А., Яновский В. А., Медведев Д. М. Исследование влияния природы экстрагентов в процессе тонкоплёночной парофазной экстракции на состав, степень извлечения и форму получаемых продуктов // Известия Томского политехнического университета. – 2007. – Т. 311. № 3. – С. 99–101.

**SUMMARY**

***PREPARING AND CLEANING BETULIN FOR INCLUDING INTO THE COMPOSITION OF MEDICINAL AND COSMETIC PRODUCTS***

**Nudelman A. A., 1st year master student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Dry birch bark extract is prepared and different cleaning methods from contaminants are researched. They allow to get products with different scale of cleaning for use in medicinal and cosmetic products, in particular in antigermatic lipstick and in antifungal cream for feet.

***Key words**:* betulin, preparing, cleaning, dry birch bark extract.

**REFERENCES**

1. Pat. 2270202 Russian Federation, Int. Cl. C07J 53/00, C07J 63/00. Method for preparing betulin and lupeol / Junusov M. S., Komissarova N. G., Belenkova N. G.; Propriator Institut organicheakoy khimii Ufimskogo nauchnogo centra RAN. – № 2004122279/04; appl. 19.07.04; publ. 20.02.06, Bull. № 5 – 6 p.

2. Nikolski B. P. Chemical handbook. In 7 v. V. 2 Main properties of inorganic and organic compounds / Boris Nikolsky – L.-M.: Khimia, 1964. – 1162 p. – P. 534–535

3. Belyakova A. Y., Pogrebnyak A. V., Pogrebnyak L. V. Physico-chemical and biological properties of the components of the outer bark of the birch // Modern problems of science and education. – 2015. – № 2-2.; URL: https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22657 (date of the application: 14.12.2017).

4. Zhuk V. V., Yagovkin A. Y., Bakibaev A. A., Yanovski V. A., Medvedev D. M. Investigation of the influence of the nature of the extractants in the process of thin-film vapor-phase extraction on the composition, the degree of recovery and the shape of the products // News of Tomsk Polytechnic University. – 2007. – V. 311. № 3. – P. 99–101.

## ПОБЕГИ СПАРЖИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ – ИСТОЧНИК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

**Павлюк Е.В., студ. 4 курса**
Руководитель: **Басевич А.В.**, канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** elena.pavljuk@pharminnotech.com

В связи с множественным лечебным эффектом лекарственных растений и большим содержанием в них БАВ, объектом для изучения были выбраны побеги спаржи лекарственной. В статье описаны результаты товароведческого и фитохимического анализов побегов спаржи лекарственной.

***Ключевые слова:** спаржа лекарственная, товароведческий анализ, качественные реакции.*

Лекарственные растения это один из основных источников биологически активных веществ, используемых в качестве действующих веществ, при разработке лекарственных препаратов. Биологически активные вещества (БАВ) – химические вещества, необходимые для поддержания жизнедеятельности живых организмов, обладающие высокой физиологической активностью при небольших концентрациях по отношению к определенным группам живых организмов или их клеткам, злокачественным опухолям, избирательно задерживающие или ускоряющие их рост или полностью подавляющие их развитие.

В настоящее время актуальным вопросом является разработка современных лекарственных средств, регулирующих обменные процессы организма и оказывающие поддерживающую терапию при лечение хронических заболеваний эндокринной системы.

В качестве источника БАВ в данной работе изучали побеги спаржи лекарственной. Спаржа лекарственная – двудомное, многолетнее травянистое растение; вид рода Спаржа семейства Спаржевые. В молодых побегах

спаржи обнаружены белки, аспарагин, лизин, аргинин и другие аминокислоты, каротин, большое количество минеральных солей (особенно калия), витамин С, сапонины, следы алкалоидов [1]. Известно ее применение в народной медицине в виде отваров в качестве мочегонного и противовоспалительного средства при заболеваниях почек и мочевого пузыря. Извлечение из растения также используют при заболеваниях сердца с целью усиления сердечной деятельности, при ревматизме, судорогах, кожных заболеваниях, сахарном диабете.

Объектом исследования служили молодые побеги спаржи лекарственной, выращенные методом культивирования. Молодые побеги спаржи лекарственной измельчали на ножевой мельнице до размера 1-2 см, затем сушили при температуре +40°С до остаточной влажности 3-5%. Сухое сырье дополнительно измельчали до 0,5-1,0 мм и определяли его числовые показатели по методикам, описанным в ГФ XIII [2].

В результате эксперимента было установлено, что в высушенном сырье:

- влажность составляет 3,22 ± 0,12%;
- экстрактивные вещества, извлекаемые водой, 23,86 ± 1,12%
- экстрактивные вещества, извлекаемые 70% спиртом этиловым, 13,6 ± 0,5%;
- содержание общей золы, 5,32 ± 0,05%
- содержание золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте, 5,21±0,04%;

Также на данном этапе исследования изучали группы соединений БАВ, содержащиеся в побегах спаржи, методом цветных реакций. В ходе выполнения определений было установлено, что в высушенных побегах спаржи лекарственной в значительном количестве содержатся вещества, относящиеся к группам стероидных сапонинов, алкалоидов и аминокислот. Дубильные вещества и антрахиноновые гликозиды были обнаружены в следовых количествах. Полное отсутствие цветных реакций было зафиксировано на содержание флавоновых и фенолгликозидов.

Таким образом, в ходе исследования было установлено, что высушенные побеги спаржи лекарственной по числовым показателям, соответствуют требованиям ОФС.1.5.1.0001.15 Лекарственное растительное сырье и содержат группы БАВ, оказывающие воздействие на обменные процессы организма человека.

На основании этого, считаем актуальным разработать фитосубстанцию в виде сухого экстракта спаржи лекарственной, обогащенного БАВ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Генетическое и питательное воздействие на стебли белой спаржи [Электронный ресурс]: https://vk.com/doc54891429_459423311?hash=65499f93f0ba1880b6&dl=f2670b7675a34e55e8 (дата обращения: 01.02.2018)

2. Государственная фармакопея XIII издания [Электронный ресурс]: http://pharmacopoeia.ru/gosudarstvennaya-farmakopeya-xiii-online-gf-13-online/

## SUMMARY

### *SPEAR SPARGE – SOURCE OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES*

**Pavliuk E.V., 4th year student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popova Str., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

In connection with the multiple therapeutic effect of medicinal plants and the high content of biologically active substances in them, the asparagus was chosen as the object of study.

A commodity analysis of asparagus was done and qualitative reactions were made to a group of chemicals.

***Key words:*** *Asparagus officinalis* L., commodity analysis, qualitative reactions.

## REFERENCES

1. Genetical and nutritional influences on the spear quality of white asparagus (Asparagus officinalis L.) [URL]: https://vk.com/doc54891429_459423311?hash=65499f93f0ba1880b6&dl=f2670b7675a34e55e8

2. State Pharmacopeia of the XIII edition [URL]: http://pharmacopoeia.ru/gosudarstvennaya-farmakopeya-xiii-online-gf-13-online/

## КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ГЕЛЕВЫХ ФИТОПЕЛОИДНЫХ КОМПОЗИЦИЙ

**Пахнова Л.Р., асп.; Авдеева Е.С., студ. 6 курса; Цибизова А.А., ст. преп.**
**Руководители: Самотруева М.А.**, докт. мед. наук; **Башкина О.А.**, докт. мед. наук, проф.
Астраханский государственный медицинский университет,
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, Российская Федерация

***E-mail*:** sasha3633@yandex.ru

Проведен анализ показателей качества гелевых композиций на основе лечебной грязи «Тинакской» и экстракта Гинкго билоба, предназначенных для коррекции кожных проявлений атопического дерматита

***Ключевые слова:*** *гель, фитопелоидная композиция, атопический дерматит.*

Разработка новых безопасных лекарственных препаратов с целью лечения проявлений атопического дерматита является актуальной задачей. В связи с тем, что основными проявлениями данного заболевания являются изменения со стороны кожи, то обязательным компонентом является наружная терапия, широко применяемая в комплексном лечении, а на ранних стадиях заболевания и как самостоятельное лечение. Выбор наружных препаратов зависит от многих факторов, и одним из них является характер воспалительного процесса. Известно, что в период обострения, как правило, наблюдаются воспалительные изменения кожных покровов с мокнутием, что определяет выбор наружных препаратов в виде влажных повязок, которые могут быть заменены гелевыми формами [2]. При разработке состава геля на основе фитопелоидной композиции были учтены основные биофармакологические свойства лечебной грязи «Тинакской» и экстракта Гинкго билоба. Исследованиями последних лет доказано, что грязь «Тинакская» оказывает противоспалительный, трофический, противоотечный, регенераторный, имимуномодулирующий, анальгезирующий и антибактериальный эффекты [1]. Химический состав экстракта Гинко-билоба обеспечивает широкий спектр его фармакологической активности, а именно нейротропную, антиагрегантную, противоишемическую и антиоксидантную, а также способен нормализовать секрецию медиаторов, обеспечивая тем самым модулирующее действие на нейромедиаторные системы [3].

Цель исследования: изучение показателей качества гелевых композиций на основе лечебной грязи «Тинакской» и экстракта Гинкго билоба.

### Экспериментальная часть

Объектом исследования явились композиции геля на основе экстрактов лечебной грязи «Тинакской» и Гинкго билоба. В качестве основообразующих веществ были использованы карбопол, полиэтиленоксиды (ПЭО), натрий карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ). Жидкий экстракт лечебной грязи «Тинакской» вводился в 5% концентрации. Сухой экстракт Гингко билоба также вводился в 5% концентрации после растворения в воде дистиллированной в соотношении 1:20.

Карбопол в количестве 5,0 г заливали 100 мл воды дистиллированной и перемешивали до получения гелеобразной массы. Приготовление полиэтиленоксидной основы осуществлялось путем расплавления 40,0 г ПЭО-4000 на водяной бане при температуре 65°С с последующим добавлением 60,0 г ПЭО-400 и перемешиванием до получения однородной массы. 5,0 г Na-КМЦ заливали 50 мл холодной воды и через 1 час добавляли еще 50 мл воды и нагревали на водяной бане при 60°С до полного растворения.

Полученные гелевые композиции оценивали по следующим показателям: органолептические свойства (цвет, запах, однородность) и покрывающая способность. Органолептические свойства определяли просмотром проб, помещенных тонким слоем на предметное стекло. Кроющую способность полученных гелей определяли визуально, помещая их на обезжиренную поверхность предметного стекла в виде полоски площадью 2 $см^2$. Оценку результатов проводили согласно ГОСТу 31695-2012 «Гели косметические. Общие технические условия».

Результаты определения качества полученных гелевых композиций на основе экстрактов лечебной грязи «Тинакской» и Гинкго билоба представлены в таблице 1.

**Таблица 1**

**ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТОВ ЛЕЧЕБНОЙ ГРЯЗИ «ТИНАКСКОЙ» И ГИНКГО БИЛОБА**

| Наименование показателя | Полученные результаты | | |
|---|---|---|---|
| | основы | | |
| | Карбопол | ПЭО | Na-КМЦ |
| Внешний вид | Однородная гелеобразная масса без посторонних включений | Однородная гелеобразная масса без посторонних включений | Однородная гелеобразная масса с посторонними включениями |
| Цвет | Бесцветный | Грязно-желтый | Грязно-желтый |
| Запах | Травяной | Травяной | Травяной |
| Кроющая способность | Покрытие однородно окрашенное, легко наносимое | Неоднородно окрашенное покрытие, легко наносимое | Неоднородно окрашенное покрытие, трудно наносимое |

Полученные результаты указывают на то, что гелевые композиции на ПЭО и Na-КМЦ имели неоднородное окрашивание, при этом отмечались затруднения в нанесении гелей и получении равномерной поверхности при определении кроющей способности. Гель, приготовленный на Na-КМЦ имел посторонние включения. Гелевая композиция на карбополе по внешнему виду и кроющей способности отвечала требованиям ГОСТ 31695-2012 «Гели косметические. Общие технические условия».

**Вывод**

Наиболее оптимальной основой для гелевой композиции с экстрактами лечебной грязи «Тинакской» и Гинкго билоба является карбопол.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Брынцева И.А., Самотруева М.А., Цибизова А.А. Антицеллюлитное средство на основе «Тинакской» грязи месторождения «Озеро «Лечебное» и Zingiber officinale. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014; 3-2; 102-103.

2. Пахнова Л.Р., Самотруева М.А., Башкина О.А., Цибизова А.А., Брынцева И.А., Авдеева Е.С., Богданьянц М.В. Пелоидотерапия заболеваний кожи. Астраханский медицинский журнал. 2017; 12-1; 8-21.

3. Цибизова А.А., Брынцева И.А., Самотруева М.А., Тимошин С.А., Войнова В.И. Разработка состава ректальных суппозиториев с масляным экстрактом сульфидно-иловой грязи «Тинакская». Астраханский медицинский журнал. 2016; 11-4; 110-118.

**SUMMARY**

***QUALITY CONTROL OF GEL PHYTO-PELOID COMPOSITIONS***

**Panova L.R., postgraduate student**
**Astrakhan state medical University;**
**121, Bakinskaya str, Astrakhan, 414000, Russian Federation**

The analysis of indicators of the quality of gel compositions on the basis of therapeutic mud “Minakshi” and Ginkgo biloba extract intended correction of cutaneous manifestations of atopic dermatitis.

***Key words**:* gel, phyto-peloid compositions, atopic dermatitis.

**REFERENCES**

1. Brynceva I.A., Samotrueva M.A., Tsibizova A.A. Cellulite remedy based on «Tinakskoy» dirt field “the Lake “Medicated” and Zingiber officinale. International journal of applied and fundamental research. 2014; 3-2; 102-103.

2. Pakhnova L.R., Samotrueva M.A., Bashkina O.A., Tsibizova A.A., Bryntseva I.A., Avdeeva E.S., Bogdan'yants M.V Peloid therapy of skin diseases. Astrakhan medical journal. 2017; 12-1; 8-21

3. Tsibizova A.A., Brynceva I.A., Samotrueva M.A., Timoshin S. A., Voinov V. I. Formulation development of rectal suppositories with an oil extract of sulfide-silt mud «Tinakskay». Astrakhan medical journal. 2016; 11-4; 110-118.

## ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ПОРОШКА ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРА НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ДЕТЕЙ

**Пелюшкевич А.В., асп. 3 года обучения**

Руководители: **Синева Т.Д.**, канд. фарм. наук, доц.,
**Алексеева Г.М.**, канд. хим. наук, доц., **Караваева А.В.**, канд. биол. наук, доц.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** Pelushkevich@yandex.ru

С применением химических (комплексонометрия, прямая аргентометрия), физико-химических (рефрактометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография) и микробиологических методов анализа изучена стабильность дозированных порошков для приготовления раствора для приема внутрь нейропротекторного действия для детей младшего возраста.

***Ключевые слова**: натрия бромид, магния сульфат, валерианы экстракт сухой, декстроза, порошок для приготовления раствора, дети младшего возраста.*

Актуальным направлением лечения заболеваний нервной системы, в том числе у детей младшего возраста, является применение лекарственных препаратов нейропротекторного действия. В настоящее время установлено, что препараты валерианы лекарственной ранее известные только как эффективные седативные средства, обладают также нейропротекторным действием [1].

В отечественной педиатрической практике накоплен значительный опыт применения индивидуальных лекарственных препаратов, содержащих настойку валерианы. Однако применение спиртосодержащих препаратов для детей раннего возраста не желательно. Регистрация в 2016 году в Государственном реестре лекарственных средств РФ [2] валерианы экстракта сухого позволяет, заменяя настойку валерианы, создавать «сухие микстуры» – порошки для приготовления раствора для приема внутрь. Эта универсальная лекарственная форма сохраняет определенные преимущества твердых лекарственных форм (портативность, химическая и микробиологическая стабильность порошков), однако при применении это жидкая лекарственная форма (микстура), что предпочтительно для детей младшего возраста.

### Экспериментальная часть

Объектом исследования является порошок для приготовления раствора для приема внутрь нейропротекторного действия для детей младшего возраста. Состав, технология и методики контроля качества указанного порошка (табл. 1) разработаны нами ранее [3].

Порошки указанного состава обладают удовлетворительными технологическими свойствами как ангро, так и в виде готового продукта. Поэтому их промышленное изготовление не требует специальных технологических приемов по улучшению показателей качества порошковой массы или органолептических характеристик готового продукта. Однако изучение динамики влагопоглощения порошков при трех уровнях относительной влажности (100,0±1%, 75,5±1% и 43,9±1%) показало, что упаковка влияет на качество готового продукта. Поэтому для дальнейших исследований по изучению стабильности были выбраны термосвариваемые пакеты из материала комбинированного пленочного с полиэтиленовым покрытием [3].

**Таблица 1**

**ПОРОШОК ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРА ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ДЕТЕЙ**

| Наименование | Количество на 1 дозу, г | Метод определения |
|---|---|---|
| Натрия бромид | 0,05* | Прямая аргентометрия (метод Мора) |
| Магния сульфат | 0,05 (0,02**) | Комплексонометрия |
| Валерианы экстракт сухой | 0,005 (0,3***) | Высокоэффективная жидкостная хроматография |
| Декстроза | 0,5 * | Рефрактометрия |

Примечание:
* – с учетом фактической влажности субстанции (%),
** – с учетом фактического содержания воды в кристаллогидрате,
*** – сумма сесквитерпеновых кислот в пересчете на валереновую кислоту.

С целью изучения стабильности порошки, упакованные в термосвариемые пакеты, были заложены на длительное хранение. Определение микробиологической чистоты и полный химический контроль проводили непосредственно после изготовления, а также через 10 дней, 1 мес., 3 мес., 6 мес., 9 мес. и 1 год. Установлено, что в течение 1 года (срок наблюдения) дозированные порошки показали стабильность количественного состава и соответствие требованиям по микробиологической чистоте в течение 1 года (срок наблюдения) (табл. 2).

**Таблица 2**

**СТАБИЛЬНОСТЬ ПОРОШКОВ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРА НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ДЕТЕЙ n=6; P = 95 % t (P,t) = 4,30**

| Период хранения | Количественное содержание в разовой дозе, г | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Натрия бромид | Магния сульфат высушенный | Валерианы экстракт сухой* | Декстроза |
| После изготовления | 0,0499 ± 0,0005 | 0,0248 ± 0,0001 | 0,318 ± 0,002 | 0,501 ± 0,004 |
| 10 дней | 0,0494 ± 0,0005 | 0,0239 ± 0,00004 | 0,327 ± 0,003 | 0,507 ± 0,003 |
| 1 месяц | 0,0490 ± 0,0004 | 0,0243 ± 0,00004 | 0,304 ± 0,002 | 0,509 ± 0,003 |
| 3 месяца | 0,0503 ± 0,0004 | 0,0244 ± 0,0002 | 0,307 ± 0,002 | 0,500 ± 0,003 |
| 6 месяцев | 0,0493 ± 0,0003 | 0,0243 ± 0,0002 | 0,280 ± 0,003 | 0,508 ± 0,004 |
| 9 месяцев | 0,050 ± 0,0002 | 0,0244 ± 0,0001 | 0,283 ± 0,002 | 0,500 ± 0,003 |
| 1 год | 0,050 ± 0,0003 | 0,0244 ± 0,0002 | 0,277 ± 0,003 | 0,500 ± 0,003 |

* сумма сесквитерпеновых кислот в пересчете на валереновую кислоту

В результате микробиологического контроля установлено, что количество аэробных бактерий (при отсутствии энтеробактерий, устойчивых к желчи; Pseudomonas aeruginosa; Staphylococcus aureus) и количество дрожжевых и плесневых грибов в 1 г дозированных порошков составляет менее 10 колониеобразующих единиц (КОЕ) после изготовления и при хранении в течение 1 года. Это соответствует требованиям нормативной документации [4].

**Выводы**

Установлена стабильность химического состава и микробиологической чистоты дозированных порошков для приготовления раствора для приема внутрь нейропротекторного действия для детей младшего возраста, упакованных в термосвариваемые пакеты, в течение 1 года (срок наблюдения).

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Кузнецова С.М. Новые возможности препаратов валерианы в неврологической практике / С.М. Кузнецова, Н.Ю. Бачинская, Ф.В. Юрченко // Журнал неврологии им. Б.М. Маньковского. – 2015. – № 3. – С. 62–68.
2. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx
3. Синева Т.Д. Порошок для приготовления раствора нейропротекторного действия для детей младшего возраста / Т.Д. Синева, Г.М. Алексеева, А.В. Пелюшкевич, А.В. Караваева, А.И. Буткина // Фармация. – 2017. – № 8. – С. 13-17.
4. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII издание. Т. 1. ОФС 1.2.4.0002.15 «Микробиологическая чистота» [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.femb.ru/feml

**SUMMARY**

***THE STUDY OF THE STABILITY OF THE NEUROPROTECTIVE POWDER FOR PREPARATION OF SOLUTION OF THE NEUROPROTECTIVE ACTION FOR YOUNG CHILDREN***

**Pelushkevich A.V., 3rd year postgraduate student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Using chemical (complexometry, direct argentometry), physico-chemical (refractometry, high-performance liquid chromatography) and microbiological methods, the stability of the dosage powders for preparation of solution for ingestion of the neuroprotective action for young children has been studied.

***Key words**:* sodium bromide, magnesium sulfate, valerian extract dry, dextrose, powder for preparation of solution, young children.

**REFERENCES**

1. Kuznetsova S.M., Bachinskaia N.Yu., Yurchenko F.V. Added functionality of valerian drugs in neurological practice. // The Journal of Neuroscience of B.M. Mankovskyi'. – 2015; 3: 62-68.
2. State Register of medicines of the Russian Federation (Electronic resource). URL: http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx.
3. Sineva T.D., Alekseeva G.M., Pelushkevich A.V., Karavaeva A.V., Butkina A.I. The powder for the preparation of a solution of the neuroprotective action for young children. // Pharmacy. – 2017; 8: 13-17.
4. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIII edition. Vol. 1. CFC 1.2.4.0002.15 «Microbiological purity» (Electronic resource). URL: http://www.femb.ru/feml.

## ПРЕИМУЩЕСТВО ПРИМЕНЕНИЯ СВЕРХКРИТИЧЕСКИХ ФЛЮИДНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ФАРМАЦИИ

**Пирмагомедов Б.Ш., студ. 3 курса**
Руководитель: **Муртазалиев Р.А.**, канд. биол. наук, доц.
Дагестанский государственный медицинский университет,
367000, Махачкала, пл. Ленина, 1, Российская Федерация
**Салихова А.С., асп. 3 года обучения**
Руководитель: **Гимбатов Ш.М.**, зам. директора по научной работе, к.э.н.
ФГБУН Институт социально-экономических исследований ДНЦ РАН
367015, Махачкала. ул. М. Ярагского, 94, Российская Федерация

***E-mail***: pirmagomedov.bilal12345@mail.ru

В работе приведены сведения о преимуществе применении сверхкритических (СК) флюидных технологии в получении биологических активных веществ. Показано, что давление процесса СК $CO_2$ экстрак-

ции влияет на динамику извлечения различных классов соединений из листьев шалфея лекарственного. Так, значительная часть монотерпенов извлекается уже при 10 МПа, повышение давления процесса СК экстракции приводит к увеличению доли сескивтерпенов и дитерпенов в экстракте.

***Ключевые слова:*** *сверхкритические флюидные технологии, $CO_2$ экстракт, шалфей лекарственный, химический состав.*

Поиск новых технологий, более экономичных и использующих замкнутые циклы в комплексной переработке растительного сырья, является актуальной задачей. В этой связи важное значение имеют исследования по созданию новых направлений промышленного экстракционного производства фитопрепаратов. Особой интерес в связи с этим представляет технология сверхкритической (СК) флюидной экстракции биологически активных веществ из лекарственного растительного сырья.

В производстве фитопрепаратов для извлечения природных веществ из лекарственного растительного сырья широко используются органические растворители, многие из которых взрывоопасны, токсичны и не всегда селективны. Из-за несовершенства отдельных стадий производства заметная часть их попадает с промышленными стоками в воду или с вентиляционными выбросами в атмосферу. Использование в качестве растворителей СК флюидов дает возможность сократить продолжительность экстрагирования, получать безводные нативные извлечения, включая окси- и термолабильные соединения.

Сверхкритические флюиды, как растворители биологически активных веществ, изучены недостаточно. Известно преимущественное их применение в пищевой и парфюмерно-косметической промышленности при получении высококачественных экстрактов из эфирномасличного и пряно-ароматического сырья. Обработка лекарственного и эфирномасличного растительного сырья СК флюидами с целью извлечения отдельных компонентов относится к новым технологическим процессам.

В связи с этим, нами была проделана работа по сравнительному изучению выхода и компонентного состава экстрактивных веществ из шалфея лекарственного (*Salvia officinalis* L.) полученных при давлениях 10, 20 и 30 МПа и постоянной температуре 31,5°С.

## Экспериментальная часть

Целью работы был сравнительный анализ полученных экстрактов и поиск технологии рациональной переработки листьев шалфея с сохранением нативного состава субстанций. СК экстракция листьев шалфея осуществлялась на опытной лабораторной установке [1]. Основными параметрами экстрагирования были следующие: экстрагент – оксид углерода; рабочее давление – 10, 20 и 30 МПа; температура – 31,5°С; масса образца сырья – 100 грамм; остаточная влажность измельченного сырья – не более 5%; степень измельчения сырья – не более 0,2 мм; степень экстрагирования – до истощения (по отсутствию прироста массы продукта). Химический анализ полученных фракций проводился методом газовой хроматографии с масс-спектральной на приборе Saturn-2000 (Varian) на колонке Stabilvax длиной 30 м, внутренним диаметром 0,32 мм и толщиной неподвижной фазы 0,5 микрон.

Технологически более доступным способом при выполнении данной работы оказалось фракционирования с комбинированным подходом, когда из одного растительного объекта, применяя различные параметры СК-экстракции, поэтапно извлекается несколько фракций, значительно отличающихся друг от друга физико-химическими параметрами и соотношением основных классов веществ. Экстракция осуществлялась в изотермическом режиме в три стадии, в результате чего были выделены СК $CO_2$-экстракты, которые заметно отличались количественно, по внешнему виду и органолептическим признакам. При давлении 10 МПа было получено 2,65 г первой фракции, представляющей собой подвижную прозрачную жидкость желто-коричневого цвета с выраженным запахом шалфейного эфирного масла. Далее из того же образца сырья при давлении 20 МПа была получена вторая фракция массой 1,99 г – густая малоподвижная масса коричневого цвета с запахом шалфейного масла. Третья фракция, полученная при давлении 30 МПа, массой 0,45 г, представляла собой густую мазеобразную массу темно-коричневого цвета со слабым шалфейным запахом. Степень истощения сырья методом трехстадийной последовательной СК экстракции после двух первых стадий составила 91,14% при сумме экстрактивных веществ, извлекаемых сверхкритическим флюидным $CO_2$ – 5,09% (рис. 1).

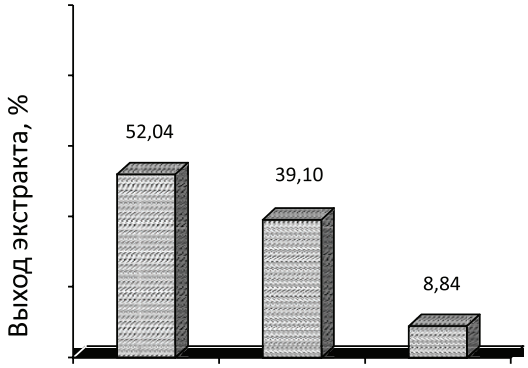



**Рис. 1.** Динамика истощения листьев шалфея лекарственного СК $CO_2$-экстракцией в три стадии при давлениях 10, 20 и 30 МПа и постоянной температуре 31,5°С

Сравнительный химический анализ полученных СК $CO_2$-экстрактов показал, что последовательная ступенчатая экстракция при давлениях 10, 20 и 30 МПа позволяет выделить несколько продуктов, различающихся, главным образом, соотношением компонентов.

Сгруппировав вещества по основным классам, можно проследить динамику их извлечения сверхкритическим флюидом и основные различия в составе фракций (рис. 2).

Данные анализа показывают значительное различие в соотношении компонентов по фракциям. В химическом составе первой фракции СКФ-$CO_2$-экстракта шалфея значительно доминируют компоненты эфирного масла – моно- и сесквитерпеноиды (суммарно около 63% по массе). Вторая фракция характеризуется примерно равным соотношением эфирного масла и высокомолекулярных спиртов.

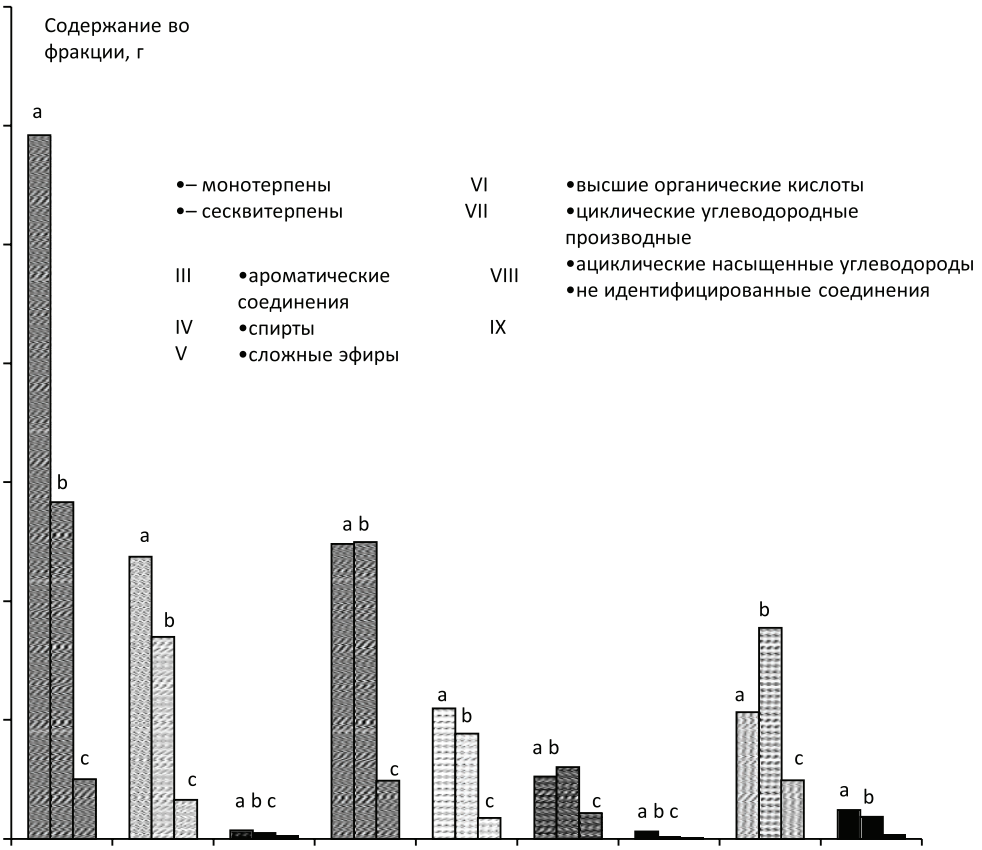



**Рис. 2.** Динамика экстрагирования различных классов соединений из листьев шалфея сверхкритическим флюидным $CO_2$ при 10 (a), 20 (b) и 30 (c) МПа

В третьей, наряду с эфирным маслом и спиртами, заметно возрастает массовая доля насыщенных углеводородов. Кроме того, важно отметить, что от стадии к стадии возрастает массовая доля ароматических веществ и циклических углеводородных производных, в то время как доля сложных эфиров остается практически неизменной. Наши исследования полностью согласуются с литературными данными [2].

Исходя из суммарного выхода каждой фракции, можно заключить, что для получения целевого биологически активного экстракта шалфея методом СК экстракции достаточно с самого начала применить условия второй стадии экстрагирования (Р=20 МПа) до полного истощения сырья.

Применение более высокого давления целесообразно как способ удаления липофильных примесей, оказывающих мешающее влияние в технологии суммарного полифенольного комплекса из шрота листьев шалфея, остающегося после экстракции сверхкритическим флюидом.

## Выводы

Таким образом, основываясь на полученных результатах можно утверждать, что давление процесса СК $CO_2$ экстракции влияет на динамику извлечения различных классов соединений. Так, значительная часть монотерпенов извлекается уже при 10 МПа, повышение давления процесса СК экстракции приводит к увеличению доли сескивтерпенов и дитерпенов в экстракте. Полученные результаты могут быть использованы в промышленности для селективной экстракции биологически активных веществ из шалфея лекарственного. Внедрение сверхкритических технологий в фармацию позволит использовать все ценные биологические активные вещества лекарственного растительного сырья, извлечение которых невозможно традиционными способами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Aliev A.M., Abdulagatov I.M. The study of microalgae *Nannochloropsis salina* fatty acid composition of the extracts using different techniques. SCF vs conventional extraction // Journal of Molecular Liquids, 2017; 239: 96–100.

2. Aliev A.M., Radjabov G.K., Musaev A.M. Dynamics of supercritical extraction of biological active substances from the *Juniperus communis var. saxatillis* // The Journal of Supercritical Fluids, 2015; 102: 66–72.

## SUMMARY

### *ADVANTAGES OF APPLICATION OF SUPERCRITICAL FLUID TECHNOLOGIES IN PHARMACY*

**Pirmagomedov B. Sh., 3rd year student**
**Dagestan State Medical University;**
**1, Lenin sq., Makhachkala, 367000, Russian Federation**
**Salikhova A.S., 3rd years postgraduate student**
**Institute of Social and Economic Research of DSC RAS;**
**94, M. Yaragsky St., Makhachkala 367015, Russian Federation**

The paper presents information on the advantages of applying supercritical (SC) fluid technologies in obtaining biological active substances. It is shown that the pressure of the SC $CO_2$ extraction process influences the dynamics of extraction of different classes of compounds from the *Salvia officinalis* leaves. Thus, a significant part of the monoterpenes is recovered already at 10 MPa, an increase in the pressure of the SC extraction process leads to an increase in the proportion of sesquiterpene and diterpenes in the extract.

***Key words:*** supercritical fluid technologies, $CO_2$ extract, Salvia officinalis, chemical composition.

## REFERENCES

1. Aliev A.M., Abdulagatov I.M. The study of microalgae *Nannochloropsis salina* fatty acid composition of the extracts using different techniques. SCF vs conventional extraction // Journal of Molecular Liquids, 2017; 239: 96–100.

2. Aliev A.M., Radjabov G.K., Musaev A.M. Dynamics of supercritical extraction of biological active substances from the *Juniperus communis var. saxatillis* // The Journal of Supercritical Fluids, 2015; 102: 66–72.

# СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОЕКТИРОВАНИЮ СИРОПОВАРОЧНОГО ОБОРУДОВАНИЯ

**Пузикова М.Е., магистр. 1 года обучения**
Руководитель**: Сорокин В.В.,** канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail***: marya.puzikova@ya.ru

В работе рассмотрены традиционные и современные подходы к проектированию оборудованию для производства лекарственных сиропов. Предложены критерии оптимизации процесса и приведен обзор инструментов для нахождения оптимальных параметров оборудования.

***Ключевые слова****: сахарный сироп, сироповарочный котел, автоматизированное проектирование, моделирование технологического процесса.*

Сиропы являются удобной формой для изготовления лекарственных препаратов перорального применения. Хотя в настоящий момент доля лекарственных сиропов в общем объеме фармацевтической продукции относительно невелика, очень часто сиропы являются незаменимым средством для изготовления лекарственных средств, применяемых для лечения детей, позволяя корригировать неприятный вкус этих средств [1].

Процесс растворения сахара хорошо изучен, так как широко применяется в пищевой промышленности. Однако получение сиропа фармацевтического качества имеет свои особенности, связанные с требованиями к качеству получаемого продукта. Кроме того, сиропы должны быть устойчивыми при хранении, не засахариваться и не подвергаться брожению. Данные требования сложно выполнить, учитывая, что сироп должен содержать 64% сахарозы по массе, в то время как растворимость сахара при 20°С составляет 67% [2].

Традиционным способом приготовления сиропа является нагревание смеси сахара с водой в течение 35-40 мин до полного растворения твердой фазы с последующим двукратным кипячением для обеспечения микробиологической чистоты продукта. Кипячение не должно быть продолжительным, так как при температуре выше 110°С происходит образование продуктов дегидратации сахара, снижающих устойчивость сиропа к хранению. При длительном нагревании образуются ангидриды глюкозы, которые способны реагировать как между собой, так и с молекулами сахарозы, образуя продукты конденсации. При дальнейшем нагревании может образовываться метилфурфурол, который распадается с разрушением углеводородного скелета и образованием муравьиной и левулиновой кислот [3].

Процесс изготовления сиропа в классическом варианте проводится в аппарате с якорной мешалкой и паровым подогревом. Учитывая интенсивное образование пены, аппарат заполняют лишь на половину его емкости.

Известен также способ изготовления сиропов без нагревания в аппаратах фирмы Silverson. Принцип действия данных аппаратов заключается в особой конструкции мешалки, позволяющей создать мощный тангенциальный поток жидкости, приводящий к дроблению твердых частиц и многократному увеличению поверхности кристалликов сахарозы, что позволяет растворять сахар при комнатной температуре [4]. Принимая во внимание такие преимущества как отсутствие затрат на нагрев и охлаждение продукта и высокую однородность получаемого сиропа, отсутствие стадии кипячения в условиях нестерильного производства может приводить к биологической контаминации продукта.

Основными проблемами при проведении процесса растворения являются выпадение осадка и его прилипание к стенкам аппарата, а также избыточное пенообразование при кипении раствора. Предотвращение выпадения осадка должно обеспечиваться непрерывным контролем плотности раствора, который осложняется наличием большого количества пузырьков воздуха.

Разрабатываемая установка для получения сахарного сиропа должна отвечать современным требованиям по автоматизации технологического процесса. Для этого она должна быть снабжена автоматическими дозаторами технологических растворов и реагентов и предусматривать датчики онлайн-контроля состава реакционной смеси, температуры и уровня жидкости в аппарате.

Современный подход к проектированию оборудования должен основываться на выборе оптимальных параметров проведения процесса, которые могут быть получены экспериментальным и расчетным способом, то есть путем построения математической модели сироповарочного котла. Перед проведением оптимизационных расчетов необходимо составить материальный и тепловой баланс проведения процесса.

Одним из наиболее мощных современных инструментов для моделирования физико-химических процессов является программный продукт ChemCad фирмы Chemstations. Данный продукт включает в себя обширную базу теплофизических и кинематических параметров, которые могут быть использованы в процессах растворения сахара при перемешивании.

Построение адекватной модели технологического процесса изготовления сиропа позволит определить оптимальные геометрические характеристики аппарата и перемешивающего устройства с учетом его производительности и условий протекания процесса. Расчет динамики движения жидкости в различных точках аппарата позволит избежать образования застойных зон и выпадения осадка, а также повысить гомогенность получаемого продукта.

Созданная модель позволит также определить оптимальную скорость вращения мешалки с учетом максимального использования энергии на перемешивание раствора при оптимальной скорости растворения сахарозы для предотвращения ее карамелизации. Все вышеперечисленные расчеты позволят спроектировать аппарат, отвечающий современным требованиям к оборудованию фармацевтических производств.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ким, М.Е. Сиропы: состав, технология, современное состояние исследований (обзор литературы) / М.Е. Ким, Э.Ф. Степанова, С.Б. Евсеева // Фармация и фармакология. – 2014. – №3. – С. 7-14.

2. Камаева, С.С. Исследования по разработке лекарственных сиропов / С.С. Камаева, М.И. Лефтерова, А.Н. Анисимов // Фундаментальные исследования. – 2015. – №2. – С. 2626-2630.

3. Меньшутина, Н.В. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства. В 2 ч. Ч. 2. / Н.В. Меньшутина, Ю.В. Мишина, С.В. Алвес, М.Г. Гордиенко, Е.В. Гусева, А.Ю. Троянкин. – М.: Издательство БИНОМ, 2013. – 480 с.

4. US2016/0271575, Apparatus and method for high-shear mixing, United states, 2016.

## SUMMARY

### *MODERN APPROACHES TO THE DESIGN OF EQUIPMENT FOR THE PRODUCTION OF SUGAR SYRUP*

**Puzikova M.E., 1st year master student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Traditional and modern approaches to simulation and design of apparatus for production of pharmaceutical syrups are discussed. Several parameters of process optimization are suggested. A number of tools for searching the optimum apparatus parameters are reviewed.

***Key words:*** sugar syrup, syrup-cooking reactor, computer-aided design, chemical process simulation.

## REFERENCES

1. Kim, M.E. Syrups: composition, technology, current state of research (review) / M.E. Kim, E.F. Stepanova, S.B. Evseyeva // Pharmacy and Pharmacology. – 2014. – №3. – P. 7-14.

2. Kamaeva, S.S. Research on development of drug syrups / S.S. Kamaeva, M.I. Lefterova, A.N. Anisimov // Fundamental research. – 2015. – №2. – P. 2626-2630.

3. Menshutina, N.V. Innovative technologies and equipment of pharmaceutical production. In 2 parts. Part 2. / N.V. Menshutina, Y.V. Mishina, S.V. Alves, M.G. Gordienko, E.V. Gusev, A.Y. Troyankin. – Moscow: Publishing House BINOM, 2013. – 480 p.

4. US2016/0271575, Apparatus and method for high-shear mixing, United states, 2016.

# РАЗРАБОТКА ПЛАНА ОТБОРА ПРОБ ПРИ ВЫБОРОЧНОМ КОНТРОЛЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С ПОМОЩЬЮ ПРОГРАММЫ MINITAB

**Резниченко А.А., магистрант первого года обучения**
Руководитель: **Сорокин В.В.,** канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* anna.reznichenko@pharminnotech.com

Проведена разработка плана отбора проб помощью программы Minitab 18 и исследованы ключевые показатели качества при выборочном контроле.

***Ключевые слова:*** *выборочный контроль, приемлемый уровень качества, средний уровень качества готовой продукции, Minitab.*

Выборочный контроль – это использование статистических инструментов, для того, чтобы принять научно-обоснованное решение о приёмке или отклонении партии лекарственного препарата. Используется в крупносерийном и массовом производстве больших партий изделий (генеральной совокупности), в т.ч. лекарственных препаратов для сокращения затрат при визуальном контроле. При этом анализу подвергают только часть партии – выборку. Очевидно, что выборка должна производиться случайным образом [1].

Прежде чем разработать план выборки, необходимо принять такие показатели как приемлемый уровень качества (Acceptable quality level – AQL) для партии лекарственных препаратов, и неприемлемый уровень качества (Rejectable quality level – RQL). При принятии решения необходимо опираться на уровни «риска производителя» – α, т.е. вероятность ошибочного отклонения годной (качественной) партии, α принимается равной 0,05 или 0,1. И «риска потребителя» β – вероятность того, что партия, которая должна была быть отклонена (некачественная) – принята. Этот показатель рекомендуется принимать равным 0,1. Приемлемый уровень качества AQL – это наихудший допустимый процент отклонений (дефектных единиц), который все еще считается приемлемым на уровне качества (1-α). Вероятность принятия партии AQL должна быть высокой. Неприемлемый или отклоняемый уровень качества RQL – это процент дефектных единиц в партии, при котором с вероятностью (1-β) выбранная партия отклоняется. Вероятность принятия партии RQL должна быть низкой.

В настоящее время действует ГОСТ Р ИСО 2859-1-2007, который регламентирует объёмы выборки, приёмочное и браковочное числа для каждого уровня качества. Работа с данным документом требует дополнительных знаний статистических методов и определённого уровня подготовки [2]. Для облегчения этой задачи для генерирования плана отбора проб возможно использование пакета для статистической обработки данных Minitab. В качестве начальных данных необходимо знать объём всей партии лекарственного препарата, приемлемый – AQL и неприемлемый – RQL уровни качества, которые принимаются индивидуально для каждого предприятия при согласовании всех отделов. Примем AQL – 1,5%, а RQL – 10%, объём серии ориентировочный для среднего производства 100 000 единиц. Для генерирования плана выборочного контроля необходимо выполнить в программе Minitab 18 следующий алгоритм действий.

1. Выбрать **Stat > Quality Tools > Acceptance Sampling by Attributes**.
2. Из выпадающего окна выбрать **Compare User Defined Sampling Plans**.
3. В **Measurement type** выбрать **Go / no go (defective)**.
4. В **Units for quality levels** выбрать **Percent defective**.
5. В **Acceptable quality level (AQL)** ввести 1.5.
6. В **Rejectable quality level (RQL or LTPD),** ввести 10.
7. В **Lot size** (Объём серии), ввести 100 000. Кликнуть **OK.**

Полученные данные показывают, что серии объёмом 100 000 единиц для контроля при данном уровне качества необходимо отбирать 52 образца. При этом серия считается качественной, если число бракованных образцов в этой выборке не больше 2-х. При этом ГОСТ Р ИСО 2859-1-2007 рекомендует брать выборку 500 образцов, а при AQL=1,5 % приёмочное число равно 14. При этом значение RQL не учитыва-

ется. Для сравнения с данными ГОСТа, проведено генерирование планов анализа для такой же выборки, но с разными значениями RQL в диапазоне 2-10 % (RQL должен быть всегда больше AQL). Полученные результаты приведены в таблице.

**Таблица 1**

**ЗАВИСИМОСТЬ ОБЪЕМА ВЫБОРКИ И ПРИЕМОЧНОГО ЧИСЛА ОТ ПОКАЗАТЕЛЯ RQL**

| № | Объём серии, шт | RQL, % | Объём выборки, шт | Приёмочное число |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 100 000 | 2 | 5857 | 103 |
| 2 | 100 000 | 3 | 822 | 18 |
| 3 | 100 000 | 3,5 | 506 | 12 |
| 4 | 100 000 | 4 | 353 | 9 |
| 5 | 100 000 | 6 | 132 | 4 |
| 6 | 100 000 | 8 | 82 | 3 |

На основе этих данных можно сделать вывод, что чтобы получить данные, приближенные к результатам ГОСТа, необходимо использовать значение RQL 3,5%. Помимо аналитических расчетов Minitab 18 генерирует несколько графиков, которые представлены на рисунке 1.

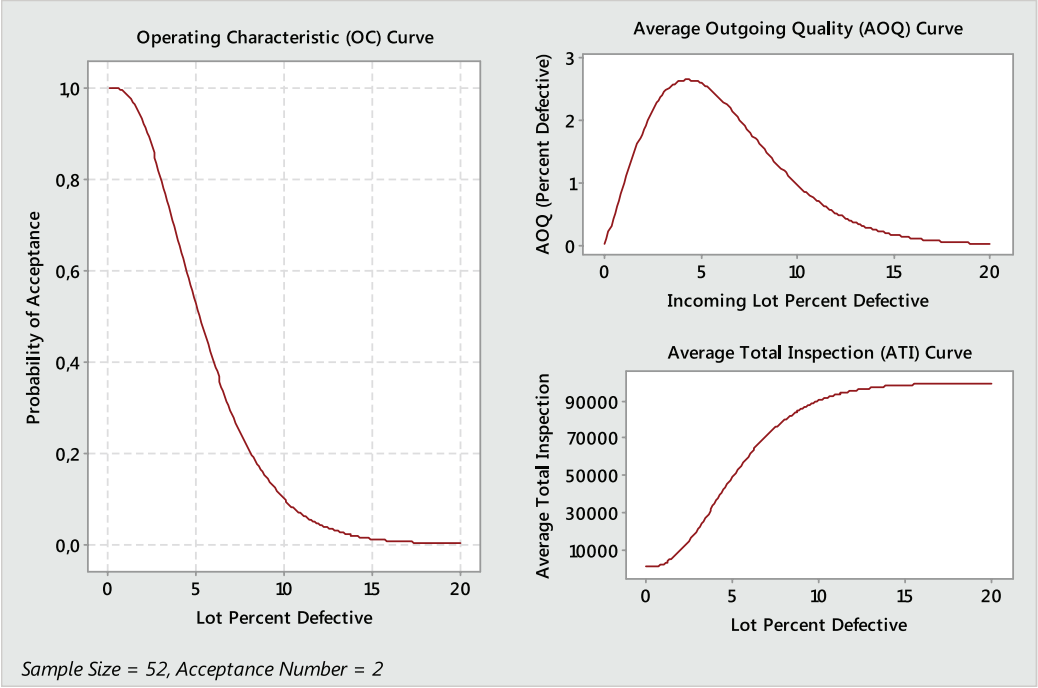



**Рис. 1.** Кривые процесса

Первый график представляет собой кривую процесса (ОС – Operating Characteristic Curve), которая отображает дискриминационную способность данного плана. Она помогает наглядно оценить риски выборки. В данном случае, если процент дефекта составляет 1,5%, вероятность принять эту партию составляет 95,7%, а вероятность отклонить – 4,3 %. Если фактический дефект составляет 10 %, вероятность принять эту партию составляет 9,7 %, а отклонить – 90,3 %. Если анализируемая партия не прошла контроль, необходимо принять корректирующие действия, такие как проверка оборудования, пересмотр партии и замена всех бракованных единиц. Для этого случая Minitab 18 генерирует еще два графика.

График Average Outgoing Quality (AOQ) – кривая среднего исходящего качества, показывает взаимосвязь между исходным качеством материала и качеством материалом после корректирующих действий.

Так, например, если изначальный уровень дефектной продукции был 2,1 %, то после пересмотра он будет составлять 1,9 %. Когда исходные серии являются очень хорошими или очень плохими, качество после коррекции будет хорошим. Но когда исходное качество не является ни очень хорошим, ни очень плохим, конечное качество будет очень плохим. Пик кривой или Average Outgoing Quality Limit (AOQL) – это наихудший случай, т.е. при изначальном уровне дефектной продукции 4,6 %, конечный уровень будет составлять 2,6 %.

Средний общий осмотр в серии зависит от входящего качества, вероятности того, что партия будет принята, и размеров выборки и серии. Когда качество входящего сигнала хорошее, проверяется указанный размер выборки. Когда входящее качество очень плохое, прибегают к 100%-ой проверке. На графике средней общей проверки Average Total Inspection (ATI) показана взаимосвязь между качеством входящего материала и количеством предметов, подлежащих проверке, при условии, что отклоненные партии будут проверяться на 100% и что будет проведена исправление проверки дефектных предметов. При исправном осмотре дефектные предметы либо удаляются, перерабатываются, либо заменяются [3].

**Вывод**

Оперируя статистическими показателями уровня качества, Minitab 18 позволяет быстро генерировать планы отбора проб. При этом, в отличие от ГОСТ Р ИСО 2859-1-2007, в своих расчёт он учитывает значение RQL, что значительно повышает достоверность исследования.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. K. Govindaraju. Design of Minimum Average Total Inspection Sampling Plans. Communications in Statistics: Simulation and Computation, 34(2), 2005. – P. 485-493.

2. ГОСТ Р ИСО 2859-1-2007. Статистические методы. Процедуры выборочного контроля по альтернативному признаку. Часть 1. Планы выборочного контроля последовательных партий на основе приемлемого уровня качества.

3. Newton I. Minitab Cookbook. – UK, Packt Publishing Ltd., 2014, – 321 p.

**SUMMARY**

***ACCEPTANCE SAMPLING PLAN CREATION AT THE SELECTIG CONTROL OF DRUGS WITH MINITAB***

**Reznichenko A.A, 1th year master**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

A sampling plan was developed using the Minitab 18 program and key quality indicators for selecting control were investigated.

***Key words:*** acceptance sampling, acceptance quality limit, rejectable quality limit, average outgoing quality, average total inspection, Minitab.

**REFERENCES**

1. K. Govindaraju (2005). Design of Minimum Average Total Inspection Sampling Plans. Communications in Statistics: Simulation and Computation, 34(2), 485-493 p.

2. GOST P ISO 2859-1-2007. Statistical methods. Procedures for sampling control on an alternative basis. Part 1. Plans for selective monitoring of successive lots based on an acceptable level of quality.

3. Newton I. Minitab Cookbook. – UK, Packt Publishing Ltd., 2014, – 321 p.

## ЦИКЛ БИОДЕКОНТАМИНАЦИИ ИЗОЛЯТОРА ПАРАМИ ПЕРОКСИДА ВОДОРОДА

**Решеткина Д.А., магистрант 2 года обучения**
Руководитель: **Каухова И.Е.,** докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** Darya.Reshetkina@pharminnotech.com

Рассмотрен цикл биодеконтаминации изолятора с помощью использования паров перекиси водорода; установлены факторы, влияющие на эффективность цикла деконтаминации.

***Ключевые слова:*** *Изоляторы, Vaporized Hydrogen Peroxide (VHP), биоиндикаторы, химические индикаторы.*

В фармацевтической промышленности для проведения критических операций (например, дозирование продукта, не подвергающегося финишной стерилизации) свое применение нашли изоляторные технологии. В настоящее время современные изоляторы обеспечивают условия, соответствующие классу чистоты А [5].

Изоляторные технологии начинают свое развитие со второй половины 1970-х годов. При создании первых изоляторов сразу встал вопрос о процессе их деконтаминации, поэтому одновременно с внедрением этой технологии стало развиваться и способы деконтаминации изоляторов [5].

Не один из существующих на тот момент способов стерилизации (влажный пар, сухое тепло, гамма и электронная радиация, стерилизация этиленоксидом) не подходили к использованию в изоляторной технологии. Поэтому, разработка методов стерилизации внутренних поверхностей изоляторов шла по пути использования паров формальдегида или паров перекиси водорода или надуксусной кислоты.

На данный момент перспективным методом в биодеконтаминации изоляторных систем является стерилизация парами перекиси водорода [5]. Низкая температура цикла, относительно низкая концентрация паров перекиси и время экспозиции, низкая агрессивность по отношению к стандартным материалам изоляторов и оборудования, установленных внутри изолирующей системы – вот те факторы, которые выгодно отличают VHP от других методов.

Критическими факторами деконтаминации парами перекиси водорода являются:

Концентрация (минимальная концентрация не ниже 30%) и качество (примеси, специальные присадки) раствора перекиси, используемого в генераторе паров [4].

Влажность воздуха внутри изолятора [3]. Чем ниже влажность воздуха в изоляторе в начале цикла биодеконтаминации, тем эффективнее будет проведён цикл за счёт низкого уровня конденсирования паров перекиси на поверхности, и как следствие, соблюдение заданной концентрации в ходе всего цикла деконтаминации.

Время экспозиции.

Равномерность распределение паров перекиси водорода во всём объёме изоляторов [2]. Пары перекиси тяжелее воздуха и за счёт ламинарного потока, могут неравномерно распределяются в объёме изолятора [2]. Наиболее труднодоступными считаются места в верхней части изолятора (перчаточные порты, порты для передачи материалов и т.п.). Для устранения этого недостатка применяются стационарные или вращающиеся сопла, вентиляторы, которые работают во время цикла деконтаминации.

Количество труднодоступных мест.

Режим работы оборудования, находящегося в изоляторе. Во время проведения цикла деконтаминации машина должна имитировать рабочий цикл на пониженной скорости. Этим обеспечивается доступ паров перекиси к труднодоступным местам оборудования (гофрорукава, части транспортерных лент, захватов, распределительных звёздочек и т.п.) и дополнительное перемешивание паровоздушной смеси.

Для определения эффективности режима VHP в изоляторе учитываются все эти факторы, и также геометрические размеры, давление, температура [2]. После выбора параметров режима VHP проводится проверка распределения паров по всему объёму изоляторов и их эффективность с точки зрения биодеконтаминации. На этапе валидации режима деконтаминации используются химические и биологические индикаторы [1]. Действие химических индикаторов состоит в том, что при соприкосновении с VHP цвет индикатора меняется. Биологические индикаторы представляют собой пластинки со спорами Geobacillus stearothermophillus (концентрация спор $10^6$). Данные индикаторы размещаются в критических точках [1].

Процесс биодеконтаминации поверхностей изолятора парами перекиси водорода происходит в 6 этапов:

Тест на утечку – проверка системы изоляторов на герметичность [6];

Кондиционирование – подготовительный этап, при котором происходит прогрев генератора паров перекиси водорода, трубопроводов по которым пары перекиси доставляются к изолятору и происходит принудительное осушение воздуха внутри изолятора [6];

Пре-газация – этап начала закачки паров перекиси в изолятор [6].

Газация – выход системы изолятор-генератор на заданную концентрацию паров перекиси водорода [6];

Выдержка – этап, на котором поддерживается заданная концентрация паров перекиси заданное время [6].

Аэрация – завершающий этап, который продолжается до тех пор, пока концентрация паров перекиси не достигнет 1 ppm (parts per million) [6].

Таким образом, процесс деконтаминации парами перекиси водорода во многом зависит от ключевых факторов, которые вносят значительный вклад в успешное проведение цикла деконтаминации.

Если в процессе валидации цикла деконтаминации изолятора не будут учтены все факторы, эффективность цикла деконтаминации не будет доказана.

Неэффективность цикла деконтаминации сильно влияет на санитарную обработку изолятора, создание асептических условий внутри изолятора и повышает риск вероятного загрязнения продукта и первичной упаковки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. ГОСТ Р ИСО 14644-7-2007 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 7. Изолирующие устройства (укрытия с чистым воздухом, боксы перчаточные, изоляторы и мини-окружения) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://allgosts.ru/13/040/gost_r_iso_14644-1-2017 http://protect.gost.ru/document1.aspx?control=31&baseC=6&page=6&month=11&year=2017&search=&id=219065 (20.02.2018).

2. Использование мобильных генераторов паров пероксида водорода (HPV) компании Bioquell для деконтаминации закрытых и открытых чистых помещений на фармацевтическом производстве. / Фармацевтические технологии и упаковка. – 2014, №5, с. 65-66.

3. Изолирующие технологии/ Технология чистоты.-2015, №4, с. 23-26.

4. Castro, L.C. Assessment of biological indicators in the validation of isolator decontamination with hydrogen peroxide/L.C. Castro, F.R. Lourenso, T.J.A. Pinto.//HYDROGEN PEROXIDE BIO-DECONTAMINATION// Brazil, 2011, 340p;

5. Федотов, А.Е. Чистые помещения / под ред. А.Е. Федотова. – М.:АСИНКОМ, 2015. 460 С.

6. The Green Alternative for Decontamination of Biosafety Cabinets, Incubators and More. – UK, 2016.

## SUMMARY

### *ISOLATOR BIODECONTAMINATION CYCLE BY VHP*

**Reshetkina D.A., 2nd year master student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St.Petersburg, 197376, Russian Federation**

Isolator biodecontamination cycle by VHP generator; factors, affecting the effectiveness of decontamination cycle.

***Key words:*** isolator, Vaporized Hydrogen Peroxide (VHP), bioindicators, chemical indicators.

## REFERENCES

1. ISO 14644 – 7- 2007«Cleanrooms and associated controlled environments. Part 7. Separative devices (clean air hoods, gloveboxes, isolators and mini-environments) URL: http://protect.gost.ru/document1.aspx?control=31&baseC=6&page=6&month=11&year=2017&search=&id=219065 (20.02.2018).

2. Mobile VHP generators of Bioquell Company for decontamination closed and opened clean rooms in the pharmaceutical production. – Pharmaceutical technologies and packaging. – 2014, №5, p. 65-66.

3. Isolating technologies /Cleanliness technology. – 2015, №4, p. 23-26.
4. Castro, L.C. Assessment of biological indicators in the validation of isolator decontamination with hydrogen peroxide/L.C. Castro, F.R. Lourenso, T.J.A. Pinto.//HYDROGEN PEROXIDE BIO-DECONTAMINATION// Brazil, 2011, 340 p.
5. Fedotov, A. E. Cleanrooms / A.E. Fedotov. – M.:ASENCOM, 2015, 460 Рэ
6. The Green Alternative for Decontamination of Biosafety Cabinets, Incubators and More. – UK, 2016.

## ТЕХНОЛОГИЯ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ РАЗНОЙ ПОЛЯРНОСТИ ИЗ ЛИСТЬЕВ КРАПИВЫ ДВУДОМНОЙ И СОПЛОДИЙ ХМЕЛЯ

**Руденко А.Э., магистр. 2 года обучения**
Руководитель: **Ожигова М.Г.,** канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** anna.rudenko@pharminnotech.com

Исследован выход биологически активных веществ разной полярности при экстракции двухфазной системой экстрагентов. Установлено, что выход липофильных компонентов в масляную фазу при двухфазной экстракции возрастает по сравнению с экстракцией только маслом, при этом выход полярных компонентов незначительно уменьшается.

***Ключевые слова:*** *фитоэкстракт, двухфазная экстракция, листья крапивы двудомной, соплодия хмеля обыкновенного.*

Биологически активные компоненты (БАВ), содержащиеся в фитоэкстрактах, используются для профилактики и лечения различных заболеваний. Химический состав и количество БАВ в экстракте зависит от используемого экстрагента. Так, водные экстракты крапивы и хмеля содержат органические кислоты, витамин С, спиртоводные – флавоноиды и кумарины, а масляные – фитостерины и хлорофиллы[1]. Применение методов экстрагирования с использованием одного экстрагента не позволяет извлечь комплекс БАВ разной полярности одновременно, а последовательная экстракция значительно увеличивает длительность процесса. Для усовершенствования комплексной переработки лекарственного растительного сырья, которое обеспечит максимальный выход БАВ, применяют новый метод выделения природных комплексов БАВ – экстракция растительного сырья двухфазной системой экстрагентов. Применение двухфазной экстракции позволяет в одной технологической операции извлекать из растительного сырья липофильные и гидрофильные БАВ, при этом расширяя компонентный состав и увеличивая выход липофильных БАВ в масляную фазу [2].

### Экспериментальная часть

Для изучения закономерностей процессов двухфазной экстракции растительного сырья в качестве объектов исследования были выбраны листья крапивы двудомной и соплодия хмеля обыкновенного. В качестве экстрагентов использовали водный раствор пропиленгликоля 80%, спиртоводная смесь70%, масло растительное и системы несмешивающихся растворителей: пропиленгликоля раствор 80% – масло растительное и спиртоводная смесь 70% – масло растительное. Соотношение сырье: экстрагент 1:10 и сырье: полярная фаза: масляная фаза 1:10:10.

Проведение экстракции:

• Полярным экстрагеном.

Навеску сырья измельчали до размера частиц 2мм и заливали полярным экстрагентом, настаивали в течение 30 минут, затем проводили экстракцию методом мацерации при 80±5°С при периодическом перемешивании в течение часа. Смесь охлаждали, отжимали через марлю и затем фильтровали через бумажный фильтр.

• Неполярным экстрагентом

Навеску сырья заливали неполярным растворителем и экстрагировали на водяной бане при 80±5°С в течение полутора часов. Затем смесь фильтровали через марлю, отжимали, извлечение охлаждали.

• Двухфазной системой экстрагентов

В колбу помещали сырье, заливали раствором полярной фазы и настаивали в течение 30 минут. Затем добавляли растительное масло и экстрагировали при периодическом перемешивании при температуре80±5°С в течение часа. Смесь охлаждали и фильтровали через марлю, после разделения фаз полярную фазу дополнительно фильтровали через бумажный фильтр.

Для определения содержания количества флавоноидов была использована методика, основанная на использовании метода дифференциальной спектрофотометрии [3]. Количественное определение хлорофиллов проводили по методике, предложенной В.А. Вайнштейном и И.Е. Кауховой [4].

**Таблица 1**

**РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ БАВ В ПОЛЯРНЫХ И НЕПОЛЯРНЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЯХ ИЗ ЛИСТЬЕВ КРАПИВЫ И СОПЛОДИЙ ХМЕЛЯ**

| ЛРС | Экстрагент | БАВ | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Сумма хлорофиллов в пересчете на феофитин а, мг% | Выход, % | Сумма флавоноидов, в пересчете на рутин, % | Выход, % |
| Листья крапивы двудомной | Масло растительное | 2,15 ± 0,04 | 1,7 | - | - |
| | Спиртоводная смесь 70% | - | - | 0,30±0,02 | 63,8 |
| | Водный раствор пропиленгликоля 80% | - | - | 0,37±0,04 | 78,9 |
| | Двухфазная экстракция сырье:спирт70%:масло растительное | 20,10±0,34 | 16,3 | 0,25±0,05 | 52,1 |
| | Двухфазная экстракция сырье:пропиленгликоль80%:масло растительное | 7,17±0,50 | 5,8 | 0,35±0,05 | 73,5 |
| Соплодия хмеля обыкновенного | Масло растительное | 2,86±0,09 | 4,2 | - | - |
| | Спиртоводная смесь 70% | - | - | 0,89±0,07 | 94,1 |
| | Водный раствор пропиленгликоля 80% | - | - | 0,88±0,06 | 92,6 |
| | Двухфазная экстракция сырье: спиртоводная смесь70%:масло растительное | 5,36±0,23 | 7,8 | 0,61±0,05 | 63,2 |
| | Двухфазная экстракция сырье:пропиленгликоль80%:масло растительное | 1,67±0,07 | 2,4 | 0,77±0,05 | 80,5 |

При анализе данных, представленных в таблице, установлено, что выход полярных компонентов при двухфазной экстракции снижается, однако, количественный состав липофильных компонентов возрастает по сравнению с экстракцией только маслом. Наличие воды в полярном экстрагенте обеспечивает протекание процесса гидратации, основное значение которого заключается в ослаблении межмолекулярных связей, их разрыхлении, дополнительной гидратации полярных групп гидрофильных соединений. После разрушения связей между макромолекулами вода далее вытесняется менее полярным растворителем, который разрушает водородные связи и ослабляет электростатическое взаимодействие липидов с белками, эффективно экстрагируя полярные липиды [4].

**Вывод**

На основании анализа результатов проведенных исследований, было установлено, что экстракция двухфазной системой растворителей сырье:спиртоводная смесь 70%:масло растительное позволила до-

стигнуть выхода флавоноидов 52,1% и 63,2% для листьев крапивы и соплодий хмеля соответственно, а выхода хлорофиллов 16,3% и 7,8% . В случае когда в качестве двухфазной системы экстрагентов использовалась система сырье: пропиленгликоль80%: масло растительное – выход флавоноидов составил 73,5% и 80,5%, а хлорофиллов 5,8% и 2,4%.

Таким образом, установлено, что выход флавоноидов выше при использовании в качестве полярной фазы пропиленгиколя 80% по сравнению со спиртоводной смесью 70%. При этом выход хлорофиллов в масляную фазу наоборот снижался.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Биологически активные вещества растительного происхождения: в 3-х т. / Б. И. Головкин [и др.]. – М.: Наука. – 2001. – Т.2. – 1014 с.

2. Каухова, И.Е. Новая методика получения растительных препаратов /И.Е. Каухова // Фармация. – 2006. – №1. – С. 37–39.

3. Ожигова М.Г. Разработка технологии и анализа фитопрепаратов для лечения урологических заболеваний: дисс. на соиск. уч. степ. канд. фарм. наук: 15.00.01: М.Г. Ожигова; СПХФА. – СПб., 2006. – 201 с.

4. Вайнштейн, В. А. Двухфазная экстракция в получении лекарственных и косметических средств. / В. А. Вайнштейн, И. Е. Каухова. – СПб.: Проспект Науки, 2010. – 104 с.

**SUMMARY**

***TECHNOLOGY OF EXTRACTION OF BIOLOGICALLY ACTIVE AGENTS DIFFERENT POLARITY FROM URTICA DIOICA AND HUMULUS LUPULUS***

**Rudenko A.E., 2nd year master student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Amount of biologically active agents of different polarity at extraction by the two-phase system of solvents was studied. It is established that an quantity of lipophilic components in an oil phase at two-phase extraction increases in comparison with extraction only oil, at the same time an quantity of polar components slightly decreases.

***Key words:*** two-phase extraction, nettle, hops, Urtica Dioica, Humulus Lupulus, extract.

**REFERENCES**

1. Biologically active agents of a phytogenesis: in 3 Vol. / B.I. Golovkin [etc.]. – M.: Science. – 2001. – V.2. – 1014 p.

2. Kauhova, I.E. New technique of receiving vegetable medicines / I.E. Kaukhova//Pharmacy. – 2006. – № 1. – P. 37-39.

3. Ozhigova M.G. Development of technology and the analysis of phytomedicines for treatment of urological diseases: diss.comp. scient. degrees. k. pharm. sciences: 15.00.01: M.G. Ozhigova; SPCPA. – SPb., 2006. – 201 p.

4. Vainstein, VA. Two-phase extraction in receiving medicinal and cosmetics. / V.A. Vainstein, I.E. Kaukhova. – SPb.: Nauki Avenue, 2010. – 104 p.

## ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ СУППОЗИТОРИЕВ С СУБСТАНЦИЯМИ ПЕПТИДНОЙ ПРИРОДЫ

**Сабуканова Е.И., магистр. 1 года обучения**
Руководитель: **Смехова И.Е.**, докт. фарм. наук
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** katia0921@mail.ru

Представлен план изучения стабильности разрабатываемых суппозиториев с субстанциями пептидной природы.

***Ключевые слова:*** *суппозитории, разработка, стабильность.*

Препараты пептидной природы зарекомендовали себя как высокоэффективные, избирательные и безопасные, поэтому перспективно увеличение их ассортимента в различных лекарственных формах, в частности в суппозиториях. Данная лекарственная форма с каждым годом набирает популярность и обладает рядом преимуществ: непосредственное высвобождение действующего вещества (ДВ) в кровообращение, высокая скорость абсорбции ДВ, простота в использовании, уменьшение частоты аллергических реакций и др [1].

Разработка нового лекарственного средства (ЛС) или известного ЛС, но в другой для него лекарственной форме представляет процесс, который ставит перед исследователями основную задачу – создание продукта высокого качества [1]. Одним из показателей качества является стабильность, изучение которой позволяет определить срок годности и условия хранения лекарственного препарата, а также сделать выбор первичной и вторичной упаковок. Стабильность гарантирует надлежащее качество, терапевтическую эффективность и безопасность лекарственного препарата на всех этапах обращения [2].

В настоящее время в России изучение стабильности осуществляется в соответствии с ОФС ГФ XIII «Сроки годности лекарственных средств». За рубежом основными документами, регламентирующими проведение таких испытаний, являются руководства ICH (Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для использования у человека) и EMA (Европейское агентство по ЛС) [2].

В соответствии с требованиями ОФС «Суппозитории» хранение лекарственных препаратов в этой лекарственной форме должно осуществляться в защищенном от света месте при температуре от 8 до 15 ºС [3]. Согласно документам, ICH Q1 «Стабильность» и ОФС «Сроки годности ЛС» определение стабильности препаратов, хранящихся в холодильнике, осуществляется в двух испытаниях: долгосрочных и ускоренных. Исследования должны проводиться в рекомендованной первичной и вторичной упаковках [3].

При исследовании стабильности лекарственного препарата одновременно с изучением стабильности действующего и вспомогательного веществ планируется и оценка их совместимости.

Долгосрочные испытания проводятся при верхней (наиболее высокой) температуре установленного режима хранения в течение всего предполагаемого срока годности, тогда как ускоренные – при температурах и влажности, превышающих температуру и влажность его хранения в процессе обращения [3].

В связи с вышесказанным для установления сроков годности и изучения стабильности разрабатываемых нами суппозиториев с субстанциями пептидной природы были выбраны следующие виды испытаний: долгосрочные испытания при температуре 15±2 ºС в течении 12 месяцев, ускоренные – при температуре 25±2 ºС в течение 6 месяцев. Суппозитории будут храниться в контурной ячейковой упаковке из поливинилхлоридной пленки (первичная упаковка), вторичная упаковка – картонная пачка.

Запланирована оценка следующих показателей качества суппозиториев: «Описание», «Время полной деформации», «Температура плавления», «Подлинность», «Количественное определение», «Количественное определение примесей», и анализ неизменности этих показателей в процессе хранения.

Таким образом, составлен план изучения стабильности разрабатываемых суппозиториев с субстанциями пептидной природы, что позволит определить стабильность и установить срок годности лекарственного препарата.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Провоторова, С.И. Изучение стабильности ректальных суппозиториев с метформином в процессе хранения / С.И. Провоторова, М.А. Веретенникова, А.И. Сливкин, М.В. Сенютина, Ю.Г. Козочкина, Е.Е. Чупандина // Вестник воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2017. – №2. – С. 133-135.

2. Прокопов, И.А. Вопросы стабильности лекарственных средств, взаимосвязь с первичной упаковкой / И.А. Прокопов, Е.Л. Ковалева, Л.И. Митькина, К.С. Шаназаров // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2014. – №9. – С. 198-202.

3. Государственная фармакопея. ГФ XIII: Т. 2. – М.: Медицина. – 2015.

**SUMMARY**

***INVESTIGATION OF THE STABILITY OF SUPPOSITORIES WITH SUBSTANCES OF PEPTIDE NATURE***

**Sabukanova E.I., 1st year master student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

A plan for studying the stability of suppositories under development with substances of peptide nature was compiled.

***Key words:*** suppositories, development, stability.

**REFERENCES**

1. Provotorova, S.I. A study of the stability of rectal suppositories with metformin in the course of storage. / S.I. Provotorova, M.A. Veretennikova, A.I. Slivkin, M.V. Senyutina, Yu.G. Kozochkina, E.E. Chupandina // Bulletin of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy. – 2017. – №2. – P. 133-135.

2. Prokopov, I.A. Questions of the stability of drugs, the relationship with primary packaging / I.A. Prokopov, E.L. Kovaleva, L.I. Mitkina, K.S. Shanazarov // Development and registration of medicines. – 2014. – №9. – P. 198-202.

3. State Pharmacopoeia. GF XIII: T. 2. – M.: Medicine. – 2015.

## ВАСИЛЕК ШЕРОХОВАТЫЙ – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ИСТОЧНИК БАВ

**Самбурская М.В., студ. 4 курса**
Руководитель: **Басевич А.В.**, канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** marija.samburskaja@pharminnotech.com

В статье обоснован выбор цветков василька шероховатого как источника биологически активных веществ, приведены результаты определения числовых показателей и качественного состава сырья.

***Ключевые слова:*** *василёк шероховатый, цветки, числовые показатели, качественный состав, растительное сырье.*

В настоящее время остро стоит вопрос о поиске новых источников биологически активных веществ (БАВ). Растительное сырье является одним из основных источников БАВ. Одним из определяющих факторов является местопроизрастания растений. Василёк шероховатый – многолетнее травянистое луговое растение с прямостоячим или восходящим ребристым стеблем, вверху ветвистым, с цветками розового или лилово-пурпурного цвета. Произрастает на всей территории Европейской части России, растет обыкновенно на полях, лугах. В качестве лекарственного растительного сырья используют краевые цветки василька из цветочных корзинок. В медицине цветки василька используют как легкое мочегонное средство, они входят в состав мочегонных чаев № 1, 4, 5. В народной медицине растение применяют при заболеваниях почек, мочевого пузыря, печени – как мочегонное и желчегонное, при простудных заболеваниях как потогонное, при нарушениях пищеварения как тонизирующее, горькое и желудочное средство. Настой цветков обладает противовоспалительным и противомикробным действием и часто используется в народной медицине для промывания глаз при конъюнктивите, блефарите, куриной слепоте, желтухе, сыпях, водянке и как обезболивающее средство. Листья прикладывают к ранам для ускорения заживления. В косметологии: средства на его основе улучшают состояние и внешний вид кожи в области глаз, на лице и шее, укрепляют волосы и предотвращают их выпадение [2]. В литературе описан фармакогностический состав цветков василька шероховатого, однако фитосубстанция, как источник БАВ, на его основе разработана не была.

Поэтому актуальным считаем разработку фитосубстанции в виде сухого экстракта, обогащенного БАВ, из цветков василька шероховатого.

Для реализации поставленной цели на данном этапе исследования необходимо решить следующие задачи:

1. провести фитохимический анализ надземной части василька шероховатого и изучить компонентный состав доминирующих групп биологически активных соединений;

2. определить числовые показатели растительного сырья.

В качестве объекта исследования использовали цветки василька шероховатого собранные в период цветения летом 2017 г в Алтайском крае.

Числовые показатели растительного сырья определяли с целью установления доброкачественности сырья в соответствии с требованиями ОФС.1.5.1.0001.15 Лекарственное растительное сырье. Числовые показатели представлены в таблице.

**Таблица 1**

**ЧИСЛОВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЦВЕТКОВ ВАСИЛЬКА ШЕРОХОВАТОГО**

| Показатели | Результат | Общие нормативные требования |
|---|---|---|
| Влажность, % | 4,63±0,22 | Не более 14 |
| Общая зола, % | 4,37±0,16 | Не более 8 |
| Органическая и минеральная примесь, % | отсутствует | Не более 2 |
| Экстрактивные вещества, извлекаемые водой, % | 37,7±0,3 | Не менее18 |
| Экстрактивные вещества, извлекаемые 70% спиртом этиловым, % | 20,9±0,3 | Не менее 18 |

По числовым показателям цветки соответствуют требованиями ОФС.1.5.1.0001.15.

В ходе качественного анализа методом цветных реакций было установлено, что растительное сырье содержит флавоноиды (проба Шинода) и дубильные вещества (реакции с железоаммонийными квасцами, и раствором $FeCl_3$). Также в изучаемых образцах было установлено отсутствие сапонинов и алкалоидов. Качественные реакции осаждения на присутствие алкалоидов с реактивами Драгендорфа, Вагнера и Шейблера не обнаружили выпадение осадков характерных цветов.

Таким образом, на основании результатов первого этапа исследований считаем разработку фитосубстанции, обогащенной БАВ, из цветков василька шероховатого целесообразной и востребованной.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея XIII издания [Электронный ресурс]: http://pharmacopoeia.ru/gosudarstvennaya-farmakopeya-xiii-online-gf-13-online/

2. Губанов И. А. и др. 1304. Thalictrum simplex L. – Василёк шероховатый // Иллюстрированный определитель растений Средней России. В 3 т. – М.: Т-во науч. изд. КМК, Ин-т технолог. иссл., 2004. – Т. 3. Покрытосеменные (двудольные: раздельнолепестные). – 368 с.

## SUMMARY

### *GREATER KNAPWEED – PERSPECTIVE SOURCE OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES*

**Samburskaya M.V., 4th years student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popova St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The article substantiates the choice of flowers of greater knapweed as a source of biologically active substances, the results of determining numerical indicators and qualitative composition of raw materials are given.

***Keywords:*** greater knapweed, flowers, numerical indexes, qualitative composition, plant raw materials.

## REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the XIII edition [Electronic resource]: http://pharmacopoeia.ru/gosudarstvennaya-farmakopeya-xiii-online-gf-13-online/

2. Gubanov I. A. and etc. 1304. Thalictrum simplex L. – Greater knapweed // Illustrated determinant of plants in Central Russia. In 3 volumes. – Moscow: KMC, Institute of Technology. issled., 2004. – T. 3. Angiosperms (dicotyledonous: dioecious). – 368 p.

## ТЕХНОЛОГИЯ СУППОЗИТОРИЕВ С СУБСТАНЦИЯМИ ПЕПТИДНОЙ ПРИРОДЫ

**Седакова Е.П., магистр. 1 года обучения**
Руководитель: **Смехова И.Е.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** sedakovaelizaveta@gmail.com

В данной работе приведена технология изготовления суппозиториев с субстанциями пептидной природы. Рассмотрены стадии приготовления суппозиториев методом выливания и определены технические приемы, позволяющие улучшить как технологический процесс, так и качество готовых лекарственных форм.

***Ключевые слова:*** *пептиды, заболевания предстательной железы, суппозитории, технология*

Пептиды представляют собой короткие (до 50 звеньев) цепочечные молекулы, состоящие из аминокислот. Будучи белковоподобными веществами, пептиды выполняют функцию биорегуляторов. Благодаря своей высокой специфичности и избирательности, широкому диапазону возможных мишеней для взаимодействия, а также низкой токсичности и накапливаемости в тканях пептиды зарекомендовали себя в качестве лекарственных субстанций в составе лекарственных препаратов [4].

Одной из областей эффективного применения пептидных препаратов являются заболевания предстательной железы, в частности, простатит. Пептиды способны оказывать противовоспалительное, противоинфекционное действие, восстанавливать клетки тканей, регулировать иммунитет. При этом они практически не имеют побочных эффектов и не оказывают специфического воздействия на ткани предстательной железы [3].

Оптимальным выбором с точки зрения эффективности и удобства применения для лечения аноректальных заболеваний являются суппозитории. Они оказывают местное и системное действие, не имеют значительных побочных эффектов и не требуют особенных условий [2].

Таким образом, целью данного исследования являлась разработка технологии суппозиториев с фармацевтическими субстанциями пептидной природы.

### Экспериментальная часть

Разработку технологии суппозиториев осуществляли в соответствии с документом ICH (The International Conference on Harmonisation) Q8 «Фармацевтическая разработка» [5].

Суппозитории готовили методом выливания в металлические разъемные формы.

Действующими веществами являлись две пептидные субстанции, одна из которых представляла собой мелкодисперсный порошок, а вторая – крупные хлопья. На основании анализа литературы, физико-химических и технологических свойств субстанций и основ в качестве носителя были выбраны дифильная (смесь витепсолов W-35 и H-15) и гидрофильная (полиэтелиноксидная, ПЭО-1500) основы.

Перед изготовлением суппозиториев металлические формы смазывали вазелиновым маслом или мыльным спиртом (в зависимости от типа основы).

На стадии подготовки сырья субстанции, имеющие различные размеры частиц, тщательно растирали в порошок и перемешивали в отдельной ступке. Часть основы расплавляли на водяной бане, а оставшуюся часть добавляли при помешивании к расплавленной массе. В связи с тем, что пептидные субстанции являются термолабильными и не выдерживают высоких температур, контролировали температуру плавления основ (для смеси витепсолов – 37 °С, для ПЭО – 35 °С).

При исследовании влияния очередности введения субстанций в суппозиторную массу было установлено, что оптимальным является способ добавления измельченных субстанций к расплавленной основе. Так как

одна из субстанций нестабильна в воде, а другая – нерастворима, обе вводили в основу по типу суспензии. Для предотвращения седиментации действующих веществ в суппозиторную массу вводили аэросил в количестве 1% от массы суппозитория [1]. Массу разливали по формам при температуре, близкой к застыванию.

На стадии застывания было установлено, что резкое охлаждение формы в морозильной камере без предварительного охлаждения (шоковый режим) приводило к раскалыванию готовых суппозиториев при их извлечении из формы. Поэтому разлитую по формам суппозиторную массу сначала охлаждали при комнатной температуре, затем помещали в холодильную камеру до застывания.

**Выводы**

Разработана технология приготовления суппозиториев с субстанциями пептидной природы методом выливания в формы. Исходя из свойств пептидных субстанций, было установлено, что действующие вещества должны вводиться по типу суспензии при контроле температуры расплавленной основы. Во избежание процессов седиментации в суппозиторную массу предложено добавлять аэросил. Для стадии застывания рекомендован режим постепенного охлаждения.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Воробьев А.Н. Разработка и фармакокинетические исследования детской лекарственной формы – суппозиториев с арбидолом / А.Н. Воробьев, М.В. Овчаров, О.Г. Потанина, Р.А. Абрамович // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2012. – № 3. – С. 48-52.

2. Демина Н.Б. Современные аспекты производства лекарственной формы суппозитории // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – Т. 2, № 15. – С. 60-69.

3. Флисюк Е.В. Актуальность применения пептидных препаратов в терапии заболеваний предстательной железы / Е.В. Флисюк, Р.Р. Шаяхметов, И.В. Никитина // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 322-323.

4. Craik D.J. The Future of Peptide-based Drugs / D.J. Craik, D.P. Fairlie, S. Liras, D. Price // Chem Biol Drug Des. – 2013. – 81(1). – P. 136-147.

5. ICH Q8 (R2): Pharmaceutical Development. [Электронный ресурс] // ICH Harmonised Tripartite Guideline. – Режим доступа: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf (дата обращения: 28.02.2018).

**SUMMARY**

***TECHNOLOGY OF SUPPOSITORIES WITH SUBSTANCES OF PEPTIDE NATURE***

**Sedakova E.P., 1st year master student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

In this paper it is presented the technology of preparation of suppositories with peptide substances. It was considered the stages of preparation by the method of molding and determined the techniques allowing to improve both the preparation process and the quality of the finished dosage forms.

***Key words:*** peptides, prostate diseases, suppositories, technology.

**REFERENCES**

1. Vorobyov A.N. Development and pharmacokinetic studies child drug form – suppositories with arbidol / A.N. Vorobyov, M.V. Ovcharov, O.G. Potanina, R.A. Abramovich // I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. – 2012. – N 3. – P. 48-52.

2. Diomina N.B. Modern aspects of suppositories manufacturing // Drug Development & Registration. – 2016. – 2(15). – P. 60-69.

3. Flisiuk E.V. Relevance of peptide drugs use in the therapy of prostate diseases / E.V. Flisiuk, R.R. Shaiakhmetov, I.V. Nikitina // Health – the Basis of Human Potential: Problems and Solutions. – 2011. – 6(1). – P. 322-323.

4. Craik D.J. The Future of Peptide-based Drugs / D.J. Craik, D.P. Fairlie, S. Liras, D. Price // Chem Biol Drug Des. – 2013. – 81(1). – P. 136-147.

5. ICH Q8 (R2): Pharmaceutical Development. [Electronic resource] // ICH Harmonised Tripartite Guideline. – Available at: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf (accessed 28.02.2018).

## РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ БЕЛКОВЫХ ВЕЩЕСТВ И КРАХМАЛА ИЗ БОБОВЫХ КУЛЬТУР

**Сильченко В.А., асп. 3 года обучения, Савченко Е.А., магистр. 2 года обучения**
Руководитель: **Сульман Э.М.**, докт. хим. наук, проф.
Тверской государственный технический университет,
170026, Тверь, наб. Аф. Никитина, 22, Российская Федерация

***E-mail***: silchenko555@mail.ru

Разработана технология получения из семян бобовых белковых ингибиторов пищеварительных ферментов и крахмала, используя недорогие и безопасные реактивы для выделения целевых продуктов, несложные стадии технологического процесса. Выделенные вещества могут быть использованы в фармацевтической промышленности в качестве ингибиторов ферментов, вспомогательных субстанций при таблетировании.

***Ключевые слова:*** *белковые вещества, ингибиторы пищеварительных ферментов, крахмал*

В настоящее время исследователи предлагают широкий спектр технологий выделения белковых комплексов из растительного сырья. Многие из них не обеспечивают максимального выхода целевого продукта.

Белковые вещества из гороха можно получать путем многоступенчатой экстракции при pH 2.5-3.0 с последующим разделением продуктов центрифугированием. В результате экстракции в кислой среде происходит разрушение зерна крахмала, что приводит к загрязнению целевого продукта.

При использовании щелочных растворов, например, едкого натра 0,11%-ной концентрации, не происходит полного разделения белка и крахмала, что приводит к снижению качества целевых продуктов. В крахмале содержится значительное количество антипитательных компонентов, значительное количество мезги и остаточного белка.

В настоящее время разработан способ, позволяющий сократить потери белка с крахмальной фракцией, и снизить содержание белка в крахмальном продукте. Способ предусматривает суспендирование гороховой муки в промывной воде при добавлении извести до достижения pH 9,0; отделение раствора белка от крахмального осадка; сушку раствора белка с получением 60% концентрата; промывку крахмала водой; отделение крахмала от промывной воды, направляемой на смешение с гороховой мукой; сушку крахмала с получением готового продукта [1].

Однако недостатком такого способа являются низкое содержание белка в концентрате и невысокая степень очистки крахмала.

В связи с этим является актуальным усовершенствование технологий получения белковых препаратов с высоким содержанием белка и крахмала высокого качества из культур бобовых.

### Экспериментальная часть

В качестве объекта исследования была выбрана фасоль Кидни (таблица 1).

**Таблица 1**

**ОСНОВНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФАСОЛИ КИДНИ**

| Крахмал, % | Липиды, % | Зольность, % | Белок, % |
|---|---|---|---|
| 31±2 | 1.53±0.1 | 3.4±0.2 | 23±3 |

В соответствии с полученными данными можно сказать, что выбранный объект содержит в достаточном количестве и крахмала и белка. Для извлечения белковых веществ были выбраны экстрагенты с различным значением pH (рис. 1).

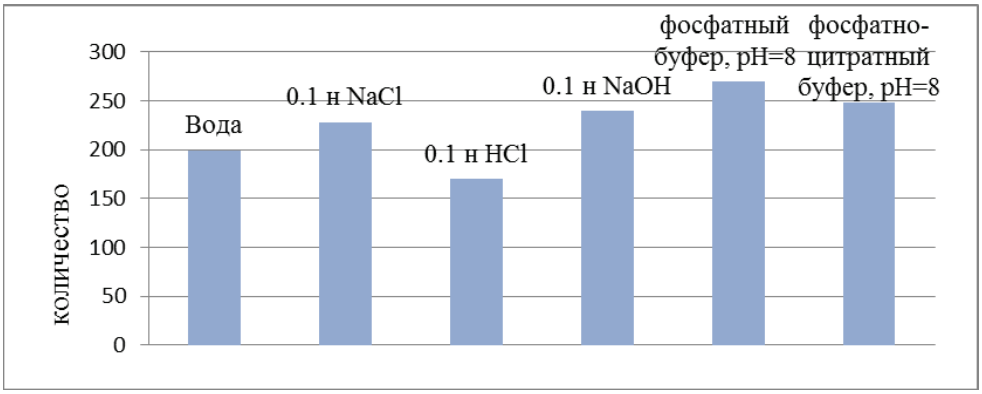



**Рис. 1.** Подбор оптимального экстрагента

Максимальное количество белка (270 мг на 1 г фасоли) было получено при экстрагировании муки фасоли фосфатным буфером с pH 8. В дальнейшем определяли соотношение экстрагента и муки с целью оптимизации условий экстракции (рис. 2). Выделение белковых веществ осуществляли при температуре 4-5°С. Это препятствует денатурации белковых веществ. Затем экстракт подвергался разделению центрифугированием при 4000 об/мин и температуре 5°С.

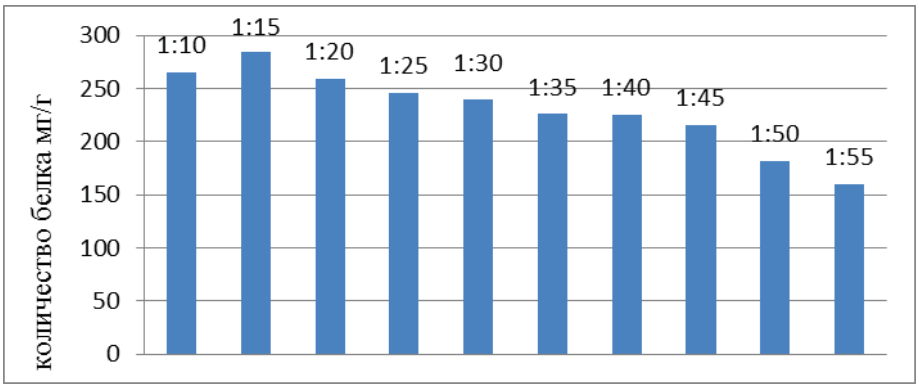



**Рис. 2.** Содержание белка в зависимости от соотношения (навеска:буфер)

В процессе центрифугирования не отделяются зародышевые частицы фасоли, поэтому использовали дополнительно фильтрование. Крахмал с мезгой после центрифугирования отправляют на очистку и сушку.

Осаждение белковых веществ из центрифугата осуществляли охлажденными органическими растворителями. Основной механизм процесса осаждения заключается в том, что по мере возрастания концентрации органического растворителя снижается способность воды к сольватации заряженных гидрофильных молекул фермента. Происходит снижение растворимости белков до уровня, при котором начинается агрегация и осаждение [2]. Используемый растворитель должен полностью смешиваться с водой, не реагировать с белками и обладать хорошим осаждающим действием. Ацетон обладает меньшим денатурирующим действием, чем этанол. При осаждении ацетоном выход белковых веществ увеличился на 22% по сравнению с использованием спирта.

Для удаления липидов из белкового препарата осуществляли обработку осадка диэтиловым эфиром. Получаемый белковый продукт имеет кремовую окраску и рассыпчатую структуру. Содержание белка в конечном продукте 89%, липидов 0.5%, выход крахмала с мезгой 64%.

Следующим этапом работы стало определение биологической активности полученного белкового препарата. Для исследования использовались амилаза Aspergillus niger и панкреатическая амилаза. При добавлении ингибиторов в раствор активность амилазы Aspergillus niger снижалась в среднем на 7.7 %, панкреатической – более чем на 30%.

**Вывод**

Таким образом, была разработана технология получения белкового препарата с ингибиторной активностью из семян фасоли, которая предусматривает: экстракцию белка из муки фосфатным буфером (pH 8, соотношение 1:15), отделение мезги с крахмалом от белкового раствора путем центрифугирования, дополнительное фильтрование от взвешенных частиц, осаждение белка ацетоном, отделение осадка, обработка диэтиловым эфиром белкового осадка, сушка, разделение крахмала и мезги.

Белковый препарат, полученный по разработанной технологии, может быть использован для создания диагностических средств, например, для идентификации микроорганизмов, для определения активности ферментов и для разработки биопрепаратов, применяемых при заболеваниях пищеварительного тракта, обмена веществ, для лечения некоторых заболеваний (диабета, ожирения, кариеса и других) [3]. Крахмал может быть использован в фармацевтической промышленности в качестве наполнителя.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Способ получения белка и масла из бобовых культур: пат. 2335917 Рос. Федерация, МПК A23J1/14, A23J3/16, A23J3/34, C11B1/10 / Г. Н. Румянцева, М.И. Осадько; патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный университет прикладной биотехнологии» (RU). – № 2007133464/13; заявл. 07.09.2007. опубл. 20.10.2008. Бюл. №29.

2. Сова, В.В. Выделение и очистка белков. Методическое пособие по курсу «Химия и биохимия белков и ферментов» / В.В.Сова, М.И.Кусакин. – Владивосток: изд-во Дальневост. ун-та, 2006. – 42 с.

3. Пигарева, Т.В. Альтернативные источники растительного белка для обогащения комбинированных пищевых систем. / Т.В.Пигарева, С.С. Забурунов, И.А.Глотова // Успехи современного естествознания. – 2011, №7. 176 с.

**SUMMARY**

***DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY FOR PRODUCTION OF PROTEIN SUBSTANCES AND AMYLUM FROM BEAN CULTURES***

**Silchenko V.A., 3rd year postgraduate student**
**Tver State Technical University,**
**22, Af. Nikitin Nab., 1700026, Russian Fedaration**

The technology has been developed for the production of protein inhibitors of digestive enzymes and amylum from bean seeds, using inexpensive and safe reactants for selection of main products, simple process steps. The emitted substances can be used in pharmaceutical industry as inhibitors of enzymes, auxiliary substances in tabletting.

***Key words:*** proteic matters, inhibitors of digestive enzymes, amylum.

**REFERENCES**

1. Method of producing protein from leguminous crops: pat. 2335917 Rus. Federation, Int. Cl. A23J1/14, A23J3/16, A23J3/34, C11B1/10 / G. N. Rumjantseva, M.I. Osad'ko; proprietor Gosudarstvennoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego professional'nogo obrazovanija "Moskovskij gosudarstvennyj universitet prikladnoj biotekhnologii" (RU). – № 2007133464/13; decl. 07.09.2007. Date of publication. 20.10.2008. Bull. №29.

2. Sova, V.V. Isolation and purification of proteins. Methodical manual on the course "Chemistry and biochemistry of proteins and enzymes" / V.V. Sova, M.I. Kusakin. – Vladivostok: publishing house in Dalnevost. University, 2006. – 42 p.

3. Pigareva, T.V. Alternative sources of vegetable protein for the enrichment of combined food systems. / T.V. Pigareva, S.S. Zaburunov, IA Glotova // Advances in modern natural science. – 2011. – №7. – 176 p.

# УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ЭКСТРАКЦИЯ В ТЕХНОЛОГИИ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ИМБИРЯ И ГИНКГО БИЛОБА

**Скибенко Д.И., студ. 4 курса**
Руководитель: **Легостева А.Б.,** канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** kortnikarver@gmail.com

В данном исследовании при разработке технологии густого экстракта изучена кинетика экстракции биологически активных веществ из листьев гинкго билоба и корневищ имбиря методом ультразвуковой ремацерации с применением 70% этилового спирта.

***Ключевые слова**: листья гинкго билоба, корневища имбиря, густой экстракт, ультразвуковая ремацерация.*

## Введение

На сегодняшний день в российской медицине используется свыше 18 тысяч лекарственных средств, среди которых около 40% производится из лекарственного растительного сырья. Доля растительных препаратов, применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, еще более весома и составляет 80%. Для лечения заболеваний сосудов и сердца широкое применение получили лекарственные средства на основе гинкго билоба. Это и послужило основным доводом в выборе первого компонента густого экстракта.

В настоящее время в лечебной практике используются лекарственные средства и биологически активные добавки из листьев гинкго билоба. Они улучшают мозговое кровообращение, повышают устойчивость клеток мозга к гипоксии. Более того, экспериментально установлено их противовоспалительное и противоаллергическое действие. Они предотвращают тромбообразование, снижают вязкость крови, нормализуют лимфоток. [1]

Гинкго билоба – это листопадное дерево высотой до 40 м и диаметром ствола более 3 м. Произрастает на небольшой территории в Восточном Китае, в горах Дянь Мушань. Культивируется в Китае, Японии, Кореи, в странах Западной Европы, Северной Америки. [1]

В листьях содержатся флавоноиды: кемпферол, кверцетин, лютеолин, а также флавоноиды, специфические для гинкго билоба: аментофлавон, гинкгетин; дитерпеновые лактоны – гинкголиды А, В и С; гинкговые кислоты, дубильные вещества, слизи, эфирное масло. [1]

Вторым компонентом густого экстракта выбран имбирь. Имбирь обладает широким спектром действия. Такие свойства, как улучшение кровообращения и приведение в норму сердечного ритма, снижение риска образования тромбов, разжижающий эффект и укрепление сердечной мышцы используются для лечения сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Также имбирь обладает свойством улучшать обменные процессы в организме человека, что очень актуально в лечении такого заболевания, как сахарный диабет.

Имбирь не является официальным лекарственным сырьем в Российской Федерации, но он входит в состав Европейской и Японской Фармакопей и используется в лекарственных целях в странах Восточной Азии. Это растение произрастает и издавна культивируется в области влажных тропических лесов Юго-Восточной Азии на материке и островах; разводится также в соответствующих по климату местах России, Америки и Африки [2].

В лекарственных целях используют корневища имбиря. Корневище содержит до 2% эфирного масла. Главной составной частью является сесквитерпенцингинберен (до 70%) и соответствующий ему алкоголь – цингиберол, обладающий характерным имбирным запахом. Кроме того, в эфирном масле содержится сесквитерпен бизаболен, линалоол, гераниол и другие терпеноидные соединения [2].

В данной работе для извлечения биологически активных веществ из листьев гинкго билоба и имбиря решено использовать ультразвуковую экстракцию. Сегодня ультразвуковое экстрагирование находит широкое применение в области получения разнообразных действующих веществ из сырья растительно-

го происхождения. Воздействие ультразвука создает кавитацию и турбулентные потоки в экстрагенте, в результате происходит быстрое набухание материала и растворение содержимого клетки, увеличивается скорость обтекания частиц сырья, возникают турбулентные и вихревые потоки. В результате кавитации происходит разрушение клеточных структур, что ускоряет процесс перехода полезных веществ в экстрагент [4].

Ультразвуковое экстрагирование – современный, высокоэффективный, экономически выгодный, высокопроизводительный, экологически чистый метод, ускоряющий процесс экстракции. Также при ультразвуковой экстракции в технологии густых экстрактов нет необходимости в специальных методах очистки, то есть достаточно использовать простое фильтрование.

## Экспериментальная часть

В ходе данной исследовательской работы использованы листья гинкго билоба и корневища имбиря, собранные на плантациях Китая в 2017 г. Прежде всего изучена доброкачественность используемого растительного сырья в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи XIII издания. Для проверки качества листьев гинкго билоба использовалась соответствующая фармакопейная статья, а результаты проверки корневищ имбиря сравнивались с числовыми показателями, предъявляемыми для аналогичного сырья.

В качестве метода экстракции выбран метод ремацерации с делением экстрагента на части, извлекателем использован 70% этиловый спирт (в который хорошо переходят флавоноиды). На данный момент проведена первая ступень ремацерации и получены результаты кинетики извлечения суммы биологически активных веществ, приведенные на графиках далее (рис. 1 и 2).

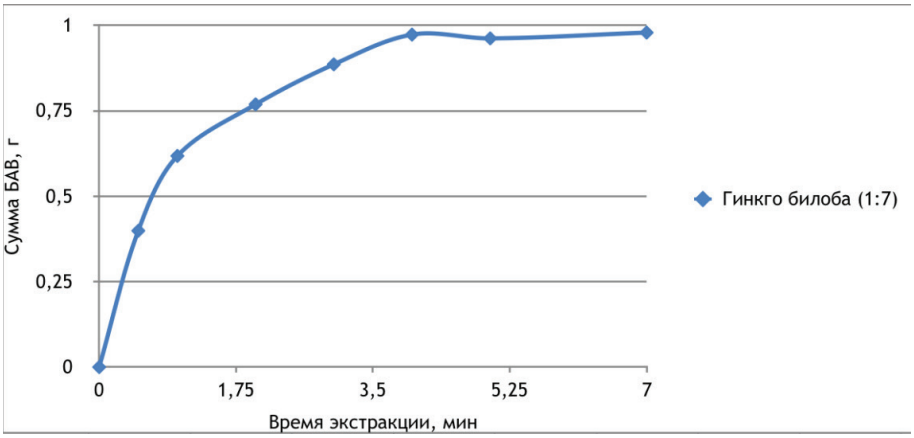



**Рис. 1.** Кинетика экстракции суммы БАВ из гинкго билоба (первая ступень ремацерации)

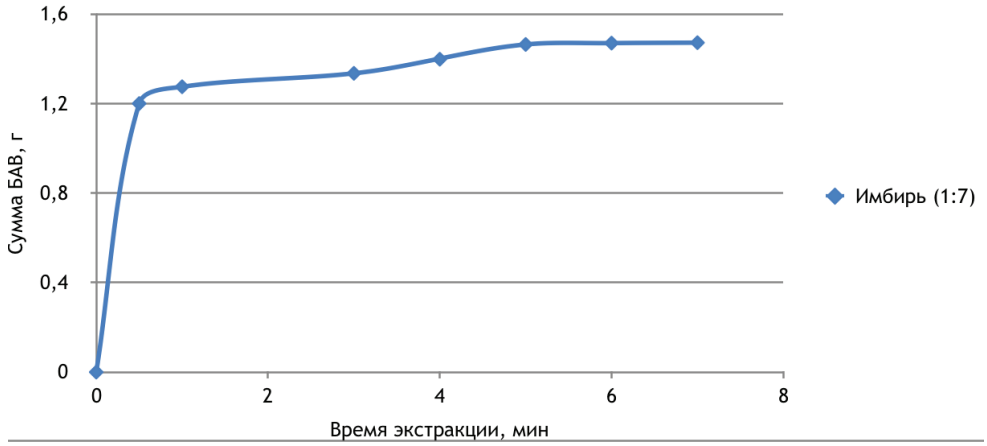



**Рис. 2.** Кинетика экстракции суммы БАВ из имбиря (первая ступень ремацерации)

Как видно из представленных графиков, равновесие на первой ступени экстракции для гинкго билоба наступает на 4 минуте, для имбиря – на 5 минуте.

**Выводы**

Процесс ремацерации на первой ступени в случае листьев гинкго билоба целесообразно заканчивать через 4 минуты, а для имбиря – через 5 минут.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Пронченко Г.Е., Вандышев В.В. Растения – доноры БАД за и против. 2013. – 51 с.

2. Муравьева Д.А. Тропические и субтропические лекарственные растения. 1974. – 71 с.

3. Целебный имбирь [Электронный ресурс]: http://www.km.ru/zdorove/ 2014/04/25/zdorove/738433-tselebnyi-imbir-vagon-polzy (дата обращения – 19.02.2018)

4. Ультразвуковое экстрагирование [Электронный ресурс]: http:// www.vniitvch.ru/catalog.php?iID=63 (дата обращения – 19.02.2018)

5. Государственная фармакопея XIII издания Российской федерации. – М.: Москва. – 2015.

**SUMMARY**

***ULTRASONIC EXTRACTION IN THE TECHNOLOGY OF A THICK EXTRACT OF GINGER AND GINKGO BILOBA***

**Skibenko D.I., 4th year student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

In this scientific research on the development of technology of a thick extract, the kinetics of extracts of biological active substances from the leaves of ginkgo biloba and rhizome of ginger was studied by ultrasonic remaciation with 70% ethyl alcohol.

***Key words:*** leaves of ginkgo biloba, rhizomes of ginger, ultrasonic remaciation, thick extract.

**REFERENCES**

1. Pronchenko G.E., Vandyshev V.V. Plants – donors of dietary supplements for and against. – 2013. – 51 p.

2. Muraviev D.A. Tropical and subtropical medicinal plants. – 1974. – 71 p.

3. Healing Ginger [Electronic resource]: http://www.km.ru/zdorove/ 2014/04/25/zdorove/738433-tselebnyi-imbir-vagon-polzy (data accessed – 19.02.2018)

4. Ultrasonic extraction [Electronic resource]: http://www.vniitvch.ru/ catalog.php?iID=63 (data accessed – 19.02.2018)

5. State Pharmacopoeia of the XIII edition of the Russian Federation. Moscow; 2015.

## ИМБИРЬ – ПЕРСПЕКТИВНОЕ СЫРЬЕ В ТЕХНОЛОГИИ ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ДЛЯ ВОЛОС

**Смирнова А.В., магистрант 1 года обучения**
Руководитель: **Легостева А.Б.,** канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** anna.smirnova@pharminnotech.com

Рассмотрено применение имбиря обыкновенного в фармацевтической космецевтике и более подробно в средствах для волос.

***Ключевые слова:*** *корневища имбиря, эфирное масло, терпены, флавоноиды, алопеция, перхоть.*

Проблемы с волосами в настоящее время широко распространены. По данным мировой статистики 50% женщин и 70% мужчин имеют проблемы с волосами: выпадение, ломкость, перхоть, секущиеся кончики, медленный рост, раннее облысение. Одной из перспективных ветвей развития лечебно-косметических средств для волос является их разработка на основе имбиря.

Химический состав корневища имбиря разнообразен и насчитывает более 100 соединений.

В эфирном масле имбиря содержатся сесквитерпены (50% от общего количества) – α- и β-зингиберены: [4]-гингерол, [6]-гингерол, [8]-гингерол, [10]-гингерол, [6]-парадол, 1-дегидро-[10]-герингдион, [10]-гединдион, гексагидроциркумин, тетрагидрокурумин, гингенон А, 1,7-бис-(4'-гидроксиметил-3'-метоксифенил)-5-метоксифен-3-он, метокси-[10]–гингерол [1]. В нем присутствуют монотерпены, придающие корневищу характерный запах, – гераниол, линалоол, борнеол, гераниаль, гераниацетат, изоборнеол. Также в эфирном масле присутствуют альдегиды, кетоны, спирты и алканы.

В имбире обнаружены флавноноиды: кемпферол, рутин, нарингенин, куркумин.

Имбирь применяют наружно как обезболивающее, противовоспалительное, противоотечное и/или противогрибковое средство. Его можно использовать при артрите и остеоартрозе, при зубной боли, для оздоровления полости рта. Также имбирь полезен для волос, особенно для усиления их роста, для кожи лица, используется в антицеллюлитных средствах [2, 3].

Воздействие гингерола производит сосудорасширяющий эффект и прилив крови к тому участку кожи, с которым контактирует имбирь. Комплексное воздействие элементов, содержащихся в имбире, производит бактерицидное, фунгицидное и антисептическое воздействие, способствует регенерации клеток, ускорению обменных процессов и нормализации работы сальных желез. Эти свойства имбиря находят применение в средствах для укрепления волос, стимуляции их роста, восстановления структуры расщепляющихся концов, оздоровления кожи головы **[3].**

Одним из перспективных направлений применения корневища имбиря может являться его применение в средствах против перхоти.

Одной из причин появления сухой перхоти является себорейный дерматит, который может быть вызван недостаточной выработкой сального секрета кожи головы. Причина зарождения подобного процесса – стойкие нарушения обмена веществ в организме, снижение защитных сил организма, особенности питания, пол и общее состояние кожных покровов. Наиболее частые причины возникновения перхоти формируются под воздействием таких факторов, как чрезмерная сухость кожи головы, повышенная хрупкость и ломкость волос, выпадение волос, сопровождающееся характерным зудом [4].

Образование сухой перхоти может быть спровоцировано активизацией кожного грибка Malassezia globosa, который в норме обитает на поверхности кожи волосистой части головы человека. В результате снижения защитных сил организма происходит активизация его роста и, как следствие, появление характерного зуда и обильное отслоение эпидермальных чешуек [4].

Гриб Malassezia globosa усваивает триглицериды из кожного сала посредством выделения липазы, в результате чего появляется побочный продукт – олеиновая кислота, которая проникает в верхние слои эпидермиса, приводя к воспалительной реакции, которая нарушает гомеостаз и вызывает беспорядочное расщепление клеток рогового слоя [5].

Основной причиной образования жирной перхоти является чрезмерная выработка кожного секрета сальными железами волосистой части головы. Проявляется она чаще всего в период полового созревания: именно в подростковом возрасте из-за гормональных перестроек организма меняется секреция кожного сала, и кожа становится более жирной [4, 6, 7, 8].

В косметических средствах против перхоти используются противогрибковые вещества природного происхождения, многие из которых содержатся в имбире.

В научной литературе выделяют следующие формы алопеции: врожденную, преждевременную, себорейную, симптоматическую, рубцовую и гнездную (очаговую) алопецию.

Врожденная алопеция обусловлена генетическими факторами, преждевременная – гормональными нарушениями, себорейная – нарушениями нейроэндокринной регуляции функций сальных желёз кожи, симптоматическая является осложнением тяжелых общих системных заболеваний. Причиной рубцовой алопеции могут быть вирусные и бактериальные инфекции, вызывающие воспалительные реакции вокруг волосяных бактерий, на месте которых в результате появляется соединительная ткань. Причина появления

гнездной алопеции до сих пор не выяснена, хотя имеют значение токсические, инфекционные и эндокринные факторы [9].

Лечение алопеции в основном проводится лекарственными средствами, однако возможно использование профилактических и функциональных продуктов, в том числе, как следует из выше изложенного, на основе имбиря.

**Вывод**

Основываясь на данных научной литературы, можно сделать вывод о целесообразности применения корневищ имбиря в фармацевтической космецевтике с целью профилактики и лечения перхоти и алопеции.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Koh E. M, Kim H. J, Kim S, editors. et al. Modulation of macrophage functions by compounds isolated from Zingiberofficinale. Planta Med. 2009;75(2):148–51.

2. Имбирь – ароматное лекарство. [Электронный ресурс] – Электронные данные. – Режим доступа: http://fitoinfo.com/lekarstvennye-rasteniya/dikorastushhie/imbir.html (дата обращения: 18.02.2018).

3. Имбирь – ароматный подарок для волос. [Электронный ресурс] – Электронные данные. – Режим доступа: http://fitoinfo.com/krasota/volos/ imbir-dlya-volos.html (дата обращения: 18.02.2018).

4. Причины сухой и жирной перхоти. [Электронный ресурс] – Электронные данные. – Режим доступа: http://perxot.ru/prichiny-poyavleniya-suxoj-i-zhirnoj-perxoti-u-cheloveka/ (дата обращения: 18.02.2018).

5. Что говорит о перхоти английская Википедия. [Электронный ресурс] – Электронные данные. – Режим доступа: http://perxot.ru/chto-govorit-o-perxoti-anglijskaya-vikipediya/ (дата обращения: 18.02.2018).

6. Pochi, P.E. and Strauss, J.S. Endocrinologic control of the development and activity of the human sebaceous gland. *J. Invest. Dermatol.* 62, 191–201(1974).

7. Мищенко Е. Чем нас лечат – шампуни от перхоти. [Электронный ресурс]- Электронные данные. – Режим доступа: https://indicator.ru/article/2017/12/07/pomogayut-li-shampuni-ot-perhoti/ (дата обращения: 18.02.2018).

8. Xu, Z. *etal.* Dandruffisassociated with the conjoined interactions between host and microorganisms. *Sci. Rep.* 6, 24877; doi: 10.1038/srep24877 (2016).

9. Что такое алопеция, и какие у нее симптомы. [Электронный ресурс] – Электронные данные. – Режим доступа: https://www.kp.ru/guide/alopetsija.html (дата обращения: 18.02.2018).

**SUMMARY**

***GINGER – A PROMISING RAW MATERIAL IN THE TECHNOLOGY OF MEDICAL AND COSMETIC PRODUCTS FOR HAIR***

**Smirnova A.V., 1st year master student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The application of ginger ordinary in pharmaceutical cosmeceuticals has been considered, in more details in hair products.

***Key words:*** ginger rhizomes, essential oil, terpenes, flavonoids, alopecia, dandruff.

**REFERENCES**

1. Koh E. M, Kim H. J, Kim S, editors. et al. Modulation of macrophage functions by compounds isolated from Zingiberofficinale. Planta Med. 2009;75(2):148–51.

2. Ginger – fragrant medicine. [Electronic resource] – Electronicdata. – URL: http://fitoinfo.com/lekarstvennye-rasteniya/dikorastushhie/imbir.html (circulation date: 18.02.2018).

3. Ginger – fragrant gift for hair. [Electronic resource] – Electronic data. – URL: http://fitoinfo.com/krasota/volos/imbir-dlya-volos.html (circulation date: 18.02.2018).

4. Causes of dry and oily dandruff. [Electronic resource] – Electronic data. – URL: http://perxot.ru/prichiny-poyavleniya-suxoj-i-zhirnoj-perxoti-u-cheloveka/ (circulation date: 18.02.2018).

5. What does dandruff say about English Wikipedia. [Electronic resource] – Electronic data. – URL: http://perxot.ru/chto-govorit-o-perxoti-anglijskaya-vikipediya/ (circulation date: 18.02.2018).

6. Pochi, P.E. and Strauss, J.S.Endocrinologic control of the development and activity of the human sebaceous gland. *J. Invest. Dermatol.* 62, 191–201(1974).

7. Mishenko E., What are they treating us – dandruff shampoos. [Electronic resource] – Electronic data. – URL: https://indicator.ru/article/2017/ 12/07/pomogayut-li-shampuni-ot-perhoti/ (circulation date: 18.02.2018).

8. Xu, Z. *et al.* Dandruff is associated with the conjoined interactions between host and microorganisms. *Sci. Rep.* 6, 24877; doi: 10.1038/srep24877 (2016).

9. What is alopecia and what are its symptoms. [Electronic resource] – Electronic data. – URL: https://www.kp.ru/guide/alopetsija.html (circulation date: 18.02.2018).

## РАЗРАБОТКА ЖИДКОЙ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ВОССТАНОВЛЕННОГО КОЭНЗИМА Q10

**Соболева М.С., магистр. 2 года обучения**

Руководитель: **Шиков А.Н.**, докт. фарм. наук.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail***: marina.tereschenko@pharminnotech.com

В данной научной работе были проведены опыты по получению жидкой липосомальной лекарственной формы с восстановленной формой коэнзима Q10 – убихинолом.

***Ключевые слова:*** *убихинол, липосомы, ИК-спектроскопия, электронная микроскопия.*

В организме человека коэнзим Q10 находится в двух формах – восстановленной (убихинол) и окисленной (убихинон). Эти формы могут переходить из одной в другую (рис. 1). Однако, форма убихинола является наиболее эффективной из-за наличия в своей структуре дополнительных атомов водорода. Эти атомы способны стать донорами электронов в митохондриальных реакциях клеточного дыхания [1].

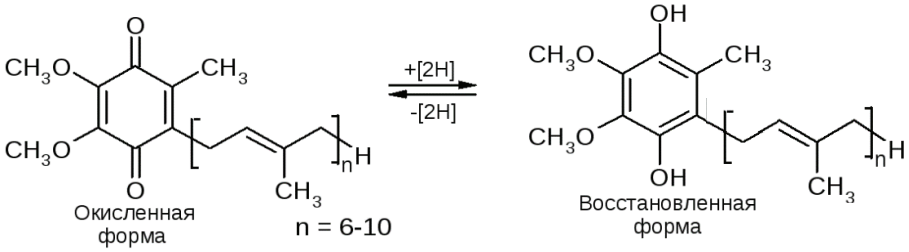



**Рис. 1.** Реакция восстановления убихинона

Объектом исследования является субстанция восстановленного коэнзима Q10 или убихинол. Данное вещество представляет собой белый кристаллический порошок без вкуса и запаха с температурой плавления около 49-50 °С и молекулярной массой 863,34 моль/л. Природный убихинол химически представляет собой 2,3-диметокси-5-метил-6-фенил-поли-1,4-бензохинол, с хвостом из нескольких изопрениловых групп.

В Санкт-Петербургском Институте Фармации разработана технология синтеза убихинола. Процесс восстановления убихинона протекает в растворителе в присутствии восстановителя и катализатора. В ходе процесса были выявлены следующие критические параметры: температура, количество восстановителя, подбор катализатора, количество катализатора, продолжительность процесса, присутствие окислителей, отмывка от вспомогательных реагентов и соблюдение условий хранения. На стабильность данной

субстанции оказывают влияние следующие факторы – свет (хранится только в темном месте), температура (не выше 5 °С), воздух (окисление кислородом воздуха), нерастворимость в воде. Данные факторы затрудняют создание лекарственной формы с убихинолом.

Для качественного определения и стандартизации получаемой субстанции восстановленного коэнзима Q10 нами были разработаны методы ИК и УФ спектроскопии [2].

Технология получения липосомального раствора с убихинолом состоит из следующих стадий: приготовление фосфатного буфера, приготовление раствора криопротектора, приготовление раствора убихинола, введение раствора убихинола в раствор криопротектора, получение липосомального буферного раствора с убихинолом [3]. В ходе технологического процесса были выявлены следующие критические параметры: температура, подбор липоидов, подбор криопротектора, количество криопротектора, количество реагентов, pH растворителя, метод и условия измельчения липосомальной дисперсии, продолжительность процесса, классификация липосом и соблюдение условий хранения. Для измельчения липосом использовали метод УЗ обработки. Получение липосом заданного размера производили с использованием шприц-фильтров с размером пор 0,45 и 0, 22 мкм. Разработанный состав липосомальной формы с восстановленным коэнзимом Q10 позволяет получить стабильные буферные растворы в течение 11-12 месяцев, при хранении в стеклянных пенициллиновых флаконах, упакованных в алюминиевую фольгу и запечатанных в токе азота. Высушенные липосомы получали лиофильной сушкой предварительно замороженной пробы буферного раствора липосом.

На качество получаемых высушенных липосом прямое значение оказывает вид криопротектора и его процентное содержание. Для определения оптимального криопротектора были рассмотрены следующие соединения: маннитол (шестиатомный углеводородный спирт), лактоза и трегалоза (дисахариды). Наиболее эффективными оказались лактоза и трегалоза, что подтверждается скоростью растворения сухих липосом в воде и фильтрующей способностью полученных липосомальных растворов (получение липосом заданного размера). Снимки с электронного микроскопа показали наличие кристаллизованного криопротектора в водном липосомальном растворе и отсутствие больших липосом при данном разрешении, что позволяет говорить о наличии липосом малого размера, подтверждаемого процессом фильтрования с определенным размером пор (рис. 2 и 3).

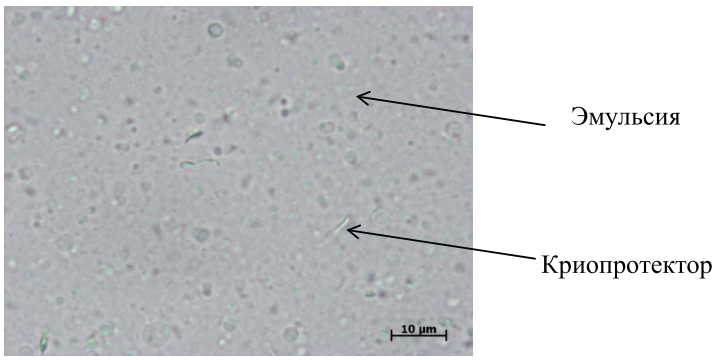



**Рис. 2** Липосомальный раствор убихинола с криопротектором – лактоза

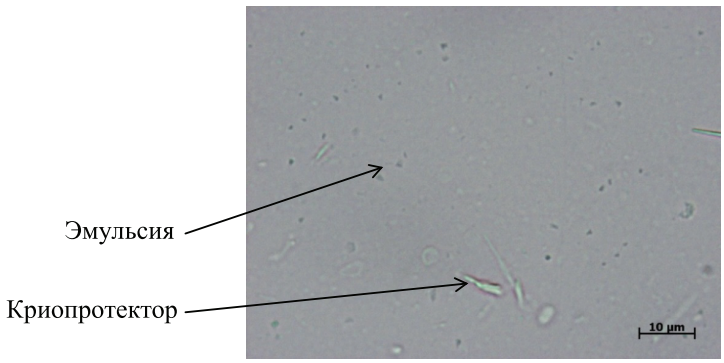



**Рис. 3.** Липосомальный раствор убихинола с криопротектором – трегалоза

**Вывод**

Полученные водные липосомальные растворы восстановленного коэнзима Q10 соответствуют заданным параметрам (размер получаемых липосом), имеют оптимальный состав по технологическим характеристикам и являются стабильными в течении 11-12 месяцев.

Данная лекарственная форма при изменении некоторых параметром технологического режима может рассматриваться как лекарственная форма для парентерального применения.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Терещенко, М.С. Целесообразность создания жидкой липосомальной лекарственной формы восстановленного коэнзима Q10// Сборник материалов VII Всероссийской научной конференции студентов и спирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 24-25 апреля 2017 г. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2017. – 1014 с. С-446.

2. Гаврилова, О.Д. Исследование коэнзима Q10 методом инфракрасной спектроскопии с Фурье-преобразованием / О.Д. Гаврилова, М.С. Соболева // Сборник материалов V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 8-9 ноября 2017 г. – СПБ.: Изд-во СПХФА, 2017. – С. 131.

3. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. Быковского С.Н., проф., д.х.н. Василенко И.А., проф., д.фарм.н. Деминой Н.Б., к.фарм.н. Шохина И.Е., к.х.н. Новожилова О.В., Мешовского А.П., Спицкого О.Р. – Изд-во Перо, 2015. – 472 с.

**SUMMARY**

***DEVELOPMENT OF LIQUID LIPOSOMAL MEDICINAL FORM OF RESTORED Q10 QENZYME***

**Soboleva M.S., 2nd year master student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., Peterburg, 197376, Russian Federation**

In this scientific work, experiments were conducted to obtain a liquid liposomal dosage form with a reduced form of coenzyme Q10 – ubiquinol.

***Key words:*** ubiquinol, liposomes, IR spectroscopy, electron microscopy.

**REFERENCES**

1. Tereshchenko, M.S. Feasibility of creating a liquid liposomal dosage form of reduced coenzyme Q10 // Proceedings of the VII All-Russian Scientific Conference of Students and Spirants with International Participation “Young Pharmacy is the Potential of the Future”, St. Petersburg, April 24-25, 2017 – St. Petersburg: SPFA Publishing House , 2017. – 1014 p. C. 446.

2. Gavrilova, O.D. Study of Coenzyme Q10 by Infrared Spectroscopy with Fourier Transformation / O.D. Gavrilova, M.S. Soboleva // Collected materials of the V All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation “Innovations in the Health of the Nation”, St. Petersburg, November 8-9, 2017 – SPb .: SPFA Publishing House, 2017. – P. 131.

3. Pharmaceutical development: the concept and practical recommendations. Scientific and practical guide for the pharmaceutical industry / Ed. Bykovsky S.N., prof., Doctor of chemical sciences. Vasilenko I.A., Prof., Doctor of Pharm. Demina N.B., Ph.D. Shokhin I.E., Ph.D. Novozhilova O.V., Meshovsky A.P., Spitskogo O.R. – Perot Publishing House, 2015. – 472 p.

# ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНОГО ДИЭТИЛАМИНОЭТАНОЛА

**Терентьева О.А., асп. 2 года обучения, Коцур Ю.М., магистр. 2 года обучения**
Руководитель: **Флисюк Е.В.,** докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail***: lavenlaven@mail.ru

Были изучены физико-химические и технологические свойства фармацевтической субстанции на основе производного диэтиламиноэтанола.

***Ключевые слова:*** *нейропротектор, диэтиламиноэтанол, технологические свойства, физико-химические свойства.*

По данным Всемирной организации здравоохранения за последнее десятилетие в мире значительно увеличилось количество случаев диагностирования у пациентов таких симптомов, как быстрая утомляемость, снижение работоспособности, перепады настроения, бессонница, характеризующих астенический синдром. Данное заболевание может быть последствием нарушения церебрального кровообращения, черепно-мозговых травм, стрессов, нейроинфекций, избыточного информационного потока. Создание новых ноотропных и нейропротекторных лекарственных препаратов для восстановительной неврологии является одной из ключевых проблем современной медицины в Российской Федерации и в мире.

На кафедре органической химии СПХФУ было синтезировано новое соединение на основе солей органических кислот с диэтиламиноэтанолом (ДЭАЭ), обладающее нейропротекторным, антигипоксическим, антиоксидантным и адаптогенным свойствами [1].

В ходе исследования были изучены: технологические (фракционный состав, насыпная плотность, сыпучесть, угол естественного откоса) и физико-химические (растворимость, влагопоглощающая способность, температура плавления) свойства субстанции на основе ДЭАЭ.

Субстанция производного ДЭАЭ представляет собой белый аморфный порошок без запаха и видимых включений. Температура плавления субстанции составляет 97°С.

Размер и форма частиц определялась микроскопией субстанции сканирующим электронным микроскопом JEOL JSM-64902V при 15 кВ с детектором SEI в высоком вакууме. Частицы субстанции имеют неопределенную форму и различные размеры, не имеют четкой огранки, что свойственно для аморфных веществ (рис. 1).

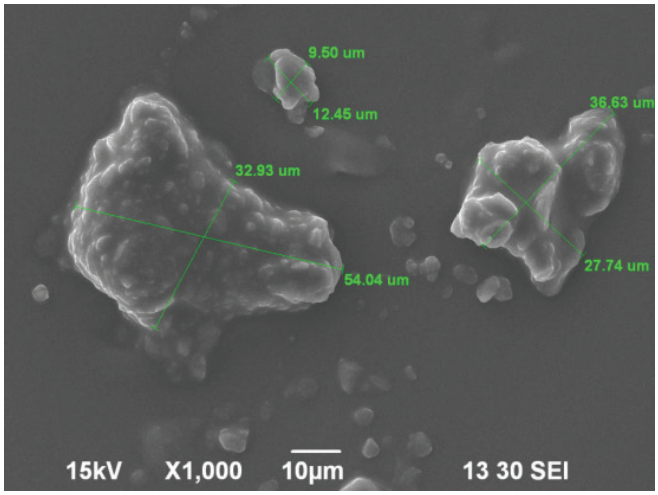



**Рис. 1.** Микроскопия субстанции на основе органических солей с ДЭАЭ

Определение растворимости проводилось в соответствии с ОФС «Растворимость» ГФ XIII [2]. Порошок очень легко растворим в воде, легко растворим в 96% этиловом спирте, диметилформамиде, диметил-

сульфоксиде, растворим в ацетоне, практически нерастворим в эфире петролейном, нормальном гексене, бутилацетате.

Субстанция производного ДЭАЭ обладает высокой способностью сорбировать влагу из окружающей среды при том, связываясь с ней, растворяться и переходить в жидкое агрегатное состояние [3]. Данная особенность является критичной при отработке технологии таблетирования и подборе вспомогательных веществ, поэтому нуждается в изучении.

Гигроскопичность субстанции изучалась в соответствии с требованиями Европейской фармакопеи 9-ого издания [4]. Субстанция производного ДЭАЭ показала увеличение массы на 52,570±0,996% и характеризуется как расплывающаяся.

Для определения насыпной плотности субстанции был использован тестер насыпной плотности Erweka SVM 221. Определение сыпучести было произведено при помощи тестера сыпучести Erweka GTD-63150. Диаметр воронки 10 мм.

Насыпная плотность субстанции до уплотнения составляет 0,492 г/мл, после уплотнения – 0,632 г/мл. Коэффициент прессуемости субстанции 0,22. Угол естественного откоса 42±2°. Остаточная влажность субстанции – 4,2±2%. Порошкообразная субстанция с ДЭАЭ не обладает сыпучестью и «зависает» в воронке. Определение сыпучести возможно только при использовании мешалки.

Для определения фракционного состава использовали набор сит, определение проведено в соответствии с ГФ XIII. Брали набор сит (3,15; 2,5; 2,0;1,4;1,0; 0,71; 0,5; 0,355 мм) и определяли массу каждого сита с точностью до 0,1 г на весах лабораторных Sartorius LA 16001S. Точную навеску субстанции помещали на верхнее сито и закрывали крышкой. Набор сит устанавливали на электромагнитный ситовой шейкер CISA RP 200N. Проводили просеивание в течение 5 мин.

Результаты изучения фракционного состава можно представить в виде таблицы.

**Таблица**

**ИЗУЧЕНИЕ ФРАКЦИОННОГО СОСТАВА СУБСТАНЦИИ НА ОСНОВЕ ДЭАЭ**

| Интервал размеров частиц, мм | Массовая доля, % |
|---|---|
| > 2 | 15,26 |
| 2>x>1 | 12,85 |
| 1>x>0,5 | 66,67 |
| 0,5>x | 5,22 |

## Выводы

Для обоснования разработки состава и технологии получения таблеток из производного ДЭАЭ были изучены физико-химические и технологические свойства субстанции согласно Государственной Фармакопее XIII издания.

Исследование показало, что субстанция обладает неудовлетворительными технологическими свойствами, следовательно, необходимо обратить особое внимание при разработке таблеток правильному подбору вспомогательных веществ, которые позволили бы нивелировать гигроскопичность субстанции, а также улучшить ее сыпучесть.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Оковитый С.В. Применение сукцинатов в спорте / С.В. Оковитый, С.В. Радько // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – №6, Т.92. – 2015. – С. 59-65.

2. Государственная Фармакопея РФ XIII издания, Т. 1 – М.: ФЭМБ, 2015.

3. Терентьева О.А. Изучение влагосорбционной способности фармацевтической субстанции на основе солей органических кислот с диэтиламиноэтанолом / О.А. Терентьева // Сборник материалов VII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 24-25 апреля 2017 г. – СПб.: Изд-во СПХФА. – 2017. – С. 598-601.

4. European Pharmacopoeia. – 9th edition. – Strabourg: Council of Europe, 2016.

**SUMMARY**

***PHESICOCHEMICAL AND TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF DERIVATIVE OF DIETHYLAMINOETHANOL***

**Kotsur U.M., 2th year undergraduate student,**
**Terenteva O.A., 2th year post-graduate student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Physicochemical and technological properties of the derivative of diethylaminoethanol are studied.

***Key words:*** neuroprotector, diethylaminoethanol, technological properties, physicochemical properties.

**REFERENCES**

1. Okovity S.V. The application of succine in sport. Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy. 2015; № 6, T.92: 59-65.

2. State Pharmacopoeia of the XIII edition, Vol. 1, Moscow: FEML, 2015.

3. Terenteva O.A. Research of the hygroscopic properties of a pharmaceutical substance based on organic acids salts of diethylaminoethanol. The Collection of materials VII of the All-Russian scientific conference of students and graduate students with the international participation «Young pharmacy – future potential». 2017: 598-601.

4. European Pharmacopoeia. – 9th edition. – Strabourg: Council of Europe, 2016.

## ПРИМЕНЕНИЕ ЭКСТРУЗИИ РАСПЛАВА В ФАРМАЦИИ

**Терентьева О.А., асп. 2 года обучения, Лаврикова Е.Д., магистр.1 года обучения**
Руководитель: **Флисюк Е.В.,** докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** katerinalavrikova@gmail.com

Рассмотрено применение метода экструзии горячего расплава в фармацевтической промышленности, оборудование и вспомогательные вещества, необходимые для осуществления данного процесса.

***Ключевые слова:*** *экструзия, экструзия горячего расплава, экструдер, экструдат, вспомогательные вещества.*

В течение последнего десятилетия стремительно растет интерес к применению экструзии горячего расплава (ЭГР) в фармацевтической промышленности. Наиболее ранним применением экструзии горячего расплава является использование данного метода при производстве пластмасс. Точность при создании трехмерных объектов и минимизация производственных отходов стали приоритетными для использования ЭГР при разработке лекарственных средств и систем доставки лекарств.

ЭГР представляет собой процесс продавливания материала при повышенной температуре с помощью вращающегося шнека через формующее отверстие с целью получения продукта однородной формы. Данный метод имеет множество преимуществ перед другими методами фармацевтической обработки: увеличение биодоступности плохо растворимых в воде лекарственных веществ (ЛВ); маскировка вкуса некоторых ЛВ, что особо важно в педиатрической практике; создание лекарственных средств с модифицированным высвобождением.

Расплавленные полимеры во время процесса экструзии могут функционировать как термические связующие или выступать в качестве лекарственных депо и/или ингибиторов высвобождения ЛВ при охлаждении и затвердевании. Отсутствие растворителей уменьшает количество этапов технологического процесса получения готовой лекарственной формы, исключает длительные этапы сушки, уменьшает стоимость процесса. Интенсивное перемешивание, производимое вращающимся шнеком, вызывают дезагрегацию взвешенных частиц в расплавленном полимере, что приводит к более равномерному диспергированию [1].

Однако применение ЭГР для создания новых лекарственных средств ограничивается использованием полимеров, разрешенных для фармацевтического и медицинского применения, которые должны подвергаться обработке при относительно низких температурах из-за термолабильности многих ЛВ. Все компоненты должны быть термически стабильны при температуре обработки в течение всего процесса нагрева.

ЭГР осуществляется в одно- и двухшнековых экструдерах. В отличие от экструдеров, используемых при производстве немедицинских изделий, экструдер для фармацевтической промышленности должен соответствовать ряду дополнительных требований. Материал экструдера должен быть химически индифферентным полимеру-носителю и ЛВ, не должен адсорбировать лекарственное вещество на своей поверхности, не должен оказывать вредных воздействий на готовый продукт в процессе обработки [2].

Лекарственные препараты, полученные методом ЭГР, представляют собой сложные смеси активных фармацевтических ингредиентов и вспомогательных веществ. Вспомогательные вещества можно классифицировать по их функциональным особенностям на носители, модификаторы высвобождения, наполнители, антиоксиданты и др. Выбор и применение вспомогательных веществ при разработке лекарственного препарата играет ключевую роль, влияющую на качество и стабильность готовой продукции. Включение пластификаторов может снизить температуры плавления полимера-носителя, что значительно упростит процесс ЭГР и увеличит спектр возможных к использованию фармацевтических субстанций. Скорость и тип высвобождения ЛВ из полученных систем можно контролировать путем введения модификаторов высвобождения. Скорость растворения активного соединения может быть увеличена или уменьшена в зависимости от свойств агента, изменяющего скорость. Для систем, которые проявляют окислительную или свободную радикальную деградацию во время обработки или хранения, необходимо добавление антиоксидантов, акцепторов кислоты и/или поглотителей света.

## Выводы

Таким образом, метод экструзии горячего расплава представляет собой перспективный способ получения лекарственных веществ и в настоящее время широко распространен в фармацевтической промышленности. Большое количество новых синтезированных фармацевтических субстанций имеют плохую биодоступность из-за низкой растворимости в воде. ЭГР является методом, применяемым для увеличения растворимости и соответственно биологической доступности таких веществ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Michael M. Crowley et al. Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion: Part I. Drug Development and Industrial Pharmacy. 2005; 33;9: 909-926.

2. Michael A. Repka et al. Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion: Part II. Drug Development and Industrial Pharmacy. 2007: 33;10: 1043-1057.

## SUMMARY

### *PHARMACEUTICAL APPLICATIONS OF HOT-MELT EXTRUSION*

**Lavrikova E. D., 1st year master's student**
**Terenteva O.A., 2th year post-graduate student**
**St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The method of hot-melt extrusion in the pharmaceutical industry, the equipment and functional excipients were considered.

***Key words:*** hot-melt extrusion, single-screw extruder, twin-screw extruder, matrix carriers, release modifying agents, excipients.

## REFERENCES

1. Michael M. Crowley et al. Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion: Part I. Drug Development and Industrial Pharmacy. 2005; 33; 9: 909-926.

2. Michael A. Repka et al. Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion: Part II. Drug Development and Industrial Pharmacy. 2007: 33;10: 1043-1057.

# ВЛИЯНИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ НА СТАБИЛЬНОСТЬ ТАБЛЕТОК С ДИЭТИЛАМИНОЭТАНОЛОМ

**Терентьева О.А., асп. 2 года обучения, Шилова Т.С., магистрант 2 года обучения**
Руководитель: **Флисюк Е.В.,** докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** guseva.tatyana@pharminnotech.com

Рассмотрено влияние вспомогательных веществ различных функциональных групп на стабильность таблеток с диэтиламиноэтанолом. Исследование было проведено с применением матрицы многофакторного планирования эксперимента.

***Ключевые слова:*** *вспомогательные вещества, таблетки, диэтиламиноэтанол, многофакторное планирование эксперимента.*

В настоящее время на рынке фармацевтической отрасли существует не только огромное множество и разнообразие лекарственных препаратов, но и большой ассортимент современных вспомогательных веществ (ВВ). Качество лекарственных препаратов, кинетика высвобождения, фармакологическая активность напрямую зависят от состава и количества входящих в него ВВ. Производители удовлетворяют требованиям к качеству и ассортименту ВВ, предъявляемые современными фармацевтическими предприятиями, предлагая более технологичную и удовлетворяющую многим показателям продукцию.

В ходе исследовательской работы осуществлялся подбор ВВ для нивелирования сильных гигроскопичных свойств фармацевтической субстанции, а также для получения таблеток с диэтиламиноэтанолом (ДЭАЭ), удовлетворяющим требованиям Государственной фармакопеи по показателям качества, предъявляемым к твердым лекарственным формам. ВВ для гигроскопичных субстанций должны обладать малой гигроскопичностью, высокой прессуемостью, устойчивостью при хранении, образовывать прочные таблетки, обладающие быстрой распадаемостью, растворимостью и низкой истираемостью [1].

## Экспериментальная часть

В процессе подготовки к эксперименту был подробно изучен рынок современных ВВ и подобраны наиболее подходящие, способные наилучшим образом скорректировать неудовлетворительные свойства субстанции производного ДЭАЭ, такие как плохая сыпучесть и высокая влагосорбционная способность [2]. Таблетки получали путем прямого прессования с матрицей 9 мм и давлением 4,5-5,5 кН.

С целью уменьшения ошибки эксперимента и выбора научно-обоснованного состава будущего лекарственного препарата был использован трехфакторный дробный план на основе латинского квадрата 4x4 [3].

В качестве факторов, влияющих на качество таблеток, были выбраны следующие: A – вид наполнителя, от которого зависит внешний вид таблеток; B – вид скользящего вещества, определяющего сыпучесть гранул, выталкивание таблетки из матрицы в процессе прессования; C – вид связующего вещества, обеспечивающего прочность таблетки, представленные в таблице 1.

**Таблица 1**

**ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕМЕННЫХ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА КАЧЕСТВЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ТАБЛЕТОК С ДЭАЭ**

| Уровни | Факторы | | |
|---|---|---|---|
| | A | B | C |
| 1 | Super tab® 24N | Кальция стеарат | Поливинилпирролидон |
| 2 | МКЦ-112 | Магния стеарат | Kollidon® 25 |
| 3 | Кальция гидрофосфат дигидрат | Аэросил | Kollidon® VA 64 |
| 4 | Pearlitol® | Тальк | Super Starch® 200 |

Критериями оптимизации были выбраны: $Y_1$ – прочность на раздавливание, Н; $Y_2$ – время распадаемости таблеток (с); $Y_3$ – истираемость таблеток (%); $Y_4$ – количество поглощенной влаги таблетками (%).

Исследование прочности на раздавливание проводилось на тестере твердости таблеток Erweka TBH 125 TDP, времени распадаемости – на тестере распадаемости таблеток Erweka ZT 221, истараемости – на тестере истираемости таблеток Erweka TAB 220, гигроскопичности – в климатической камере Memmert HPP 110.

Для проверки значимости определенных факторов было проведено 16 опытов по плану эксперимента в условиях, предусмотренных матрицей планирования.

Матрица планирования эксперимента и результаты исследований по оптимизации показателей качества таблеток с производным ДЭАЭ представлены в таблице 2.

**Таблица 2**

**МАТРИЦА ПЛАНИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА И РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ КАЧЕСТВЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТАБЛЕТОК С ДЭАЭ**

| № опыта | Факторы | | | $Y_1$, Н | $Y_2$, с | $Y_3$, % | $Y_4$, % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | A | B | C | | | | |
| 1 | $a_1$ | $b_1$ | $c_1$ | 175,7 | 479 | 0,03 | 16,56 |
| 2 | $a_2$ | $b_1$ | $c_2$ | 290,0 | 900 | 0,06 | 14,86 |
| 3 | $a_3$ | $b_1$ | $c_3$ | 177,6 | 900 | 0,04 | 11,74 |
| 4 | $a_4$ | $b_1$ | $c_4$ | 108,7 | 414 | 0,01 | 13,08 |
| 5 | $a_1$ | $b_2$ | $c_4$ | 76,3 | 559 | 0,05 | 12,98 |
| 6 | $a_2$ | $b_2$ | $c_3$ | 237,4 | 900 | 0,02 | 14,14 |
| 7 | $a_3$ | $b_2$ | $c_1$ | 122,4 | 900 | 0,06 | 11,52 |
| 8 | $a_4$ | $b_2$ | $c_2$ | 187,4 | 546 | 0,04 | 12,40 |
| 9 | $a_1$ | $b_3$ | $c_2$ | 139,6 | 688 | 0,05 | 14,92 |
| 10 | $a_2$ | $b_3$ | $c_1$ | 227,4 | 900 | 0,06 | 14,98 |
| 11 | $a_3$ | $b_3$ | $c_4$ | 38,5 | 354 | 0,17 | 12,34 |
| 12 | $a_4$ | $b_3$ | $c_3$ | 144,9 | 742 | 0,02 | 13,08 |
| 13 | $a_1$ | $b_4$ | $c_3$ | 170,1 | 818 | 0,02 | 13,68 |
| 14 | $a_2$ | $b_4$ | $c_4$ | 84,7 | 900 | 0,18 | 12,54 |
| 15 | $a_3$ | $b_4$ | $c_2$ | 106,6 | 900 | 0,09 | 12,12 |
| 16 | $a_4$ | $b_4$ | $c_1$ | 185,0 | 695 | 0,01 | 12,68 |

**Выводы**

Все таблетки прошли тест на истираемость. Образцы 1, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 13, 16 соответствуют ГФ XIII по показателю качества «Распадаемость» [4]. Оптимальной твердостью, не уменьшающей скорость растворения, обладают образцы 4, 5. При изучении влагопоглощения образцы 3, 7, 15, содержащие кальция гидрофосфата дигидрат, покрылись каплями растворенного действующего вещества. Образцы, содержащие в составе прежелатинизированный крахмал, имели нормальный внешний вид без капель, вкраплений, растрескиваний.

По полученным данным можно сделать вывод, что добавление прежелатинизированного крахмала в качестве влагорегулятора позволяет корректировать внешний вид таблеток с ДЭАЭ, получая таблетки, удовлетворяющие требованиям ГФ XIII.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Холтоев, Ф.Т. Выбор состава и разработка технологии таблеток сухого экстракта стевии / Ф.Т. Холтоев, Н.С. Файзуллаева, М.У. Усуббаев, Х.М. Хакимов // Химико-фармацевтический журнал. – 2003. – Т. 37, № 6. – С. 42-45.

2. Терентьева О.А. Обзор современных вспомогательных веществ-наполнителей, применяемых при разработке таблеток методом прямого прессования / О.А. Терентьева, Т.С. Гусева // Сборник материалов VII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 24-25 апреля 2017 г. – СПб.: Изд-во СПХФА. – 2017. – С. 595-598.

3. Шилова Т.С. О многофакторном планировании эксперимента при разработке состава лекарственных средств / Т.С. Шилова, О.А. Терентьева, Е.В. Флисюк // Сборник материалов V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 8-9 ноября 2017 г. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2017. – С. 468-471.

4. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 2 – М.: ФЭМБ, 2015.

**SUMMARY**

***THE INFLUENCE OF EXCIPIENTS ON THE STABILITY OF THE TABLETS OF DIETHYLAMINOETHANOL***

**Terenteva O.A., 2st year post-graduated student,**
**Shilova T.S., 2st year student of magistracy**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The influence of different types of excipients on the stability of tablets with diethylaminoethanol is considered. The study was conducted using the matrix of multi-factor planning of the experiment.

***Key words:*** substances, stability of tablets, diethylaminoethanol, multi-factor planning of the experiment.

**REFERENCES**

1. Holtoev, F.T. et al. Selection of formulation and development of technology for dry extracts of stevia. Chemical-pharmaceutical Journal. 2003; 37, № 6: 42-45.

2. Terenteva, O.A., Guseva, T.S. Modern excipients-fillers used in the direct compression tablets: a review. Collection of materials of the VII All-Russian scientific conference of students and graduate students with international participation «Young pharmacy is the potential of the future». 2017: 595-598.

3. Shilova, T.S. et al. About the multi-factorial planning of the experiment in the development of the composition of drugs. Collection of materials of the V All-Russian scientific-practical conference with international participation «Innovations in the health of the nation». 2017: 468-471.

4. State Pharmacopoeia of the XIII edition, V. 2 – M.: FEML, 2015.

## ПЛЕНОЧНЫЕ ПОКРЫТИЯ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ ВОДНОЙ ДИСПЕРСИИ ПРИТИВЫХ ДИЕН – АКРИЛОВЫХ СОПОЛИМЕРОВ

**Терехин Д.С., магистр. 2 года обучения; Крюкова А.С., студ. 4 курса;**
**Молчанова К.В., ученица 10 «Ф» класса; Ершов А.А., ученик 10 «Ф» класса МОУ Лицей №86**
Руководитель: **Коротнева И.С.,** канд. хим. наук, доц.
Ярославский государственный технический университет
150023, Россия, г. Ярославль, Московский проспект, 88

***E-mail*:** Terekhindm@yandex.ru

Разработано покрытие на основе синтезированных латексов привитых– диен-акриловых сополимеров для создания пленочных оболочек таблеток.

***Ключевые слова:*** *диен-акриловый сополимер, пленкообразователь, водные дисперсии.*

В настоящее время актуальной задачей является разработка новых эффективных вспомогательных компонентов для получения твердых лекарственных форм, обеспечивающих пролонгированность действия и адресную доставку лекарственного вещества в требуемый отдел желудочно-кишечного тракта.

**Экспериментальная часть**

В настоящей работе проводились исследования по синтезу сополимеров различного строения на основе диенов и акриловых мономеров с варьированием соотношения компонентов в исходной шихте. Звенья карбоксилсодержащего акрилового мономера придают высокую адгезию и способность покрытию растворяться в кишечнике при pH выше 7,5. Установлено, что латексы сополимеров, синтезированные при одновременной загрузке сразу всех мономеров в исходную шихту, могут быть применены в качестве пленкообразователей только в присутствии пластификаторов (глицерина, ланолина или силиконового масла), что связано с повышенной хрупкостью образуемых покрытий. При получении латексов сополимеров методом затравочной эмульсионной полимеризации удалось синтезировать продукт, обладающий хорошими пленкообразующими свойствами. В качестве «латекса-затравки» в работе получена водная дисперсия гомополимера на основе диенового мономера. На второй стадии к частицам затравочного латекса прививались акриловые мономеры, используя процесс радикального инициирования гидропероксидами. Для подавления зарождения новых полимерных частиц синтез проводился в условиях недостатка эмульгатора, что контролировалось определением степени адсорбционной насыщенности частиц затравочного латекса. Установлено, что адсорбционная насыщенность частиц затравочного латекса не должна превышать 80%, это обеспечивает отсутствие в системе свободного эмульгатора и соответственно практически отсутствие его мицелл в водной фазе, в результате увеличивается выход привитого полимера и соответственно снижается вероятность образования гомополимеров [1].

Поскольку конверсия мономеров мало влияет на свойства полученных латексов, то синтез проводился до её максимального значения.

Синтезированный латекс привитого диен-акрилового сополимера, разбавленный до концентрации 5% масс., наносился на двояковыпуклые круглые таблетки плацебо, полученные прессованием гранулята следующего состава: микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, аэросил, крахмал кукурузный, тальк, магния стеарат, колидон VA64, на установке барабанного типа через форсунку. Для лучшего визуального контроля качества покрытия в состав пленкообразователя вводился краситель тропеолин 00. Установлены технологические режимы процесса нанесения пленкообразующего состава на таблетки-ядра, представленные в таблице 1.

**Таблица 1**

**РЕЖИМНЫЕ ПАРАМЕТРЫ НАНЕСЕНИЯ ПЛЕНКООБРАЗОВАТЕЛЯ**

| Режимный параметр | Фактическое значение |
|---|---|
| Скорость двигателя входного воздуха, об/мин | 700 |
| Скорость двигателя выхлопного воздуха, об/мин | 1700 |
| Скорость вращения барабана, об/мин | 22 |
| Давление воздуха распыления, бар | 1,7 |
| Давление атомизирующего воздуха, бар | 1,7 |
| Скорость подачи дисперсии пленкообразователя, $см^3$/мин | 5 |

Водная дисперсия синтезированного сополимера обладает высокой устойчивостью к механическим воздействиям и при осуществлении процесса нанесения пленкообразователя через форсунку затруднений не наблюдалось.

Одним из методов оценки механической прочности таблеток является определение их прочности на истирание. Эта характеристика таблеток играет важную роль в процессе высвобождения, при насыпке таблеток в контейнеры, определении условий их транспортировки, упаковки и хранения. В работе показано, что прочность к истиранию таблеток покрытых полученным составом на порядок выше по сравнению с

таблетками-ядрами. Внешний вид таблеток оценивался визуально. Поверхность покрытых таблеток гладкая глянцевая, без сколов.

**Вывод**

Таким образом, в работе установлена возможность применения разработанного пленкообразователя на основе карбоксилсодержащего акрилового сополимера для создания высокоадгезионных покрытий, обеспечивающих ровную глянцевую поверхность, увеличивающих механическую прочность таблеток.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Булле Х. Кинетика эмульсионной привитой сополимеризации стирола и акрило-нитрила в присутствии полибутадиенового латекса – затравки / Х. Булле, Я. Музик; пер. с нем. // Faserforshung und Textiltechnik, 1977. – V. 28. – № 5. – P. 199-207.

**SUMMARY**

***TABLET COATINGS BASED ON WATER DISPERSION OF GRAFTED DIENE – ACRYLIC COPOLYMERS***

**Terekhin D.S., 2nd year master student**
**Yaroslavl state technical University**
**8, Moskovsky prospect, Yaroslavl, 150023, Russian Federation**

Developed coating based on synthetic latexes grafted diene acrylic copolymers to create a film of the shells of the tablets.

***Key words:*** diene-acrylic copolymer, film-forming agent, water dispersions.

**REFERENCES**

1. Bule X. the Kinetics of emulsion graft copolymerization of styrene and Acrylonitrile in the presence of polybutadiene latex – priming / H. Bulle, J. music; per.s nem. // Faserforschung und Textiltechnik, 1977. – V. 28 – № 5. – P. 199 – 207.

## ПРИМЕНЕНИЕ FMEA В АНАЛИЗЕ И ОЦЕНКЕ РИСКОВ СИСТЕМЫ HVAC

**Тимохина К.А., магистр. 1 года обучения**
Руководитель: **Сорокин В.В.**, канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** kseniya.timochina@pharminnotech.com

В данной статье произведен анализ и оценка рисков системы HVAC помещения промежуточного хранения готового продукта, определены причины и возможные последствия потери оптимальных условий хранения, а также предложен комплекс мероприятий для снижения риска возникновения подобных ситуаций.

***Ключевые слова:*** *критические параметры системы HVAC, анализ рисков, оценка рисков, FMEA*.

Система HVAC является одной из критичных систем на производстве лекарственных препаратов, так как именно она оказывает непосредственное влияние на способность фармацевтического предприятия выполнять свою задачу по обеспечению пациентов безопасным и эффективным продуктом [1]. К одной из первостепенных задач данной системы можно отнести обеспечение минимальной возможности загрязнения полупродукта на всех технологических стадиях и конечного готового продукта производства, т. е. минимализацию мест скопления частиц, подачу воздуха контролируемой чистоты, поддержание повышенного давления, определенной температуры и влажности. Именно поэтому выход одного из вышеперечисленных параметров за контрольные границы является риском для качества готового продукта.

**Экспериментальная часть**

Рассмотрим типовую ситуацию. В помещении промежуточного хранения готового продукта (далее ГП) один из критических параметров (температура, относительная влажность, перепад давления) вышел за контрольные границы. Необходимо определить причины и возможные последствия потери оптимальных условий хранения, а также предложить комплекс мероприятия для снижения риска возникновения подобных ситуаций. Анализ и оценку рисков данной ситуации проведем с применением FMEA (Failure Mode and Effects Analysis). Инструмент основан на оценке потенциальных характеристик дефектов по процессу, а также их возможных последствий на результаты процесса и/или свойства продукции. Метод находим оптимальным для решения поставленной задачи, так как его техника является систематической, детальной и эффективной (каждый вид отказа каждого отдельного компонента). Методика анализа подробно изложена в указаниях Дмитриева А.Я и Митрошкиной Т.А «Анализ видов, последствий и причин потенциальных несоответствий (FMEA)» (источник 2).

Согласно методике анализа, данные по исследованию были оценены и сведены в следующую таблицу 1.

**Таблица 1**

**РИСКИ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПРИ ПОДГОТОВКЕ И ПОСТУПЛЕНИИ ВОЗДУХА В ПОМЕЩЕНИИ ПРОМЕЖУТОЧНОГО ХРАНЕНИЯ ГОТОВОГО ПРОДУКТА**

| Элемент | Опасность | Возможное последствие | Значимость (S) | Вероятность появления (O) | Вероятность выявления (D) | Уровень риска (ПЧР) | Мероприятия по снижению риска |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1.Конструкция и установка HVAC | Наличие щелей, негерметичных соединений и уплотнений | Загрязнение воздуха чистого помещения, потеря класса чистоты; Увеличивается вероятность нарушения условий хранения ГП | 5 | 5 | 2 | 50 | 1. Включить в программу технического обслуживания проведение периодического технического осмотра всех элементов системы HVAC;<br>2. Включать в URS требование по целостности конструкции системы HVAC;<br>3. Проведение приемочных испытаний после монтажа (SAT) установки. |
| | Отключение электроэнергии | Выход критических параметров системы HVAC за контрольные границы условий хранения ГП | 5 | 2 | 3 | 30 | 1. Установить резервный электрогенератор;<br>2. Установить в помещении звуковую сигнализацию при выходе критических параметров за контрольные границы |
| | Выход из строя отдельного или нескольких элементов установки HVAC | Выход критических параметров за контрольные границы условий хранения ГП, загрязнение воздуха чистых помещений, потеря класса чистоты | 5 | 3 | 3 | 45 | 1. Установить в помещении звуковую сигнализацию при выходе критических параметров за контрольные границы;<br>2. Включить в программу технического обслуживания проведение периодического технического осмотра всех элементов системы HVAC; |

| Элемент | Опасность | Возможное последствие | Значимость (S) | Вероятность появления (O) | Вероятность выявления (D) | Уровень риска (ПЧР) | Мероприятия по снижению риска |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2. Информационно-измерительная система мониторинга чистых помещения | Нарушение работы регистрирующих устройств (КИП) | Выход критических параметров за контрольные границы; Нарушение условий хранения ГП | 5 | 2 | 3 | 30 | 1. Провести IQ/OQ/PQ информационно-управляющей системы; 2. Включить в программу ТО регулярную (6 мес.) калибровку датчиков; 3. Включить в инструкцию по обслуживанию требование проводить внеплановую калибровку после ремонта, в ходе которого выполнялся демонтаж или другие манипуляции с датчиками |
| | Нарушение работы обрабатывающих устройств | Регистрация недействительных данных Оказание беспричинных воздействий на контролируемые параметры с дальнейшим нарушением условий хранения ГП | 5 | 2 | 3 | 30 | 1. Провести IQ/OQ/PQ информационно-управляющей системы; 2. Включить в программу ТО регулярную (6 мес.) проверку системы мониторинга |
| | Несанкционированный доступ в программу управления | Нарушение функционала информационно-измерительной системы мониторинга, способного оказать воздействие на контролируемые параметры | 4 | 2 | 4 | 32 | 1. Разделение права доступа для работы с программой: администратор и пользователь; 2. Составить инструкцию по временному замещению администраторов |
| 3. Проектировочное решение | Неверное расположение КИП | Регистрация параметров, значения которых не отражают действительность | 4 | 2 | 2 | 16 | Разработать новую схему расположения контрольно-измерительных приборов |
| | Неверное расположение воздухораспределительных и воздухозаборных устройств | Усложняется процесс равномерного распределения температуры и относительной влажности воздуха по всему объёму помещения, повышает вероятность нарушения условий хранения ГП | 4 | 2 | 2 | 16 | 1. Разработать новую схему расположения воздухораспределительных и воздухозаборных устройств; 2. Уточнить необходимое количество воздухораспределительных и воздухозаборных устройств на объем чистого помещения |

| Элемент | Опасность | Возможное последствие | Значимость (S) | Вероятность появления (O) | Вероятность выявления (D) | Уровень риска (ПЧР) | Мероприятия по снижению риска |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4. Динамические факторы | Персонал | Загрязнение воздуха чистого помещения, нарушение движения потоков воздух и равномерного распределения параметров | 5 | 4 | 2 | 40 | 1.Сократить возможное количество одновременно присутствующего персонала;<br>2. Установить воздушный душ перед входом в чистое помещение; |
| | Открытые двери | Нарушение температурного режима и относительного перепада давления с последующим нарушением условий хранения ГП | 5 | 3 | 3 | 45 | 1.Установить шлюзы на вход и выход из чистого помещения;<br>2. Увеличить воздухообмен;<br>3. Минимизировать время установления параметров после открытия двери. |

## Выводы

По результатам анализа можно сказать, что наиболее критичными моментами являются выход из строя отдельного или нескольких элементов установки HVAC, негерметичность соединений системы, а также такие динамические факторы как персонал и открытые двери. Поэтому следующим необходимым мероприятием является разработка корректирующих и предупреждающих действий. К наиболее важным можно отнести включение в программу технического обслуживания проведение периодического технического осмотра всех элементов системы HVAC, установка в помещении звуковой сигнализации при выходе критических параметров за контрольные границы и создание шлюзов на вход и выход из чистого помещения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. ISPE Good Practice Guide. Heating, Ventilation, and Air Conditioning (HVAC) [Текст]. – ISPE (1818), 2009 – 288 с.

2. Дмитриев А.Я, Анализ видов, последствий и причин потенциальных несоответствий (FMEA) [Электронный ресурс] / Митрошкина Т.А – Режим доступа: http://www.new-quality.ru/lib/FMEA_new-quality.pdf – (Дата обращения: 17.02.2018).

## SUMMARY

### *APPLICATION OF FMEA IN ANALYSIS AND RISK ASSESSMENT OF HVAC SYSTEM*

**Timokhina K.A., 1st year master student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

This article analyzes and assesses the risks of the HVAC system for the intermediate storage of the finished product, identifies the causes and possible consequences of the loss of optimal storage conditions, and suggests a set of measures to reduce the risk of such situations.

***Key words:*** critical parameters of the HVAC system, risk analysis, risk assessment, FMEA.

**REFERENCES**

1. ISPE Good Practice Guide. Heating, Ventilation, and Air Conditioning (HVAC) [Текст]. – ISPE (1818), 2009 – 288 p.

2. Dmitriev A., Analysis of types, consequences and causes of potential discrepancies (FMEA) [Electronic resource] / Mitroshkina T. – Access mode: http://www.new-quality.ru/lib/FMEA_new-quality.pdf. – (Date of circulation: 17.02.2018)

## ПРОЕКТИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ HVAC ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ

**Тимохина К.А., магистр. 1 года обучения**

Руководитель: **Сорокин В.В.**, канд. фарм. наук, доц.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** kseniya.timochina@pharminnotech.com

В данной статье изложены основные задачи на этапе проектирования чистых помещений, приведен пример компоновочного решения участка производства парентеральных форм, а также обозначены основные аспекты и некоторые особенности проектирования системы HVAC.

***Ключевые слова:*** *чистые помещения, проектирование системы чистых помещений, проектирование системы HVAC.*

На этапе проектирования системы чистых помещений перед командой разработчиков стоят некоторые задачи, реализация которых обеспечит верную разработку инженерных систем и в конечном итоге выпуск продукта надлежащего качества. К вышеупомянутым задачам относят:

- изоляция от среды, находящейся за пределами блока чистых помещений;
- удаление загрязнений, источником которых является сам процесс производства, или уменьшение их уровня;
- удаление загрязнений, источником которых является работающий в чистой зоне персонал, или уменьшение их уровня;
- локализация вредного воздействия со стороны продукции;
- предотвращение перекрестного загрязнения препаратов;
- защита персонала;
- контроль и управление движением материалов на всех этапах производства за счет планировки и конфигурации помещений;
- контроль и управление движением персонала путем оптимизации планировки и соединения между собой отдельных помещений;
- обеспечение общей безопасности производства за счет контроля перемещения материалов и персонала в производственную зону и из нее;
- создание оптимально комфортных условий для персонала;
- обеспечение особых параметров технологической среды (например, низкой относительной влажности при фасовке порошков);
- размещение технологических установок и оборудования, обеспечивающее их безопасную и легкую эксплуатацию, а также доступность для технического обслуживания;
- эффективный мониторинг параметров среды в помещении [1].

Все вышеперечисленные аспекты очень важны, и проект системы чистых помещений должен обеспечивать их взаимодополняемость и эффективность. Примером реализации задач может послужить схема компоновочного решения участка производства парентеральных лекарственных форм, представленная на рисунке 1.

При создании такой системы чистых помещений особое внимание необходимо уделять системе подготовки воздуха, основная задача которой заключается в создании чистой окружающей среды для произ-

водства лекарственных препаратов, обеспечении защиты для критических технологических операций и предотвращения риска для качества продукции.

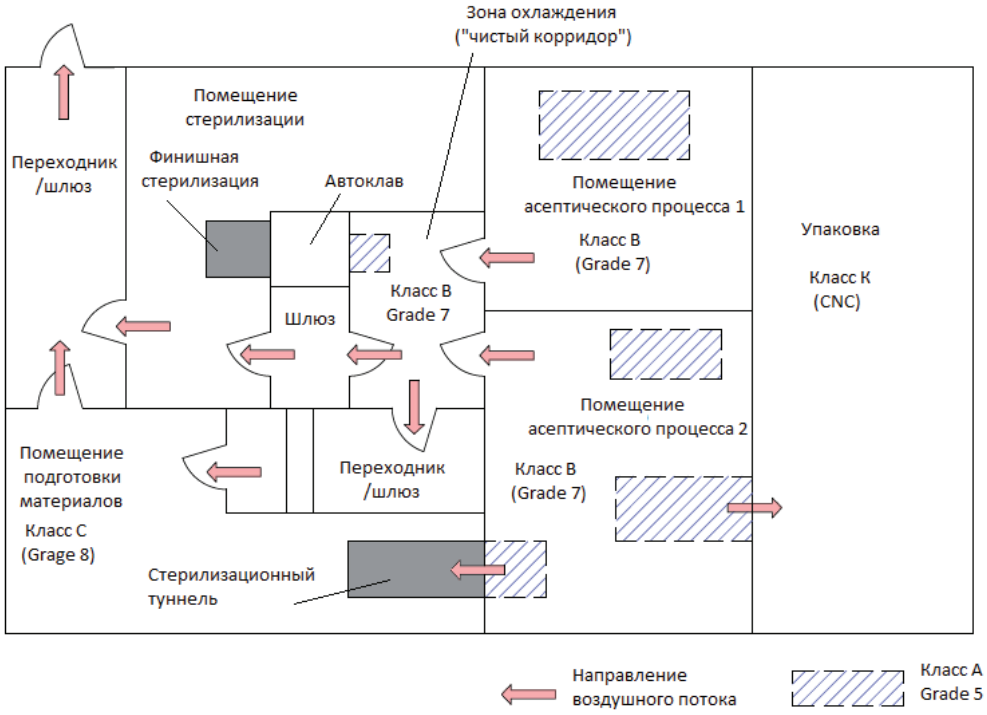



**Рис. 1.** Схема компоновочного решения участка производства парентеральных форм

Система HVAC (Heating Ventilation and Air Conditioning Systems) является одним из сложных моментов при проектировании всего процесса производства препаратов и требует особого внимания еще на этапе создания компоновочного решения производственных помещений.

Перед проектной группой стоит цель – создание такой системы, которая бы обеспечивала надлежащее качество продукта, отвечала требованиям надлежащих практик, а именно GMP (Good Manufacturing Practice) и GEP (Good Engineering Practice) и имела экономическую целесообразность (надежность, ремонтопригодность, устойчивость, гибкость и безопасность).

Кроме того, проект системы должен соответствовать местным строительными нормами и стандартами, которые применяются к проектированию установок и систем HVAC. Поэтому проектная группа должна учесть, как передовые решения для инженерных систем, так и текущие требования регулирующих органов, которые регулируют деятельность объекта. Это включает в себя требования GMP регионов, в которых будет продаваться произведенный продукт, а также требования, где находится производственный объект [2].

Не менее важно, что проектировщики системы должны учесть тот факт, как HVAC интегрируются с другими инженерными системами будущего объекта и зависит от них. Далее обозначим вопросы, которые оказывают влияние на рассчитываемые параметры и количество единиц оборудования для системы HVAC:

- персонал, оборудование и материальные потоки;
- открытое/закрытое производство;
- назначение каждого производственного помещения;
- архитектурный макет;
- отделка и герметичность конструкции помещения;
- расположение дверей;
- стратегия воздушного шлюза;
- стратегия расположения воздухораспределительных и воздухозаборных устройств;

• пространственные требования к оборудованию HVAC и воздуховоду;
• местоположения и места выброса воздуха [2].

Таким образом, проектирование системы HVAC, согласно всем вышеизложенным требованиям, позволит создать надежную систему, обеспечивающую надлежащее качество произведенной продукции, а также позволит сократить как первоначальные затраты, так и текущие эксплуатационные расходы предприятия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Проектирование чистых помещений. Под редакцией В. Уайта. Пер. с англ. – М.: изд. «Клинрум», 2004 г. – 360 с.
2. ISPE Good Practice Guide. Heating, Ventilation, and Air Conditioning (HVAC) [Текст]. – ISPE (1818), 2009 – 288 с.

## SUMMARY

### *DESIGNING HVAC SYSTEM PHARMACEUTICAL PRODUCTION*

**Timokhina K.A., 1st year master student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

This article outlines the main tasks at the stage of design of clean rooms, gives an example of a layout solution for the parenteral form, as well as the main aspects and some features of HVAC system design are outlined.

***Key words**:* clean rooms, design of the clean room system, design of HVAC system.

## REFERENCES

1. Designing clean rooms. Edited by W. White. Trans. with English. – Moscow: ed. “Klinrum”, 2004 – 360 p.
2. ISPE Good Practice Guide. Heating, Ventilation, and Air Conditioning (HVAC) [Text]. – ISPE (1818), 2009 – 288 p.

# СОВРЕМЕННЫЕ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА ПРОФИЛАКТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ КАТАРАКТЫ

**Тюжин М.Г., магистр. 1 года обучения; Алишева Л.М., магистр. 1 года обучения**
Руководитель: **Русак А.В.**, канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** max.tiuzhin@yandex.ru

В обзоре рассмотрены проблемы профилактики и лечения катаракты. Представлен ассортимент глазных лекарственных препаратов.

***Ключевые слова**: катаракта, хрусталик, глазные капли.*

Катаракта является основной устранимой причиной слепоты в мире. На сегодняшний день в лечении катаракты доминирует радикальный хирургический метод. Экстракция катаракты – наиболее часто выполняемая операция [1]. В то же время, лекарственные средства, сравнимые по эффективности с операцией, отсутствуют. Медикаментозное лечение проводят только на начальной стадии. Оно способно лишь незначительно замедлить процесс развития поверхностных помутнений хрусталика и неэффективно при ядерных и заднекапсулярных типах катаракты [2]. Результатом консервативного медикаментозного лечения катаракты является задержка развития помутнения катаракты, но не улучшение или «просветление» помутневшего хрусталика [3].

Основные направления профилактики и лечения катаракты заключаются в предупреждении пусковых механизмов катарактогенеза. Первый – это торможение метаболических и фотохимических процессов,

связанных с генерацией свободных радикалов. Второй сводится к повышению потенциала антирадикальной системы тканей глаза и организма в целом [4]. Большинство известных антикатарактальных препаратов воздействуют на хрусталик по принципу «заместительной терапии», как антиоксидантное средство. Лекарственных препаратов, действующих целенаправленно на репарацию хрусталика, нет.

Отсутствие объективных критериев эффективности терапии различных типов катаракты может объяснить противоречивые оценки почти каждого консервативного метода лечения и набора медикаментозной терапии. Многие офтальмологи, рекомендуя избранный ими способ лечения одним препаратом, зачастую сдержанно или отрицательно оценивают результаты применения других существующих препаратов. Однако, нередко выводы сделаны без учета различий этиопатогенетических факторов развития катаракты. Подбор одного универсального лекарственного препарата мог бы стать дифференцированным и патогенетически мотивированным в консервативном лечении различных типов катаракты [1].

По данным Государственного реестра лекарственных средств найден 21 лекарственный препарат, зарегистрированный в России и применяемый для профилактики и лечения катаракты. По анатомо-терапевтической-химической классификации (АТХ) все рассмотренные лекарственные препараты относятся к группе S01XA «Препараты для лечения заболеваний глаз другие» и представлены пятью фармакотерапевтическими группами: кератопротекторное средство, антиоксидантное средство, катаракты средство лечения, метаболическое средство, репарации тканей стимулятор. Ассортимент лекарственных препаратов данной направленности включает не более 12 торговых наименований.

Основной формой лекарственных препаратов, применение которых практикуется при катаракте, являются глазные капли. В дополнение медикаментозной терапии катаракты предложены Каталин®, выпускаемый в виде таблеток для приготовления глазных капель с растворителем, и Таурин, выпускаемый ОАО «Дальхимфарм» в виде раствора для внутриглазного введения в ампулах. В качестве первичной упаковки глазных капель используют флаконы, флаконы-капельницы, тюбик-капельницы и тубы.

Активными компонентами лекарственных препаратов для профилактики и лечения катаракты являются пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид (ПДТФ), таурин, пиреноксин, натрия азапентацена полисульфонат, комбинацию кальция хлорида дигидрата, магния хлорида гексагидрата, кислоты никотиновой и аденозинтрифосфата и комбинацию цитохрома С, аденозина и никотинамида. В таблице 1 представлены данные об активных компонентах лекарственных средств. Наибольшую часть составляют лекарственные средства на основе таурина (76,2 %).

**Таблица 1**

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КАТАРАКТЫ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ РОССИИ [5, 6, 7]**

| № п/п | Торговое наименование | Страна-производитель | Действующие вещества |
|---|---|---|---|
| 1 | Визомитин® | Россия | ПДТФ |
| 2 | ВИТА-ИОДУРОЛ® | Франция | кальция хлорида дигидрат, магния хлорида гексагидрат, никотиновая кислота, аденозин |
| 3 | Каталин® | Япония | пиреноксин |
| 4 | Квинакс® | Бельгия | натрия азапентацена полисульфонат |
| 5 | Офтан® Катахром | Финляндия | цитохром С, аденозин, никотинамид |
| 6 | Игрель | Россия | таурин |
| 7 | Офтофон® таурин | | |
| 8 | Таурин | | |
| 9 | Таурин-АКОС | | |
| 10 | Таурин – ДИА | | |
| 11 | Таурин-СОЛОфарм | | |
| 12 | Тауфон | | |

Из представленных в таблице лекарственных препаратов 17 выпускаются отечественными производителями. Это препараты, действующими веществами в которых являются таурин (сульфокислота), и пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид (ПДТФ).

**Выводы**

Не имеет существенного значения подбор одного универсального медикаментозного средства для профилактики и лечения катаракты.

Эффективность данных лекарственных средств может быть оценена только на начальных стадиях, и в большинстве случаев клиницистами не учитывается патогенетическая направленность процессов и завершенность стадии помутнения хрусталика, после которой применение лекарственных препаратов полностью неэффективно.

В настоящее время наиболее часто применяемой лекарственной формой для 90,5% противокатарактальных лекарственных препаратов являются глазные капли.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Мальцев, Э.В. Биологические особенности и заболевания хрусталика [Текст] / Э.В. Мальцев, К.П. Павлюченко. – Одесса: Астропринт, 2002. – С.5-7.

2. Алексеев, В.Н. Офтальмология [Текст]: учебник / В.Н. Алексеев [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 134-143.

3. Муранов, К.О., Островский, М.А. Молекулярная физиология и патология хрусталика [Текст] / К.О. Муранов, М.А. Островский. – М.: ТОРУС ПРЕСС, 2013. – 304 с.

4. Hockwin O., Koch H., Ohrloff Ch., Bours Y. Altern der Linse und Kataraktensehunh // Klin. Mbl. Augenhelik. – 1976. – Bd.69, H.2. – S. 165-181.

5. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] / Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/

6. Справочник Регистр лекарственных средств [Электронный ресурс] / Режим доступа: http: //www.rlsnet.ru/

7. Лекарственный справочник ГЭОТАР [Электронный ресурс] / Режим доступа: http://www.lsgeotar.ru/

**SUMMARY**

***MODERN OPHTALMIC MEDICAL PREPARATIONS USED IN PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF CATARACT***

**Tyuzhin M.G., 1st year master student,**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The review considered the problems of prophylaxis and treatment of cataract. The range of ophthalmic medical preparations is performed.

***Key words:*** cataract, eye lens, eye drops.

**REFERENCES**

1. Maltsev, E.V. Biological features and diseases of eye lens [Text] / E.V. Maltsev, K.P. Pavlyuchenko. – Odessa: Astoprint. – 2002. – P. 5-7.

2. Alekseyev, V.N. Ophtalmology [Text]: textbook / V.N. Alekseyev [et al.]. – M.: GEOTAR-Media. – 2016. – P. 134-143.

3. Muranov, K.O., Ostrovsky, M.A. Molecular physiology and pathology of the eye lens [Text] / K.O. Muranov, M.A. Ostrovsky. – M.: TORUS PRESS. – 2013. – 304 p.

4. Hockwin O., Koch H., Ohrloff Ch., Bours Y. Altern der Linse und Kataraktensehunh // Klin. Mbl. Augenhelik. – 1976. – Bd.69, H.2. – S. 165-181.

5. State register of medicines [Electronic resource] – Access mode: http://grls.rosminzdrav.ru/

6. Russian register of medicines [Electronic resource] / Access: https://www.rlsnet.ru/

7. Medication guide GEOTAR [Electronic resource] – Access mode: http://www.lsgeotar.ru/

# СТАНДАРТИЗАЦИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА ПОЛУЧЕННОГО ИЗ СМЕСИ НАДЗЕМНЫХ ЧАСТЕЙ ГОРЦА ПТИЧЬЕГО И ТЫСЯЧЕЛИСТНИКА ТАВОЛГОЛИСТНОГО

**Убайдуллаева Х.А., ассистент-соискатель**
Руководитель: **Асатов С.И.,** докт. фарм. наук
Ташкентский фармацевтический институт
100015, Ташкент, улица Ойбека, д. 45, Узбекистан

***E-mail*:** ubaydullaeva.1982@mail.ru

Разработана технология получения сухого экстракта из смеси надземных частей тысячелистника таволголистного и горца птичьего, взятых в соотношении 2:1. При последуюших исследованиях было показано, что при совместном применении этих растений проявляется синергизм, то есть усиление биологической активности каждого из них. Особенно высокой была противовоспалительная активность и гемостатическое действие сухого экстракта, полученного из смеси надземных частей растений. В статье приведены результаты стандартизации сухого экстракта тысячелистника таволголистного и горца птичьего. Сухой экстракт был стандартизован в соответствии с требованием ВФС по таким показателям как описание, подлинность, потери в массе при высушивании, микробиологическая чистота и количественное определение.

***Ключевые слова:*** *стандартизация, микробиологическая чистота, количественное определение, методы контроль качества.*

Применение препаратов растительного происхождения в мировой медицинской практике имеет стойкую тенденцию к увеличению. Поэтому в настоящее время одной из основных задач фармацевтической науки является дальнейшее освоение новых технологий, разработка современных эффективных лекарственных средств на основе растительного сырья. Особое внимание обращается на необходимость использования доступных, в том числе культивируемых природных источников сырья, перспективных в плане внедрения созданных на их основе технологий новых препаратов.

Предварительные фармакологические исследования показали, что экстракт смеси надземных частей горца птичьего тысячелистника таволголистного обладает более высокой биологической активностью, чем экстракты отдельно взятых растений, причем наилучшие результаты получены для экстрактов смеси растений, взятых в соотношении 2:1 и проявляет высокую противовоспалительную и обладает гемостатическим действием.

В медицинской практике широко применяются различные формы галеновых препаратов, среди которых сухие экстракты водных извлечений занимают одно из ведущих мест. Это связано с тем, что вода, как экстрагент, обладает хорошей растворяющей и извлекающей способностью для многих групп физиологически активных веществ, биологически безвредна, доступна и химически индифферентна. Сухие экстракты содержат балластных веществ меньше, чем жидкие, они более стабильные, Сухие экстракты к тому же очень технологичны (легко отвешиваются, смешиваются, растворяются), чего нельза о густых. Из сухих экстрактов легко получать жидкую, мягкую, твердую, дозированную, удобную лекарственных форму.

## Экспериментальная часть

Преимущество сухих экстрактов заключается в том, что решается проблема стандартизации качества исходного сырья и готовой продукции. Сухие экстракты являются наиболее рациональным типом, экстрактов. Количество их непрерывно растет, несмотря на относительную сложность производства. Для этого необходимо изучение условий экстракции смеси надземных частей растений горца птичьего и тысячелистника таволголистного с целью определения оптимальных значений технологического процесса, что позволит разработать технологию сухого экстракта – субстанции лекарственной формы.

Технологический процесс получения сухого экстракта состоит из следующих основных стадий. Фракцию частиц с размерами 3-5 мм загружают в экстрактор и заливают экстрагент в количестве 1:11 по отношении к сырью. Экстракцию проводят два раза при температуре 60 $^0$C. Продолжительность экстракции 30 мин. При постоянном перемешивании экстрагент отделяют от шрота в горячем виде. Объединенный

экстракт сгущают в выпарном аппарате. При этом предварительно отгоняют до 80% спирта от его первоначальности объема. Сухой экстракт получали методом мацерации в 3 ступени. Установлено, что наилучшие результаты даёт экстракция сырья при температуре кипения экстрагента ($100^0$C). Сухой экстракт стандартизировали согласно требованиям ГФ XI по следующим показателям: описание, подлинность, потеря в массе при высушивании, тяжелые металлы, микробиологическая чистота, количественное определение действующих веществ. Сухой экстракт получали распылительной сушкой предварительно частично упаренного извлечения. По внешнему виду сухой экстракт представляет собой тёмно-коричневый гигроскопичный порошок со специфическим запахом.

Установление подлинности препарата проводили по качественным реакциям на основные действующие вещества: флаваноиды и органические кислоты. 0,1 г препарата, предварительно растертого в порошок, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 10 мл воды, перемешивают и доводят объем водой очищенной до метки. К 2 мл полученного фильтрата добавляют 5-6 капель 5 % спиртового раствора железа (III)- хлорида; появляется зеленое окрашивание (флаваноиды).

0,1 г препарата, предварительно растертого в порошок, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, добавляют 10 мл 40 % спирта этилового, перемешивают и доводят до метки тем же растворителем. При добавлении по каплям к 5 мл полученного раствора 0,015 % раствора натрия 2,6 – дихлорфенолиндофенолята наблюдается исчезновение окраски последнего (аскорбиновая кислота).

Содержание влаги в сухом экстракте определяли согласно ГФ XI, вып. I с. 176, что составляет 4-5 %.

Требования к содержанию тяжелых металлов и методика их определения – согласно ГФ XI изд. К 1 г сухого экстракта прибавляют 1 мл концентрированной серной кислоты, осторожно сжигают, прокаливают. Полученный остаток обрабатывают при нагревании 5 мл насыщенного раствора аммония ацетата, фильтруют через беззольный фильтр, промывают 5 мл воды и доводят объем фильтрата водой до 200 мл. 10 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,01% в препарате).

Микробиологическую чистоту сухого экстракта оценивали по требованиям ГФ XI, вып. 2, с.193 «Методы микробиологического контроля лекарственных средств» и изменении № 2 от 25.09.2005 г. категория 3.2 при этом в экспериментах, проведенных в пяти сериях были получены удовлетворительные результаты, соответствующие указанным требованиям.

Числовые показатели сухого экстракта приведены в таблице 1.

**Таблица 1**

**ЧИСЛОВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СУХОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ТЫСЯЧЕЛИСТНИКА ТАВОЛГОЛИСТНОГО И ГОРЦА ПТИЧЬЕГО**

| Лекарственная форма | Выход сухого экстракта | Описание | Растворимость | Содержание влаги | Тяжёлые металлы |
|---|---|---|---|---|---|
| Сухой экстракт | 22 г | Тёмно-коричневый порошок с характерным ароматным запахом и слабым кисло сладким вкусом | Легко растворим в воде и мало этиловым спирте. | 3,2 | Не более 0,01 |

Количественное определение суммы флаваноидов проводили по методике, описанной в ГФ вып. 2 с. 324. 0,1 г (точная навеска) препарата, предварительно растертого в порошок, помещают в мерную колбу вместимостью 100мл, прибавляют 50 мл 50% – ного горячего этилового спирта и перемешивают. После охлаждения до комнатной температуры, объем раствора доводят тем же растворителем до метки. 3 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл добавляют 3 мл 2 % алюминия хлорида, 1 каплю разбавленной уксусной кислоты и доводят объем раствора 96% этиловым спиртом до метки. Раствор перемешивают и помещают в темное место. Через 40 минут раствор фильтруют через бумажный фильтр «белая лента» и сразу измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 400 нм, в кювете с толщиной слоя 10мм. В качестве раствора сравнения используют

раствор, приготовленным таким же образом, но без добавления раствора алюминия хлорида. Содержание суммы флаваноидов (Х), в %, в пересчете на рутин вычисляют по формуле:

$$x = \frac{D_1 \text{ x } 100 \text{ x } 25 \text{ x } a_0 \text{ x } 1 \text{ x } 100 \text{ x } P}{D_0 \text{ x } a_1 \text{ x } 3 \text{ x } 100 \text{ x } 25 \text{ x } 100}$$

где: $D_1$ – оптическая плотность испытуемого раствора;
$D_0$ – оптическая плотность раствора рутина стандартного образца вещества свидетеля (СОВС);
$a_1$ – масса навески препарата, в г;
$a_0$ – масса навески рутина стандартного образца вещества свидетеля (СОВС), в г.
Р – содержание рутина в СОВС, в %.

**Вывод**

Разработана технология получения сухого экстракта из тысячелистника таволголистного и горца птичьего. Изучены технологические характеристики сухого экстракта. Оценку качества сухого экстракта оценивали в соответствии с требованием ГФ XI. Установлено, что сухой экстракт отвечают всем требованием НД.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Алиев Х. Биологическая активность таблеток сухого экстракта растений горца птичьего и тысячелистника таволголистного / Х. Алиев, С.И. Асатов, Х.А. Убайдуллаева // Журнал «Инфекция Иммунитет Фармакология». – 2014. – № 4. – С.133-137.

2. Асатов С.И. Технология сухого экстракта смеси надземных частей горца птичьего и тысячелистника таволголистного / С.И. Асатов, Х.А. Убайдуллаева // Кластерные подходы фармацевтического союза: образование, наука и бизнес. Белгород. – 2012. – С.198–200.

3. Настойки, экстракты, эликсиры и их стандартизация // под ред. проф. В.Л. Багировой, В.А. Северцева. СПб: Спец.Лит, 2001. – 223 с.

**SUMMARY**

***STANDARDIZATION OF THE DRY EXTRACT OBTAINED FROM TERRESTRIAL PARTS OF POLYGONUM AVICULALARE L. AND ACHILLEA FILIPENDULINAE L.***

**Ubaydullaeva Kh.A., competitor**
**Tashkent Pharmaceutical Institute;**
**45, Aybek St., Tashkent, 100015, Republic of Uzbekistan**

Developed a technology for producing dry extract from POLYGONUM AVICULALARE L. AND ACHILLEA FILIPENDULINAE L. Studied technological characteristics of dry extract. Assessment of the quality of dry extract was assessed in accordance with the requirement of the GF XI. It is established that the dry extract meet all requirement of ND.

***Key words**:* standardization, microbiological purity, quantification, quality control methods.

**REFERENCES**

1. Aliev H.U. Study of the biological activity of tablets composition of dry extract plants mixture of POLYGONUM AVICULALARE L. AND ACHILLEA FILIPENDULINAE L. / H.U. Aliev, S.I. Asatov, Kh.A. Ubaydullaeva //Infection Immunity and Pharmacology. – 2014. – №4. – P. 133-137.

2. Asatov S. I. Dry extract technology / S.I. Asatov, Kh.A. Ubaydullaeva // Claster approach. Fharmaceutical Socity.Education,Science and bisiness. Belgorod – 2012. – P. 198-200.

3.Tinctures and extracts, elixirs and their standardization // red. Prof. V.l. Bagirova, V.a., Severtsev. SP6: spec. Litas, 2001. – 223 p.

# ПОЛУЧЕНИЕ ГРАНУЛЯТА ТАБЛЕТОЧНОЙ СМЕСИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВОДНЫХ ДИСПЕРСИЙ АКРИЛОВЫХ СОПОЛИМЕРОВ В КАЧЕСТВЕ СВЯЗУЮЩИХ

**Федорович Н.А., магистр. 1 года обучения,**
**Цыганова В.А., студ. 4 курс, Тарасова А.А., студ. 4 курс**
Руководитель: **Коротнева И.С.,** канд. хим. наук, доц.
Ярославский государственный технический университет
150023, Ярославль, Московский проспект, д. 88, Российская Федерация

***E-mail***: nikolayfedorovich95@gmail.com

Разработан состав связующего на основе синтетических латексов сополимеров метакриловой кислоты и эфиров (мет)акриловой кислоты для применения в процессах влажного гранулирования, позволяющий обеспечить гранулометрический состав с распределением частиц гранулята по размерам с минимальной долей мелкодисперсной фракции.

***Ключевые слова:*** *эмульсионная полимеризация, связующие вещества, влажная грануляция, гранулят анальгина, твердые лекарственные формы.*

Создание эффективных лекарственных препаратов требует применения большого количества вспомогательных веществ. Вспомогательные вещества в таблеточном производстве предназначены придать таблеточной массе необходимые технологические свойства, обеспечивающие: точность дозирования, механическую прочность, распадаемость, стабильность в процессе хранения.

Точность дозирования зависит от однородности таблетируемой массы, которая обеспечивается при тщательном перемешивании лекарственных и вспомогательных веществ и равномерном распределении их в общей массе. Обычно плохим скольжением обладают мелкие порошки, которые имеют свойство прилипать к поверхностям, поэтому приходится искусственно увеличивать размер частиц до оптимальной величины путем гранулирования материала.

Частицы большинства лекарственных веществ имеют небольшую силу сцепления, поэтому их таблетирование требует применения высокого давления, которое отчасти является причиной несвоевременного износа пресс-инструмента таблеточных машин (матриц и пуансонов) и получения некачественных таблеток. Для достижения необходимой силы сцепления при сравнительно небольших давлениях к таблетируемым веществам прибавляют связующие вещества. Их функция заключается в том, что, заполняя межчастичное пространство, они увеличивают контактную поверхность частиц и когезионную способность.

В качестве связующих веществ применяют чистые растворители (вода, этанол), поскольку они частично растворяют таблетируемый материал; природные камеди (акация, трагакант), желатин, сахар (в виде сиропов концентрацией 50–67 %), крахмальный клейстер, производные целлюлозы, кислоту альгиновую и альгинаты [1]. Наиболее распространенными связующими при влажной грануляции в современной фармацевтической промышленности являются водные растворы поливинилпирролидона, известные под торговыми марками: Коллидон или Повидон [2].

## Экспериментальная часть

В данной работе в качестве связующего компонента использовались синтезированные водные дисперсии акриловых сополимеров. Синтез осуществлялся по свободнорадикальному механизму сополимеризацией в эмульсии. Установлены условия синтеза (концентрации компонентов реакционной смеси, температурный режим), которые обеспечивают высокие скорость и выход полимера. Латекс дегазировался под вакуумом с целью удаления остаточных мономеров.

Применение водных дисперсий сополимеров (латексов) имеет ряд преимуществ по сравнению с растворами высокомолекулярных соединений. Синтезированные акриловые сополимеры нерастворимы в воде, по этой причине их введение в таблеточную смесь в качестве связующего может обеспечивать некоторую пролонгированность получаемых твердых лекарственных форм, а при использовании значительных количеств в составе возможно создание каркасных таблеток. Концентрированные растворы полимеров имеют высокие значения реологических параметров, приводящие к возникновению трудностей при их введении и равномерном распределении в таблеточной смеси. Концентрация водных дисперсий может

быть значительной (более 35%) без потери текучести, что существенно упрощает смешение с порошкообразным материалом таблеточной смеси. Использование латекса исключает стадию растворения полимера, что сокращает время технологического цикла при производстве таблеток,

Для апробирования синтезированных водных дисперсий в качестве связующего готовилась модельная таблеточная смесь на основе следующих компонентов: микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, аэросил, крахмал кукурузный, традиционно применяемых для этого. В качестве действующего вещества использовался метамизол натрия. Смесь готовилась на Y-образном смесителе. Отвешенные ингредиенты таблеточной смеси загружались в смеситель и смешивались при скорости вращения 60 мин$^{-1}$ в течение 5 минут до образования однородной массы. Затем полученная смесь увлажнялась составом на основе синтезированных акриловых сополимеров. Влажная грануляция осуществлялась путем протирания увлажненной таблеточной смеси на установке для влажного гранулирования с размером ячеек сита 1,25 мм и скоростью вращения вала 100 мин$^{-1}$. Полученный гранулят высушивался при температуре 55$^0$С.

В ходе проведения исследований установлена рабочая концентрация водной дисперсии акрилового сополимера и её количество по отношению к массе таблеточной смеси, обеспечивающие минимальный выход пылевой фракции при получении гранулята. В качестве образца сравнения использовался водный раствор Коллидона VA64 (Сополивидон) с концентрацией 5 % масс.

В результате проведения ситового анализа установлен фракционный состав образцов гранулята, полученных при использовании синтезированных в работе водных дисперсий акриловых сополимеров различных концентраций и количества. Установлено количество и концентрация увлажняющего состава, обеспечивающая минимальное количество пылевой фракции в грануляте (таблица 1).

**Таблица 1**

**ЗАВИСИМОСТЬ ФРАКЦИОННОГО СОСТАВА ГРАНУЛЯТА ОТ КОЛИЧЕСТВА ДОБАВЛЕННОГО СВЯЗУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА**

| Фракция, мкм | Доля фракции, % | |
|---|---|---|
| | Водная дисперсия акрилового сополимера с концентрацией 5% масс | Водный раствор Коллидона VA 64 с концентрацией 5% масс |
| 710 | 25,9±0,03 | 19,4±0,08 |
| 500 | 25,9±0,01 | 22,3±0,01 |
| 355 | 17,7±0,01 | 12,9±0,01 |
| 250 | 14,1±0,03 | 10,8±0,02 |
| 180 | 8,7±0,02 | 7,5±0,02 |
| Пылевая фракция | 7,6±0,03 | 27,1±0,12 |

**Вывод**

Осуществлен синтез водных дисперсий акриловых сополимеров, установлены условия их получения. Полученные водные полимерные дисперсии апробированы в качестве связующих при получении гранулята для создания твердых лекарственных форм. Установлены количество и рабочая концентрация полимерных дисперсий для проведения процесса влажного гранулирования. Показано, что применение синтезированных дисперсий акриловых сополимеров в качестве связующего для получения гранулята значительно снижает выход мелкодисперсной фракции с размером частиц менее 250 мкм по сравнению с водным раствором сополимера винилпирролидона с винилацетатом той же концентрации.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Меньшутина, Н.В. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства. – Т.1. / Н.В. Меньшутина, Ю.В. Мишина, С.В. Алвес – М.: Издательство БИНОМ, 2012. – 328 с., ил.

2. Фармацевтическая технология. Высокомолекулярные соединения в фармации и медицине / А. И. Сливкин [и др.]: под ред. И. И. Краснюка (ст.). – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 560 с.

**SUMMARY**

***PRODUCTION OF A GRANULATE OF THE TABLET MIXTURE WITH USE OF WATER DISPERSIONS OF ACRYLIC COPOLYMERS AS A BINDERER***

**Fedorovich N.A., 1st year master student**
**Yaroslavl State Technical University;**
**88, Moskovskiy avenue, Yaroslavl, 150023, Russian Federation**

The composition of a binder based on synthetic latexes of copolymers of methacrylic acid and ethers (meth) acrylic acid for use in wet granulation processes, allowing to provide a granulometric composition with the distribution of granulate particles in size with a minimum fraction of the finely divided fraction is developed.

***Key words:*** emulsion polymerization, binders, wet granulation, analgin granules, solid dosage forms.

**REFERENCES**

1. Menshutina, N.V. Innovative technologies and equipment of pharmaceutical production. – Vol. 1. / N.V. Menshutina, Y.V. Mishina, S.V. Alves – M.: Publishing house BINOM, 2012. – 328 p., from 75

2. Pharmaceutical technology. High-molecular compounds in pharmacy and medicine / A.I. Slivkin [et al.]: Ed. I.I. Krasnyuk (article). – M.: GEOTAR-Media, 2017. – 560 p.

## ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ РЕГУЛИРУЕМОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ И РАЗРАБОТКИ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

**Филиппова Н.И., асп. 4 года обучения**
Руководитель: **Вайнштейн В.А.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** natalia.philippova@pharminnotech.com

Приведена оценка российского и зарубежного опыта в изучении регулируемого высвобождения и разработке твердых лекарственных форм, в том числе на основе НПВС. Определены возможные точки пересечения с проводимым диссертационным исследованием, выделены оригинальные положения.

***Ключевые слова:*** *пролонгированное высвобождение, матричные таблетки, НПВП, карбомеры, карбопол, производные целлюлозы.*

Препараты группы нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) хорошо изучены, многие являются безрецептурными, что делает их широко распространенными среди населения. Основным побочным эффектом всех НПВС является негативное местнораздражающее действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Одним из вариантов снижения такого негативного воздействия является регулирование высвобождения действующего вещества (ДВ) из таблеток в течение первых 2-4 ч, что особенно важно при длительных и курсовых приёмах.

Ибупрофен и парацетамол относятся к группе НПВС и часто становятся объектами исследования. Их механизмы действия и профили безопасности хорошо изучены, эффективность клинически доказана, в связи с чем они входят в список важнейших лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения, а также в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), утверждённый распоряжением Правительства Российской Федерации от 23 октября 2017 г. № 2323-р.

Так, например, в работах Покровской Т.М. и Бахрушиной Е.О. они были использованы для создания комплексных лекарственных препаратов (ЛП) и гелей соответственно [1, 2, 3].

Матричные таблетки, на основе полимеров, позволяют осуществить замедление высвобождения на заданном промежутке времени. В качестве матрицеобразователей часто используются карбомеры и производные целлюлозы (например, гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ) и пр).

Карбомеры широко используются при разработке пролонгированных лекарственных форм (ЛФ). Одной из причин является их значительно более низкое содержание в составе ЛФ, по сравнению, например, с производными целлюлозы [4]. Карбопол 71G один из самых распространенных карбомеров для создания матриц. Он характеризуется высоким уровнем набухаемости, прессуемости, а также хорошо совместим с другими компонентами таблетсмеси.

При разработке таблеток кемантана с пролонгированным высвобождением, на этапе оценки результатов теста Растворение, Михеевой А.С. установлено, что использование карбопола 71G, позволяет осуществить замедленное высвобождение в течение первых двух часов, и затем резкое высвобождение ДВ в среду в течение третьего часа [5, 6, 7].

Нифонтова Г.О. в своей работе рекомендует использовать матрицы на основе ГПМЦ для субстанций, представляющих собой соли органических оснований [8, 9, 10].

Распространенным направлением является создание интерполимерных комплексов. Так, например, в работах Кабановой Т.В. описываются интерполимерные комплексы на основе карбополов и Eugragit. Автором установлено, что такие комплексы позволяют осуществить доставку препаратов в кишечник и достичь равномерного высвобождения. Также показано, что карбополы 940, 971 и 974 обладаю хорошей набухаемостью и наиболее быстро высвобождают ДВ [11, 12].

Нами проведены исследования влияния количества, вида полимера и нейтрализующего агента на высвобождение НПВС (парацетамола, ибупрофена, мелоксикама) из матричных таблеток. В качестве полимеров были использованы карбопол Ультрез 21, карбопол 71 G, Ареспол, ГПМЦ 6сР, ГПМЦ К100, а в качестве нейтрализующих агентов – L-Лизин, N-метилглюкозамин (МГА), гидрокарбонат натрия [13, 14, 15]. Гидрокарбонат часто используется исследователями, как нейтрализующий агент, например, при создании плавающих таблеток [8]. Среди работ других авторов не отмечено использование слабощелочных агентов (L-лизин, МГА) в сочетании с используемыми полимерами.

Многие авторы отмечают изменение растворимости субстанции в зависимости от pH среды, а также значимость использования сред с различными pH. Однако в большинстве случаев тест растворение проводится по методике, рекомендованной ГФ XIII изд., т. 2 (ОФС.1.4.2.0014), заключающейся перенесении ЛФ из одной среды растворения в другую [2, 8, 11].

В своей работе мы используем методы изменения pH среды растворения в двух и трех точках, не требующие перенесения ЛФ.

## Заключение

Существует множество как российских, так и зарубежных статей, и диссертаций, посвященных разработке таблеток с пролонгированным высвобождением, в которых часто объектами исследований становятся НПВС. Показаны отличия проводимой работы от уже существующих, а также указаны некоторые выводы из уже существующих работ. Интерес к теме других авторов подтверждает актуальность проводимого исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Анурова, М.Н. Обзор современных гелеобразователей в технологии лекарственных форм / М.Н. Анурова, Е.О. Бахрушина, Н.Б. Демина // Химико-фармацевтический журнал. – 2015. – Т. 49 – №9. – С. 39-46.

2. Бахрушина, Е.О. Разработка состава и технологии пероральных пролонгированных гелей на основе производных акриловой кислоты: автореф. дис. … канд. фарм. наук: 14.04.01 / Бахрушина Елена Олеговна. – М., 2017. – 24 с.

3. Покровская, Т.М. Разработка состава и технологии многокомпонентного анальгетика, содержащего ибупрофен: автореф. дис. … канд. фарм. наук: 15.00.01 / Покровская Татьяна Михайловна. – М., 2009. – 19 с.

4. Fayed, M.H.M. Evaluation of carbopol 71G for development of extended release dextromethorphan tablets. Master, Thesis. Riyadh. 2011. 153 p.

5. Михеева, А.С. Разработка состава и технологии таблеток кемантана с модифицированным высвобождением: автореф. дис. … канд. фарм. наук: 14.04.01 / Михеева Анна Сергеевна. – М., 2017. – 24 с.

6. Тихонова, Н.В. Разработка состава и технологии твердых лекарственных форм дилепта: автореф. дис. … канд. фарм. наук: 14.04.01 / Нифонтова Галина Олеговна. – М., 2013. – 24 с.

7. Алексеев, К.В. Полимеры в технологии создания лекарственных форм с модифицированным высвобождением / К.В. Алексеев [и др.] // Российский химический журнал. – 2010. – Т. 54 – №6. – С. 87-93.

8. Нифонтова, Г.О. Исследование состава и свойств матриц пероральных лекарственных форм с модифицированным высвобождением: автореф. дис. … канд. фарм. наук: 14.04.01 / Нифонтова Галина Олеговна. – М., 2017. – 24 с.

9. Нифонтова, Г.О. Получение плавающих таблеток с пролонгированным высвобождением пироксана / Г.О. Нифонтова [и др.] // Фармация. – 2017. – №66(1). – С. 37-41.

10. Нифонтова, Г.О. Разработка и изучение высвобождения пироксана из таблеток пролонгированного действия / Г.О. Нифонтова [и др.] // Фармация. – 2016. – №65(8). – С. 28-32.

11. Кабанова, Т.В. Получение и исследование новых полимерных носителей на основе интерполимерных комплексов с участием различных типов карбопола: автореф. дис. … канд. фарм. наук: 14.04.01 / Кабанова Татьяна Владимировна. – М., 2010. – 25 с.

12. Мустафин, Р.И. Уникальные системы контролируемой доставки лекарственной субстанции на основе интерполимерных комплексов / Р.И. Мустафин [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2010. – Т. 19 – №6. – С. 263-264.

13. Сон, А.В. Регулирование профиля растворения матричных таблеток парацетамола на основе карбомеров / А.В. Сон, Н.И. Филиппова, В.А. Вайнштейн // Химико-фармацевтический журнал. – 2017. – №51(5). – С. 51-55.

14. Филиппова, Н.И. Матричные таблетки на основе карбомеров: регулирование высвобождения мелоксикама / Н.И. Филиппова, В.А. Вайнштейн // Фармация. – 2017. – № 66(7). – С. 22-25.

15. Филиппова, Н.И. Регулирование высвобождения ибупрофена из матричных таблеток на основе карбопола / Н.И. Филиппова [и др.]// Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – №18(1). – С. 58-64.

## SUMMARY

### *INVESTIGATIONS IN THE FIELD OF CONTROLLED RELEASE AND SOLID DOSAGE FORMS DEVELOPMENT*

**Filippova N.I. 4th year postgraduate student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg, 197376, Russian Federation**

The estimation of russian and foreign experience in the investigation of controlled release and solid dosage forms development, including based on NSAIDs, is given. Intersections with the current dissertation research identified, original provisions highlighted.

***Key words:*** sustained-release, matrix tablets, NSAIDs, carbomers, carbopol, cellulose derivatives.

## REFERENCES

1. Anurova, M.N. Review of contemporary gel-forming agents in the technology of dosage forms / M.N. Anurova, E.O. Bahrushina, N.B. Demina // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2015. – V. 49 – №9. – P. 39–46.

2. Bahrushina, E.O. Formulation and technology development of oral prolonged gels based on acrylic acid derivatives: thesis. diss. … candidate of pharm. sci: 14.04.01 / Bahrushina Elena Olegovna. – M., 2017. – 24 p.

3. Pokrovskaya, T.M. Development of the formulation and technology of ibuprofen containing multicomponent analgesic: thesis. diss. … candidate of pharm. sci: 15.00.01 / Pokrovskaya Tatiana Mihajlovna. – M., 2009. – 19 p.

4. Fayed, M.H.M. Evaluation of carbopol 71G for development of extended release dextromethorphan tablets. Master, Thesis. Riyadh. 2011. 153 p.

5. Miheeva, A.S. Development of the kemantan modified-release tablets formulation and technology: thesis. diss. … candidate of pharm. sci: 14.04.01 / Miheeva Anna Sergeevna. – M., 2017. – 24 p.

6. Tikhonova, N.V. Development of the dilept solid dosage forms formulation and technology: thesis. diss. … candidate of pharm. sci: 14.04.01 / Tikhonova Natalia Viktorovna. – M., 2013. – 24 p.

7. Alekseev, K.V. Polymers in the technology of modified release dosage forms creation / K.V. Alekseev [et al.] // Russian Journal of General Chemistry. – 2010. – V. 54 – №6. – P. 87–93.

8. Nifontova, G.O. Investigation of the formulation and properties of oral dosage forms matrices with modified release: thesis. diss. … candidate of pharm. sci: 14.04.01 / Nifontova Galina Olegovna. – M., 2017. – 24 p.

9. Nifontova, G.O. Preparation of the pyroxene sustained release floating tablets / G.O. Nifontova [et al.] // Farmaciya. – 2017. – №66(1). – P. 37–41.

10. Nifontova, G.O. Development and investigation of the pyroxane release from sustained-release tablets / G.O. Nifontova [et al.] // Farmaciya. – 2016. – №65(8). – P. 28–32.

11. Kabanova, T.V. Obtaining and investigation of new polymeric carriers based on interpolymer complexes involving various types of carbopol: thesis. diss. … candidate of pharm. sci: 14.04.01 / Kabanova Tatiana Vladimirovna. – M., 2010. – 25 p.

12. Mustafin, R.I. Unique systems for controlled delivery of a drug substance based on interpolymer complexes / R.I. Mustafin [et al.] // Clinical Pharmacology and Therapy. – 2010. – V. 19 – №6. – P. 263–264.

13. Son, A.V. Controlled profile of paracetamol release from matrix tablets based on carbomers / A.V. Son, N.I. Filippova, V.A. Vainshtein // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2017. – №51(5). – P. 51–55.

14. Filippova, N.I.Carbomer-based matrix tablets: control of meloxicam release. / N.I. Filippova, V.A. Vainshtein // Farmaciya. – 2017. – № 66(7). – P. 22–25.

15. Filippova, N.I.Regulation of ibuprofen release rate from matrix tablets / N.I. Filippova [et al.]//Razrabotka i registracija lekarstvennyh sredstv. – 2017. – №18(1). – P. 58–64.

## РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ СУХОГО ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ ГИНКО БИЛОБА И ЗЕМЛЯНИКИ ЛЕСНОЙ

**Хренова П.П., студ. 4 курса**

Руководитель: **Легостева А.Б.,** канд. фарм. наук, доц.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** polina.hrenova@pharminnotech.com

Обоснована актуальность разработки сухого экстракта листьев гинкго билоба и земляники лесной для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Исследована кинетика извлечения биологически активных веществ (БАВ) методом ультразвуковой экстракции.

***Ключевые слова:*** *листья гинкго билоба, листья земляники лесной, ультразвуковая экстракция, сухой экстракт, сердечно-сосудистые заболевания.*

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – это группа болезней сердца и кровеносных сосудов, которая включает в себя ишемическую болезнь сердца, болезни сосудов головного мозга и периферических артерий, тромбоз вен, ревмокардит, врожденный порок сердца.

Причинами возникновения ССЗ являются низкая физическая активность, сахарный диабет, курение, алкоголизм, ожирение. Также к факторам риска относятся особенности психоэмоционального состояния человека (частые стрессы приводят к повышенному артериальному давлению, увеличению частоты сердечных сокращений).

В последнее время наблюдается тенденция омоложения заболеваний сердечно-сосудистой системы. В России у мужчин наиболее высокая смертность от ССЗ наблюдается в возрастном диапазоне 70–75 лет, но число смертей начинает увеличиваться с достижением 25-летнего возраста. У женщин пик умерших от болезней системы кровообращения приходится на 75-80 лет, что близко к показателям стран Западной Европы, но число смертей возрастает уже в молодом возрасте (35-40 лет). Данные возрастные показатели изображены на рисунке 1 [1].

Согласно сведениям Федеральной службы государственной статистики (Росстата) число пациентов, у которых зарегистрированы заболевания системы кровообращения, увеличилось в 2016 году на 627,5 тыс. человек по сравнению с 2015 годом [2]. На основании представленных данных можно утверждать, что проблема ССЗ является актуальной для разработки лекарственных препаратов.

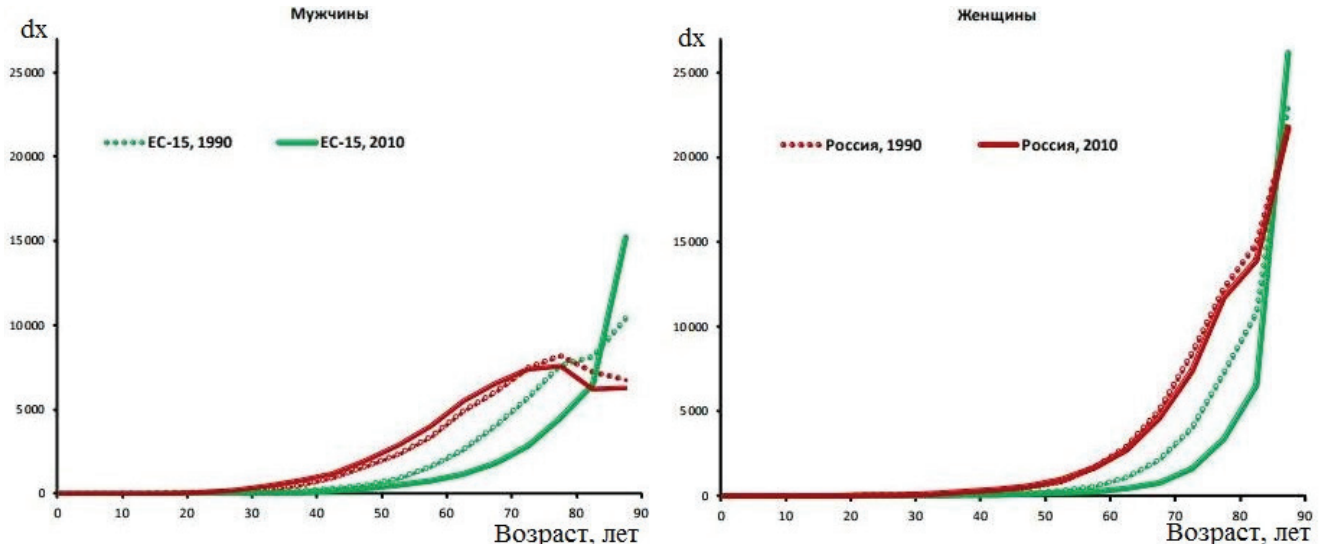



**Рис.1.** Возрастное распределение табличных чисел умирающих
от болезней системы кровообращения в России и в странах ЕС-15.
(Примечание: Табличные числа умирающих (dx) – показатель таблиц смертности по причинам смерти)

В качестве лекарственного растительного сырья для разработки лекарственного средства (ЛС), применяемого для лечения и профилактики ССЗ, были выбраны листья гинкго билоба и земляники лесной, так как в их химическом составе содержатся компоненты, благотворно влияющие на деятельность сердечно-сосудистой системы.

Гинкго билоба – высокое листопадное дерево, уникальное по своему составу. Только в нем содержатся особые терпеновые трилактоны – гинкголиды А, В (рис. 2а), С, J и билобалид. Гинкголиды стимулируют синтез в стенке сосудов простациклина, который вызывает расширение сосудов и препятствует их спазму; увеличивают кровоснабжение органов, в первую очередь головного мозга, снимают головную боль, улучшают память [3].

Билобалид (рис. 2б) является сесквитерпеном. Действие билобалида: антиоксидантное, противоишемический эффект на мозг, противосудорожный эффект, способность предотвращать процессы старения [3].



*а)* *б)*

**Рис. 2.** Структурные формулы: а) гинкголида В, б) билобалида

Также в состав листьев гинко билоба входят флавоноиды (кемпферол, кверцетин, изорамнетин, мирицетин), обладающие антиоксидантной активностью.

Вторым компонентом ЛС служат листья земляники лесной, которые содержат до 2 % флавоноидов (рутин), гликозид фрагарин (от латинского названия земляники Fragaria vesca), полисахариды, алкалоиды и эфирное масло, органические кислоты (лимонная, яблочная и др.), витамины группы В [4]. Такие флавоноиды, как рутин и кверцетин способствуют восстановлению нарушенной структуры клеток, защищают капилляры, делают их более эластичными, обеспечивают нормальную работу кровеносной системы.

В качестве лекарственной формы был выбран сухой экстракт, обладающий следующими достоинствами: удобство в применении, не содержит спирта, устойчивость при хранении, предпочтительнее при транспортировке.

## Экспериментальная часть

Для проведения исследовательской работы использовали сырье, собранное в 2017 году (листья земляники – в г.Барнаул, а листья гинкго билоба – в Китае). Товароведческий анализ применяемого сырья показал соответствие растительного материала требованиям Государственной Фармакопеи XIII издания.

В качестве метода экстракции выбрали ультразвуковую ремацерацию, так как она обладает следующими преимуществами: сокращение времени технологического процесса, легкость установки и/или модификации системы, низкая стоимость обслуживания, экологически чистый технологический процесс, обеспечивает высокий выход БАВ. При воздействии ультразвука на систему сырье – экстрагент возникает явление кавитации, в результате которого происходит разрушение клеточных структур, что ускоряет процесс перехода веществ в экстрагент.

В исследовательской работе в качестве экстрагента применяли 70% этиловый спирт, хорошо извлекающий флавоноиды. В процессе извлечения БАВ из растительного сырья использовали модуль экстракции на первой ступени ремацерации 1:7. Как результат проделанной работы показаны кривые процесса ремацерации, представленные на рисунке 3, из которых следует, что кинетическое равновесие наступает для гинкго билоба на 4 минуте, а для земляники лесной на 3 минуте.

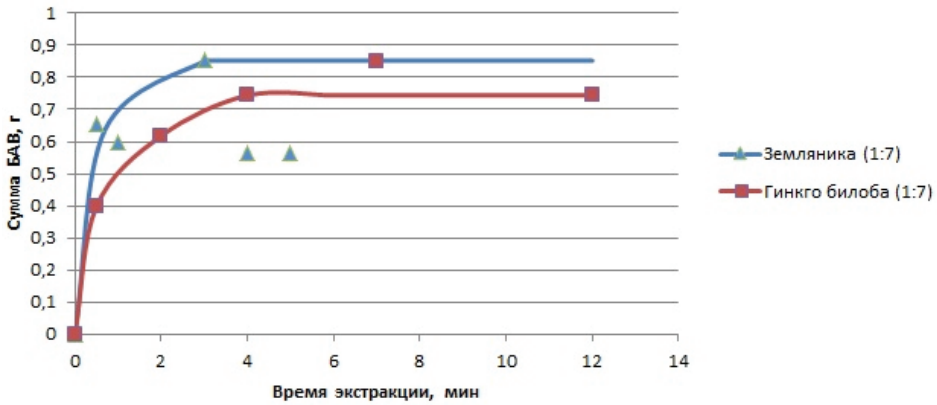



**Рис. 3.** Кинетика экстракции суммы БАВ из листьев гинкго билоба и земляники лесной

## Выводы

Предложено для лечения сердечно-сосудистых заболеваний использовать сочетание листьев гинкго билоба и земляники лесной. При разработке технологии сухого экстракта исследована кинетика процесса ультразвуковой экстракции. Установлено, что динамическое равновесие по сумме БАВ в сырье и извлекателе для гинкго билоба наступает на 4 минуте, а для земляники лесной – на 3 минуте.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Об актуальных проблемах борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями: Аналитический вестник №44 (597) – Москва, 2015 – 106 с.

2. Здравоохранение в России. 2017: Стат.сб. / Росстат. – М., З-46 2017. – 170 с.

3. Гинкго билоба. Мезозойский реликт – «серебрянный абрикос» [Электронный ресурс]: статья / О. В. Яцевич// журнал «Мезотерапия». – 2010 – №2 (10) https://www.martinex.ru/publications/meso-journal/meso10/ginkgo-biloba-mezozojskij-relikt.html

4. Земляника лесная (Земляника обыкновенная) [Электронный ресурс]: статья http://www.minclinic.ru/drugs/lekarstvennie_svoystva_pishevih_rasteniy/zemlyanika.html

**SUMMARY**

***THE DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY OF DRY EXTRACT OF LEAVES OF GINCO BILOBA AND WILD STRAWBERRY***

**Khrenova P.P., 4th year student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The development of dry extract of leaves of ginkgo biloba and wild strawberry for the treatment of cardiovascular diseases was substantiated. The kinetics of extraction of biologically active substances (BAS) by the method of ultrasonic extraction was studied.

***Key words:*** leaves of ginkgo biloba, leaves of wild strawberry, ultrasonic extraction, dry extract, cardiovascular diseases.

**REFERENCES**

1. On the current problems of combating cardiovascular diseases: Analytical Herald No. 44 (597) – Moscow, 2015 – 106 p.

2. Healthcare in Russia. 2017: Stat.sb. / Rosstat. – M., 3-46 2017. – 170 p.

3. Ginkgo biloba. Mesozoic relic – "silver apricot" [Electronic resource]: article / O.V. Yatsevich // Mesotherapy. – 2010. – №2 (10) https://www.martinex.ru/publications/meso-journal/meso10/ginkgo-biloba-mezozojskij-relikt.html

4. Wild strawberry (Strawberry ordinary) [Electronic resource]: article http://www.minclinic.ru/drugs/lekarstvennie_svoystva_pishevih_rasteniy/zemlyanika.html

## ОБОСНОВАНИЕ К СОСТАВЛЕНИЮ ТЕХНИЧЕСКОГО ЗАДАНИЯ НА ГАЗОВЫЙ ХРОМАТОГРАФ

**Цветков Н.А., студ. 4 курса**
Руководитель: **Басевич А.В.,** канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** cvetkov-nikolaj@yandex.ru

В статье обоснована необходимость в составлении технического задания на газовый хроматограф.

***Ключевые слова:*** *техническое задание, газовая хроматография.*

Согласно требованиям Приказа Минпромторга России от 14.06.2013 №916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики» на фармацевтическом предприятие технологическое и аналитическое оборудование подлежит квалификации.

Лабораторное оборудование классифицируется с учетом его конфигурации и сложности применения программного обеспечения на основе предполагаемого использования системы и способности генерировать, сохранять или повторной обработки анализа данных. Категоризация является руководством для определения требуемого объема квалификационных испытаний и может зависеть от фактического использования оборудования.

Категория А – стандартное оборудование, в котором отсутствует возможность измерения или не требующие калибровки.

Категория В – стандартное оборудование и инструменты предоставляющие измеренные значения, а также оборудование контроля физических параметров (таких как температура, расход и давление), что обуславливает необходимость выполнения калибровки.

Категория С – Инструменты и компьютеризированные аналитические системы, в которых требования к функциональности, эксплуатации и пределы эксплуатации пользователя специфичны для аналитического применения.

Исходя из вышеперечисленного: газовый хроматограф относится к категории С.

В настоящее время газовая хроматография является одним из основных методов анализа летучих органических соединений. При анализе фармацевтических субстанций определяют остаточные органические растворители и родственные примеси, которые по большинстве своей природы летучи. Газовая хроматография имеет следующие достоинства:

• возможность определения с высокой точностью малых количеств газов органических соединений с высокой точностью
• относительная быстрота анализа
• высокая разделительная способность
• высокая чувствительность
• универсальность
• малый размер проб
• высокая точность анализа

Актуальность метода подтверждается как постоянным аппаратурным развитием, так и расширением круга материалов, используемых в качестве сорбента.

Газовый хроматограф состоит из нескольких обязательных узлов, таких как: источник газа-носителя, регулятор расхода подвижной фазы, устройство ввода образца, испаритель, колонка, детектор, регистрирующее устройство.

Все эти узлы могут иметь разную вариативность при работе, так например, детектор может быть:

• Пламенно-ионизационный детектор
• Детектор по теплопроводности
• Электронозахватный детектор
• Азотоно-фосфорный детектор
• Пламенно-фотометрический детектор
• Фотоионизационнный детектор

Поэтому, при выборе данного вида оборудования необходимо четко сформулировать требуемую опционность, которая должна быть отображена в техническом задании.

Большинство производителей данного оборудования предлагают широкую линейку опций при выборе оборудования. Например, компания Хроматэк (Россия) предлагает установить в хроматограф до 4 различных детекторов. Или компания Agilent (США) предлагает огромный выбор капиллярных колонок с различной длиной и диаметром, а также с разными сорбентами. Так как все это оборудование достаточно дорогостоящее, то предприятию необходимо выбрать только тот функционал оборудования, который необходим для проведения испытаний и является достаточным, а не избыточным.

Требование, что любое критическое оборудование должно быть квалифицировано сформулировано в правилах GMP. Поскольку контроль качества является одним из важных этапов производства лекарственных средств, то данное требование GMP нужно относить и к оборудованию контрольных аналитических лабораторий. А техническое задание является основой квалификации эксплуатационных характеристик.

Квалификация проекта (DQ): документально оформленное подтверждение того, что оборудование или систем является пригодным для применения по назначению.

Квалификация монтажа (IQ): документально оформленное подтверждение того, что монтаж оборудования выполнен в соответствии с утвержденным проектом, рекомендациями изготовителя и (или) требованиями производителя лекарственных средств.

Квалификация функционирования (OQ): документально оформленное подтверждение того, что оборудование функционируют в соответствии со своим предназначением во всех предусмотренных режимах работы.

Квалификация эксплуатации (PQ): документально оформленное подтверждение того, что оборудование при совместном использовании работает эффективно и с воспроизводимыми показателями в соответствии с установленными требованиями и характеристиками процесса.

**Вывод**

Полнота и правильность технического задания является залогом успешного обеспечения качества при проведении испытаний образцов и экономии денежных средств.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 N 916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики»
2. Хайвер К. Высокоэффективная газовая хроматография. [Электронный ресурс] / http://www.anchem.ru/chromos/vegh.pdf (Дата обращения 29.02.2018)
3. Американская фармакопея USP32-NF27 [Электронный ресурс] / http://www.fptl.ru/biblioteka/farmakopei.html (Дата обращения 29.02.2018)

**SUMMARY**

***COMPILATION OF USER REQUIREMENTS SPECIFICATION FOR GAS CHROMATOGRAPH***

**Tsvetkov N.A., 4th year student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Necessary of compiling user requirements specification for a gas chromatograph is proved in this article.

***Key words:*** User Requirements Specification, gas chromatography.

**REFERENCES**

1. The order of Ministry of Industry and Trade of Russia of 14.06.2013 N 916 “On Approval of Rules of Good Manufacturing Practices”
2. Haiver K. High effective gas chromatography. [Internet resource] / http://www.anchem.ru/chromos/vegh.pdf (Date of request 29.02.2018)
3. United States Pharmacopeia USP32-NF27 [Internet resource] / http://www.fptl.ru/biblioteka/farmakopei.html (Date of request 29.02.2018)

## ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СОСТАВА КРЕМА С ИЗОФЛАВОНОИДАМИ КЛЕВЕРА ЛУГОВОГО НА ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ И ПОТРЕБИТЕЛЬСКИЕ КАЧЕСТВА ПРОДУКТА

**Чапчаева Л.А., магистр. 2 года обучения**
Руководитель: **Сорокин В.В.,** канд. фарм. наук.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** Lada.Chapchaeva@pharminnotech.com

В работе рассмотрен вопрос разработки состава крема косметического с изофлавоноидами, исходя из технологических и потребительских качеств готового продукта.

***Ключевые слова:*** *клевер луговой, изофлавоноиды, натуральная косметика, состав крема.*

*Кремы косметические* – (англ. cream) – средства, предназначенные для ухода за кожей, ногтями и волосами. Представляют собой смесь синтетических и натуральных продуктов: жиров, воска, масел, настоев или экстрактов лекарственных трав, витаминов, консервантов, отдушек и других добавок, обеспечивающих потребительские свойства кремов. Вырабатывают кремы эмульсионного типа, гели и жировые. К кремам относят косметическое молочко, сливки, сметанку, эмульсии, пилинги, скрабы, кремы на гелевой основе и другие аналогичные изделия [1].

В последние годы стремительно увеличивается спрос на косметические продукты, содержащие в своем составе компоненты натурального происхождения (эмоленты, пленкообразователи, загустители, консерванты, красители и др.). При этом косметические изделия должны не только оказывать моментальный эффект (смягчение, увлажнение, придание определенного цвета, тона и маскировка недостатков кожи в случае декоративной косметики), но и иметь привлекательный внешний вид, а также содержать в своем

составе вещества, обладающие различными функциональными свойствами (антиоксидантная активность, сокращение морщин и т.д.).

Особое внимание на сегодняшний день уделяется косметическим средствам, содержащим в своем составе антиоксиданты, способствующие защите клеток кожи от окислительного стресса, негативного воздействия УФ-излучения, а, следовательно, и от преждевременного старения.

Одним из наиболее перспективных источников природных антиоксидантов является клевер луговой, основными активными веществами которого являются фитоэстрогены, представленные группой изофлавонов (формононетин, биоханин, дайдзеин, генистеин и др.)

Это позволяет говорить о том, что применение экстракта клевера лугового в качестве биологически активной добавки при производстве косметических изделий, изучение его свойств и физиологического воздействия на кожу актуально и перспективно.

## Экспериментальная часть

В качестве объекта исследования был взят состав крема с различным содержанием компонентов в основе (таблица 1).

**Таблица 1**

| Наименование компонента | Состав №1 | Состав №2 | Состав №3 | Состав №4 | Состав №5 |
|---|---|---|---|---|---|
| | Содержание, % | Содержание, % | Содержание, % | Содержание, % | Содержание, % |
| **Масляная фаза** | | | | | |
| Моностеарат глицерина | 0,5 | 0,6 | 0,7 | 0,8 | 0,9 |
| Стеариловый спирт | 1 | 1,2 | 1,4 | 1,6 | 1,8 |
| Цетиловый спирт | 1 | 1,2 | 1,4 | 1,6 | 1,8 |
| Стеарат диэтиленгликоля | 0,95 | 1,14 | 1,33 | 1,52 | 1,71 |
| Стеарат ПЭГ-400 | 0,5 | 0,6 | 0,7 | 0,8 | 0,9 |
| Полисорбат 20 | 0,4 | 0,48 | 0,56 | 0,64 | 0,72 |
| ПЭГ-40 гидрогензированное касторовое масло | 0,25 | 0,3 | 0,35 | 0,4 | 0,45 |
| Дипропиленгликоль | 0,4 | 0,48 | 0,56 | 0,64 | 0,72 |
| Масло кукурузное | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| Изопропилмиристат | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| **Водная фаза** | | | | | |
| Глицерин | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Экстракт клевера | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Бактерицид | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 |
| Отдушка | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 |
| Вода очищенная | 75,45 | 74,45 | 73,45 | 72,45 | 71,45 |

## СОСТАВЫ КРЕМА КОСМЕТИЧЕСКОГО

*Органолептический анализ* косметических продуктов проводили по ГОСТ 29188.0 [2]: внешний вид и цвет крема определяется просмотром пробы, помещенной тонким ровным слоем на предметное стекло или лист белой бумаги; однородность указанных изделий – отсутствие комков и крупинок – определяют на ощупь легким растиранием пробы.

*Определение pH* – потенциометрический метод по ГОСТ 29188.2 [3]. Значения водородного показателя у кремов варьируется от 5,2 до 5,7.

*Коллоидную стабильности* эмульсии проверяли по ГОСТ 29188.3 [4]: эмульсию считают стабильной, если после центрифугирования в пробирках наблюдают выделение не более капли водной фазы или слоя масляной фазы не более 0,5 см.

По результатам испытаний установлено, что все образцы соответствуют установленным требованиям качества.

Для определения текстуры крема использовали метод измерения вязкости на вискозиметре Брукфильда DV-II+ Pro. Измерение производилось при температуре 20ºС и разных скоростях вращения шпинделя [5].

При измерении вязкости стоит обращать внимание на вращающий момент шпинделя, который не должен быть менее зачения 10%.

Результаты испытаний представлены в таблице 2.

**Таблица 2**

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗМЕРЕНИЯ ВЯЗКОСТИ**

| | **Номер состава крема** | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **1** | | | **2** | | | **3** | | | **4** | | | **5** | | |
| Скор., об/мин | **100** | **60** | **40** | **100** | **60** | **40** | **100** | **60** | **40** | **100** | **60** | **40** | **100** | **60** | **40** |
| | 4820 | 5450 | 6625 | 5650 | 6900 | 8300 | 8000 | 9500 | 11400 | 9150 | 8700 | 9500 | 8800 | 12000 | 14500 |
| | 4690 | 5433 | 6525 | 5320 | 6933 | 8200 | 7990 | 9650 | 11300 | 8500 | 8500 | 9150 | 8700 | 11650 | 14800 |
| 1 | 4660 | 5383 | 6650 | 5300 | 6917 | 8125 | 7920 | 9550 | 11200 | 8250 | 8600 | 8800 | 8600 | 11667 | 15000 |
| | 4610 | 5350 | 6650 | 5210 | 6883 | 8325 | 7980 | 9450 | 11450 | 7450 | 8850 | 9000 | 8500 | 11917 | 14700 |
| | 4590 | 5333 | 6675 | 5090 | 6750 | 7800 | 7910 | 9500 | 11400 | 7000 | 8800 | 9500 | 8550 | 12150 | 14300 |
| | 4390 | 5410 | 6800 | 5200 | 7600 | 7600 | 7500 | 9400 | 10950 | 8500 | 9300 | 10700 | 8450 | 12500 | 14500 |
| | 4400 | 5417 | 6650 | 5050 | 7400 | 7300 | 7530 | 9350 | 10900 | 8450 | 9200 | 11000 | 8500 | 12150 | 14200 |
| 2 | 4410 | 5367 | 6550 | 5040 | 6967 | 7125 | 7550 | 9417 | 10850 | 8550 | 9050 | 10800 | 8600 | 11500 | 14000 |
| | 4380 | 5333 | 6450 | 4930 | 6717 | 7150 | 7510 | 9350 | 10750 | 8530 | 8700 | 10200 | 8700 | 11350 | 13800 |
| | 4390 | 5350 | 6375 | 4760 | 6450 | 7225 | 7450 | 9367 | 10800 | 8350 | 8600 | 9950 | 8650 | 11250 | 13600 |
| | 4420 | 5500 | 6675 | 4970 | 6800 | 7300 | 7400 | 9400 | 10750 | 7800 | 8400 | 10400 | 8950 | 11000 | 14700 |
| | 4410 | 5400 | 6700 | 4980 | 6750 | 7125 | 7480 | 9500 | 10625 | 7200 | 8500 | 10150 | 8700 | 11350 | 14450 |
| 3 | 4400 | 5317 | 6550 | 4890 | 6700 | 7075 | 7390 | 9350 | 10400 | 7000 | 7800 | 10400 | 8600 | 11250 | 14600 |
| | 4320 | 5287 | 6475 | 4960 | 6667 | 7300 | 7370 | 9417 | 10350 | 6850 | 7600 | 9500 | 8800 | 11150 | 14350 |
| | 4300 | 5267 | 6350 | 4930 | 6600 | 7100 | 7400 | 9250 | 10400 | 6900 | 7450 | 9900 | 8750 | 11400 | 14400 |
| | 4360 | 5300 | 6550 | 5220 | 6500 | 7600 | 7400 | 9200 | 10500 | 6400 | 8100 | 9300 | 8200 | 11400 | 14500 |
| | 4270 | 5167 | 6375 | 5010 | 6717 | 7250 | 7440 | 9100 | 10550 | 6580 | 8200 | 8800 | 8100 | 11250 | 14200 |
| 4 | 4150 | 5250 | 6400 | 4960 | 6600 | 7150 | 7450 | 9150 | 10650 | 6520 | 8400 | 10000 | 7900 | 11500 | 14400 |
| | 4120 | 5283 | 6350 | 4890 | 6450 | 7100 | 7500 | 9017 | 10725 | 6210 | 7800 | 9500 | 7700 | 11300 | 14450 |
| | 4110 | 5200 | 6300 | 4830 | 6417 | 7200 | 7450 | 9200 | 10525 | 6280 | 7750 | 9650 | 7500 | 11450 | 14250 |
| | 4060 | 5267 | 6175 | 5040 | 6400 | 6925 | 7300 | 9100 | 11800 | 6250 | 8400 | 10000 | 8500 | 12000 | 14600 |
| | 4050 | 5217 | 6150 | 4930 | 6333 | 7100 | 7230 | 9000 | 11250 | 6180 | 8200 | 9400 | 8300 | 12100 | 14400 |
| 5 | 4020 | 5200 | 6050 | 4870 | 6250 | 6950 | 7360 | 9050 | 10975 | 6520 | 7650 | 10800 | 8000 | 11700 | 14650 |
| | 3990 | 5187 | 6050 | 4810 | 6417 | 6850 | 7280 | 9000 | 10925 | 6570 | 6500 | 9900 | 7850 | 11850 | 14500 |
| | 4000 | 5133 | 6075 | 4910 | 6383 | 6775 | 7260 | 9100 | 10800 | 6820 | 6600 | 9750 | 7750 | 11400 | 14750 |
| СР | **4333** | **5312** | **6447** | **5030** | **6700** | **7358** | **7522** | **9295** | **10889** | **7312** | **8226** | **9842** | **8386** | **11609** | **14424** |

Результаты показали, что вращающий момент шпинделя наивысший при скорости вращения 100 об/мин и колеблется от 40% (1 образец) до 85% (5 образец).

**Выводы**

По результатам проведенных испытаний крема с изофлавоноидами клевера лугового можно сделать вывод, что из рассмотренных составов крема оптимальным по технологическим и потребительским качествам является состав №5.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Вилкова С.А. Товароведение и экспертиза парфюмерно-косметических товаров / С.А. Вилкова. – Учебник для вузов. – М.: Д. литература, 2015.

2. ГОСТ 29188.0-91. Изделия парфюмерно-косметические. Правила приемки, отбора проб, методы органолептических испытаний. – Введ. 1993-01-01. – М.: ИПК Издательство стандартов, 2003. – 3 с.

3. ГОСТ 29188.2-91. Изделия косметические. Метод определения водородного показателя pH. – Введ. 1993-01-01. – М.: ИПК Издательство стандартов, 2003. – 3 с.

4. ГОСТ 29188.3-91. Изделия косметические. Методы определения стабильности эмульсии. – Введ. 1993-01-01. – М.: ИПК Издательство стандартов, 2003. – 3 с.

5. ГОСТ 25271-93. Пластмассы. Смолы жидкие, эмульсии или дисперсии. Определение кажущейся вязкости по Брукфильду. Введ. 1995-01-01. – М.: Издательство стандартов, 2017. – 11 с.

**SUMMARY**

***STUDY OF THE INFLUENCE OF THE COMPOSITION OF CREAM WITH ISLAVONOIDS OF CLOWRER LUGAGO ON THE TECHNOLOGICAL AND CONSUMER QUALITIES OF THE PRODUCT***

**Chapchaeva L.A., 2nd year master student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The optimal composition of the cream is considered in this paper, which is based on the technological and consumer qualities of the product.

***Key words:*** meadow clover, isoflavonoids, natural cosmetics, cream composition.

**REFERENCES**

1. Vilkova S.A. Commodity research and examination of perfume and cosmetics products / SA Vilkova. – Textbook for high schools. – M.: Business Literature, 2015.

2. GOST 29188.0-91. Perfume and cosmetic products. Rules for acceptance, sampling, methods of organoleptic testing. – Enter. 1993-01-01. – M.: IPK Publishing House of Standards, 2003. – 3 p.

3. GOST 29188.2-91. Cosmetic products. Method for determining the pH value of pH. – Enter. 1993-01-01. – M.: IPK Publishing House of Standards, 2003. – 3 p.

4. GOST 29188.3-91. Cosmetic products. Methods for determining the stability of emulsion. – Enter. 1993-01-01. – M.: IPK Publishing House of Standards, 2003. – 3 p.

5. GOST 25271-93. Plastics. Resins are liquid, emulsions or dispersions. Determination of apparent viscosity by Brookfield. Enter. 1995-01-01. – M.: Publishing house of standards, 2017. – 11 p.

# РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ДВУХСЛОЙНЫХ ТАБЛЕТОК, ПОКРЫТЫХ ПЛЕНОЧНОЙ ОБОЛОЧКОЙ, СОДЕРЖАЩИХ РАМИПРИЛ И ЛЕРКАНИДИПИН

**Шадрин А.А., асп. 4 года обучения**
Руководитель: **Флисюк Е.В.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** aleksey.shadrin@pharminnotech.com

В статье приведены результаты исследования по сравнению нанесения пленочной оболочки на двухслойные таблетки-ядра, содержащие рамиприл и лерканидипин, в аппарате барабанного типа и в аппарате псевдоожиженного слоя с резервуаром конструкции Вурстера.

***Ключевые слова:*** *рамиприл, лерканидипин, двухслойные таблетки, нанесение пленочной оболочки.*

На современных фармацевтических предприятиях применяются следующие аппараты для нанесения пленочной оболочки: установки барабанного типа; аппараты псевдоожиженного слоя (в кипящем слое, в фонтанирующем слое, нанесение пленкообразующего раствора по касательной); технологии струйного псевдоожижения.

Наиболее перспективными в фармацевтической промышленности для нанесения пленочных оболочек на таблетки являются аппараты барабанного типа. Одним из преимуществ данных аппаратов является возможность нанесения покрытия на материалы разных форм и размеров – от гранул (пеллет) до крупных таблеток [1,2].

Отличительной особенностью этих аппаратов является наличие вращающегося перфорированного барабана, в котором создается невысокая скорость движения таблеток в слое при оптимальном перемешивании всего материала. Данная особенность позволяет получать высокое качество покрытия.

В данной работе была использована установка фирмы Chongqing Jinggong Pharmaceutical machinery Co., LTD, Китай, модель МТС-1.

Нанесение пленочного покрытия на таблетки в аппаратах ПОС представляет собой процесс напыления тонкой пленки на поверхность таблеток, находящихся в псевдоожиженном состоянии. Псевдоожиженное состояние таблеток обеспечивается потоком воздуха, создаваемого вентилятором. Скорость подачи раствора определяется его вязкостью, а скорость движения воздуха в аппарате – размером камеры и количеством таблеток, находящихся в ней.

Для аппаратов псевдоожиженного слоя (ПОС) по месту размещения форсунки различают нанесение покрытий распылением сверху, нанесение покрытий распылением снизу и нанесение покрытий распылением сбоку [3].

В данной работе был использован аппарат ПОС с распылением снизу с резервуаром конструкции Вурстера фирмы Glatt, Германия, модель Midi Glatt.

Целью данной работы является сравнение нанесения пленочной оболочки на двухслойные таблетки-ядра, содержащие рамиприл и лерканидипин, в аппарате барабанного типа и в аппарате ПОС с резервуаром конструкции Вурстера.

## Экспериментальная часть

Объектом данного исследования является двухкомпонентный лекарственный препарат, представляющий собой двухслойную таблетку на основе двух активных фармацевтических субстанций: рамиприл и лерканидипин, покрытую пленочной оболочкой.

Рамиприл и лерканидипин – лекарственные вещества для лечения артериальной гипертензии, относящиеся к классу ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов кальция последнего поколения (или блокаторов кальциевых каналов) соответственно.

Фактически готовый продукт представляет собой две спрессованные вместе таблетки, покрытые пленочной оболочкой: в одном слое находится рамиприл, а в другом лерканидипин, каждый с собственными вспомогательными веществами [4, 5].

Двухслойные таблетки-ядра получали на лабораторном таблеточном прессе (CAMBCAVI C&C600B, Китай) со следующими технологическими параметрами: масса таблетки – 200±4 мг, прочность на раздавливание – 10÷12 кгс, диаметр таблетки – 7 мм, высота таблетки – 4,8 ± 0,3 мм.

С целью получения подходящей массы слоя таблеток в аппаратах при нанесении пленочной оболочки были использованы таблетки-плацебо, состоящие из микрокристаллической целлюлозы и лактозы моногидрата. Для обеспечения равномерного перемешивания и нанесения пленочной оболочки, масса и диаметр таблеток-плацебо были аналогичны двухслойным таблеткам, а отличие было по высоте – 3,3 мм.

В качестве пленкообразующей композиции была выбрана готовая оболочка желтого цвета Vivacoat PC фирмы JRS-pharma, Германия, следующего состава: ГПМЦ, ГПЦ, тальк, титана диоксид, железа оксид желтый.

Для нанесения пленочной оболочки в аппарате барабанного типа была приготовлена 13 % суспензия и взято 300 г таблеток-ядер, из которых двухслойные таблетки-ядра составляли 10 % от общей массы.

Перед началом работы суспензия была отфильтрована через сито и отвешена в количестве 69,23 г, таблетки обеспылены и взвешены.

Технологические параметры нанесения пленочной оболочки в аппарате барабанного типа представлены в таблице 1.

**Таблица 1**

**ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ НАНЕСЕНИЯ ПЛЕНОЧНОЙ ОБОЛОЧКИ В АППАРАТЕ БАРАБАННОГО ТИПА**

| Технологический параметр | Значение |
|---|---|
| Температура входящего воздуха | 60-65 °С |
| Температура выходящего воздуха | 40-45 °С |
| Скорость вращения барабана | 6-8 об/мин |
| Скорость подачи пленкообразующей суспензии | 5-10 мл/мин |
| Давление на форсунку | 0,4 МПа |
| Поток воздуха, создаваемый вентилятором | 5-8 $м^3$/ч |
| Температура в слое таблеток | 33-36 °С |
| Процент нанесения оболочки | 3 % |

Для нанесения пленочной оболочки в аппарате ПОС с резервуаром конструкции Вурстера была приготовлена 13 % суспензия и взято 200 г таблеток-ядер, из которых двухслойные таблетки-ядра составляли 15 % от общей массы.

Перед началом работы суспензия была отфильтрована через сито и отвешена в количестве 46,15 г, таблетки обеспылены и взвешены.

Технологические параметры нанесения пленочной оболочки в аппарате ПОС с резервуаром конструкции Вурстера в таблице 2.

**Таблица 2**

**ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ НАНЕСЕНИЯ ПЛЕНОЧНОЙ ОБОЛОЧКИ В АППАРАТЕ ПОС С РЕЗЕРВУАРОМ КОНСТРУКЦИИ ВУРСТЕРА**

| Технологический параметр | Значение |
|---|---|
| Температура входящего воздуха | 65 °С |
| Давление воздуха на решетку | 0,8-0,9 бар |
| Давление воздуха на форсунку | 1,2 бар |
| Скорость подачи пленкообразующей суспензии | 3,7 мл/мин |
| Температура в слое таблеток | 37-39 °С |
| Процент нанесения оболочки | 3 % |

После получения двухслойных таблеток, покрытых пленочной оболочкой, была произведена оценка внешнего вида и равномерность нанесения пленочной оболочки по массе:

- аппарат барабанного типа

таблетки имели ровную, гладкую поверхность без дефектов покрытия, отклонение по массе отдельных таблеток составляло не более 1 % – 204-207 мг, при средней массе 206 мг.

- аппарат ПОС с резервуаром конструкции Вурстера таблетки имели гладкую поверхность со стороны слоя с лерканидипином, и неровные края со стороны слоя с рамиприлом, наблюдался дефект повреждения краев, отклонение по массе отдельных таблеток составляло не более 2 % – 201-206 мг, при средней массе 204 мг.

**Выводы**

В процессе нанесения пленочной оболочки на двухслойные таблетки-ядра, как в аппарате барабанного типа, так и в аппарате ПОС с резервуаром конструкции Вурстера, ни одна таблетка не расслоилась по границе двух слоев, что говорит о хорошей адгезии обеих масс для таблетирования.

Аппарат ПОС с резервуаром конструкции Вурстера не подходит для нанесения пленочной оболочки на двухслойные таблетки-ядра данного состава. Увеличение прочности таблеток-ядер не улучшает ситуацию – слой с рамиприлом после процесса покрытия оболочкой также имеет дефект по сколам. Таким образом, для нанесения пленочной оболочки на двухслойные таблетки предпочтительнее использование аппарата барабанного типа.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Меньшутина Н. В., Мишина Ю. В., Алвес С. В. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства. – Т. 1. – М.: Издательство БИНОМ, 2012. – 328 с.

2. Техническая информация компании Colorcon, 2001 г.

3. Флисюк Е. В. Пленочные покрытия таблеток / Е. В. Флисюк, Ю. В. Карбовская. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2016. – 180 с.

4. Шадрин, А.А. Исследование высвобождения рамиприла и лерканидипина из комбинированного препарата в виде двухслойной таблетки / А.А. Шадрин, П.С. Крамаренко // Сборник материалов VII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 24-25 апреля 2017 г. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2017. – С. 472-476.

5. Шадрин, А.А. Исследование химической совместимости двух субстанций в одной лекарственной форме в виде таблеток / А.А. Шадрин, Е.В. Флисюк, А.О. Карасавиди, Е.Н. Кириллова, П.С. Крамаренко, О.А. Терентьева // Успехи современной науки и образования. – 2016. – Т. 4 – № 11. – С. 157-163.

**SUMMARY**

***DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY OF BI-LAYER FILM-COATED TABLETS CONTAINING RAMIPRIL AND LERCANIDIPINE***

**Shadrin A.A., 4th year postgraduate student,**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

This article describes the study of comparing a film coating on bi-layer core tablets, containing ramipril and lercanidipine, in a drum-type apparatus and in a fluid bed apparatus with a Wurster reservoir.

***Key words:*** ramipril, lercanidipine, bi-layer tablets, film coating.

**REFERENCES**

1. Menshutina N.V., Mishina Y.V., Alves S.V. Innovative technologies and equipment for pharmaceutical production. – V. 1. – Moscow: BINOM, 2012. – 328 p.

2. Colorcon Technical Information, 2001.

3. Flisyuk E.V. Film coating of tablets / E.V. Flisyuk, Y. V. Karbovskaya. – Saint-Petersburg.: SPCPA, 2016. – 180 p.

4. Shadrin, A.A. Research of release of combination drug in the form of bi-layer tablets containing ramipril and lercanidipine / A.A. Shadrin, P.S. Kramarenko // Collection of materials of the VII All-Russian scientific conference of students and postgraduate students with international participation "Young pharmacy is the potential of the future. Saint-Petersburg, April 24-25, 2017, – Saint-Petersburg.: SPCPA, 2017. – P. 472-476.

5. Shadrin, A.A. The study on chemical compatibility of two pharmaceutical substances in one dosage form in tablet / A.A. Shadrin, E.V. Flisyuk, A.O. Karasavidi, E.N. Kirillova, P.S. Kramarenko, O.A. Terent'eva // Success of modern science an education. – 2016. – V. 4 – № 11. – P. 157-163.

# СЕКЦИЯ 4. АКТУАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА И СТАНДАРТИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИРОДНОГО И СИНТЕТИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

## ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ СУБСТАНЦИИ ЦИСТ *ARTEMIA SALINA* ДЛЯ РАЗРАБОТКИ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

**Адиш А.С., студ. 4 курса; Фархадова А.Ф., магистрант 1 курса**
Руководитель: **Устенова Г.О.**, д. фарм. н., профессор
Республиканское государственное предприятие «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова» Министерства здравоохранения Республики Казахстан,
050012, город Алматы, улица Толе Би, 88, Республика Казахстан

***E-mail**:* akmaraladish@gmail.com

Расширенный спектр незаменимых жирных кислот, гормонов, витаминов, каротиноидов, аминокислот и БАВ, содержащихся в сырье цист *Artemia salina*, могут быть применены в фармацевтической промышленности для разработки мягкой лекарственной формы. В статье представлены литературные данные о количественном и качественном составе *Artemia salina*.

***Ключевые слова:*** *зоопланктон, артемия салина, Artemia salina, цисты, науплиус, ракообразные.*

Артемия – зоопланктон, обитание которого в природе установлено только в озерах и водоемах с высоким показателем солености. Род *Artemia* включает в себя 5 видов. В Республике Казахстан встречается *Artemia salina*. Данный вид обнаружен в озерах Северо-Восточного Казахстана [1]. Рачки обитают в воде с высокой соленостью (до 300 г/л), и способны выживать в воде с перманганатом калия и нитратом серебра, не требовательны к содержанию в воде кислорода, чувствительны к йоду [2].

Химический состав *Artemia* характеризуется высоким содержанием белков, жиров, жирных кислот, незаменимых аминокислот, гормонов, витаминов и других биологически активных соединений. Состав и соотношение этих компонентов изменяется в процессе онтогенеза. Особую ценность имеют цисты рачков, являясь богатым источником нуклеиновых кислот, а также витамина В12 [3].

Цисты покрыты хорионом – твердым слоем, состоящим из липопротеинов, пропитанных хитином и продуктом распада гемоглобина – гематином [4]. В процессе развития зоопланктона содержание углеводов значительно изменяется (рис. 1). 98% от общего количества углеводов с хитином, составляют глицерин, трегалоза и полисахарид. Хитин обладает консервирующими и сорбционными свойствами, который защищает организм от радиоактивного излучения, снижает рост раковых клеток, предупреждает развитие инфарктов и инсультов (повышает эффект ранозаживляющих препаратов), эффективен при воспалительных процессах, ускоряет процессы регенерации тканей [5].

У науплиев в период развития снижается содержание углерода, что связано со спецификой механизма пищеварения. Содержание углеводов в процессе онтогенеза рачка увеличивается и составляет: в цистах 28,42%, в науплиях 39,92% , у взрослых особей – 35,99%. Количество азота изменяется в меньшей степени и доходит до: 6,51; 7,82 и 8,54% соответственно. При этом азот, входящий в состав белков, составляет 32,69-45,10% у взрослых особей и до 57,56% у науплиев. Соотношения углерода к азоту в цистах может изменяться в различных периодах [4].

Немаловажным фактором является содержание металлов в цистах, науплии и во взрослых особях. По данным таблицы 1 [2], в цистах и во взрослых особях содержится высокая концентрация железа.

**Таблица 1**

**СОДЕРЖАНИЕ МЕТАЛЛОВ В ЦИСТАХ, НАУПЛИЯХ И ВЗРОСЛЫХ ОСОБЯХ АРТЕМИИ (МКГ/Г СУХОЙ МАССЫ)**

| Металл | Цисты | Науплии | Взрослые особи |
|---|---|---|---|
| Железо | 1860 | 70 | 1846 |

| Металл | Цисты | Науплии | Взрослые особи |
|---|---|---|---|
| Цинк | 125 | 104 | 0 |
| Свинец | 17 | 3.0 | 0 |
| Медь | 14 | 9.2 | 0 |
| Кадмий | 0.09 | 0.12 | 0 |
| Хром | 3.7 | 0.66 | 0 |
| Никель | 4.0 | 0.09 | 0 |
| Кобальт | 1.6 | 0.14 | 0 |
| Скандий | 0.4 | 0 | 0 |
| Сурьма | 0.5 | 0 | 0 |
| Цезий | 1.2 | 1.0 | 0 |
| Рубидий | 6.5 | 7.5 | 0 |
| Кальций | 0 | 0 | 2272 |
| Магний | 0 | 0 | 2802 |
| Кремний | 0 | 0 | 4211 |
| Алюминий | 0 | 0 | 6066 |

В белках цист обнаружено 18 аминокислот, 8 из которых незаменимые. В большом количестве содержатся аспарагиновая и глютаминовая аминокислоты, а также серин и аланин (табл. 2) [2].

**Таблица 2**

**СОДЕРЖАНИЕ ОБЩИХ АМИНОКИСЛОТ В АРТЕМИИ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ЕЕ РАЗВИТИЯ (%)**

| Аминокислота | Цисты | Науплии | Взрослые особи |
|---|---|---|---|
| Цистин | 1,6-1,8 | 1,0-3,4 | 2,3 |
| Аспарагиновая | 10,6-22,8 | 4,7-14,2 | 9,3 |
| Треонин | 0,01-1,9 | 4,2-9,5 | 4,1 |
| Серин | 5,8-8,6 | 3,9-13,1 | 4,8 |
| Глютаминовая | 15,2-19,5 | 5,9-14,8 | 14,4 |
| Пролин | 4,9-5,9 | 4,2-11,2 | 5,3 |
| Глицин | 4,9-6,0 | 5,2-13,5 | 5,5 |
| Аланин | 13,7-16,3 | 3,6-24,0 | 7,0 |
| Изолейцин | 0,01-0,5 | 0,7-6,5 | 5,8 |
| Лейцин | 0,6-1,4 | 1,5-9,5 | 8,2 |
| Тирозин | 1,9-8,5 | 2,6-9,1 | 4,5 |
| Гистидин | 0,8-1,8 | 0,8-4,2 | 1,8 |
| Лизин | 1,8-2,6 | 1,8-10,1 | 7,7 |
| Аргинин | 3,2-6,3 | 1,8-9,9 | 6,6 |
| Валин | 0,02-2,0 | 2,3-8,3 | 5,6 |
| Фенилаланин | 0,0-0,2 | 1,7-8,9 | 4,7 |
| Метионин | – | 1,5-3,2 | 2,7 |
| Таурин | 0,01-27,0 | 0,0-19,8 | - |

Содержание белка варьируется с учетом места обитания, стадии развития и пищи (рис. 1).
Содержание липидов во взрослых особях, науплии и цист представлено на рисунке 1.

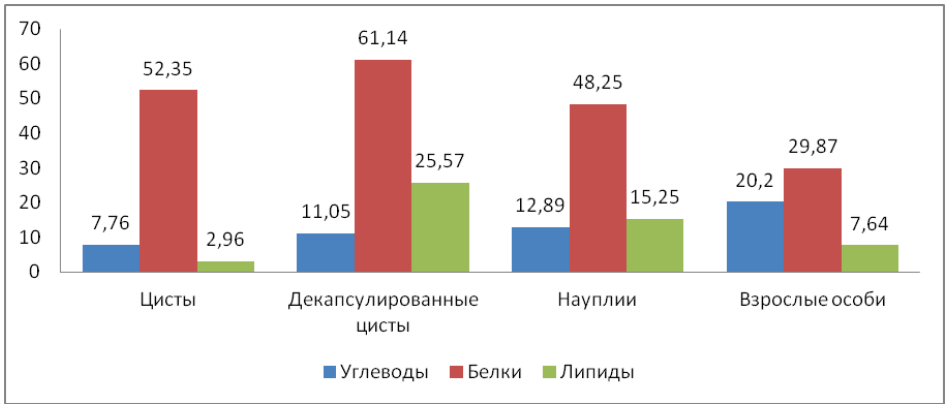



**Рис. 1.** Содержание углеводов, белков и липидов на разных стадиях развития (%, к сухой массе)

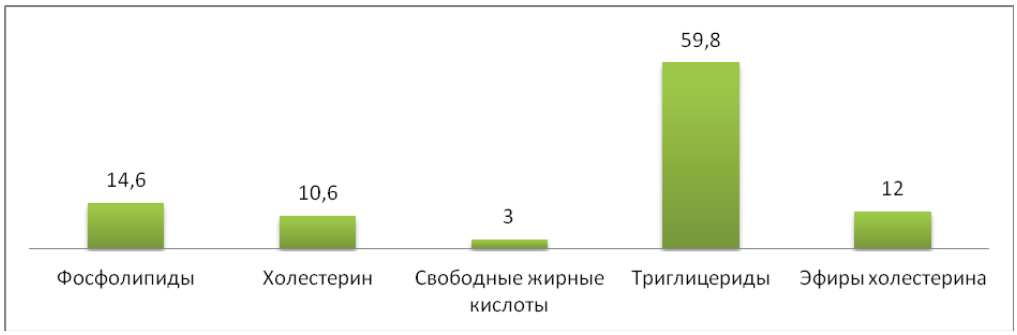



**Рис. 2.** Липидный состав цист артемии (% к общему содержанию липидов)

Общее содержание жирных кислот увеличивается в процессе развития ракообразного: в цистах артемии содержится 490-704 мг жирных кислот на 1 г липидов, у науплиев этот показатель возрастает до 602-854 мг/г [5].

## Вывод

Многообразие активных веществ дает право утверждать о возможности эффективного использования данной субстанции в промышленном производстве ЛС. В настоящее время проводится работа по получению экстракта артемии, с целью дальнейшего подтверждения литературных данных об антипролиферативном, регенерирующем действии экстракта артемии. В дальнейшем нами будет разрабатываться мягкая лекарственная форма, которая направлена на улучшение кровотока в тканях, стимуляцию обменных процессов в них, активизацию грануляции и эпителизации.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Махимова Ж.Н., Зинуллин З.А. Жасанды ортада Artemia salina шаяншаларын культивтеу технологиясын жасақтау: мат. Респ. науч.-практ. конф. / Западно-Казахстанский аграрно-технический университет им.Жангир хана (г.Уральск, Казахстан). – Уральск: ЗКАТУ им. Жангир хана, 2016. – С. 430-436.

2. Mioara Dumitrascu. Artemia Salina. Balneo-Research Journal, 2011; 2(4):119-122.

3. Веснина Л.В., Теряева И.Ю. Значение водных биологических ресурсов в заповедных территориях алтайского края: мат. Международ. молодеж. научн. конф. / Институт экологии Волжского бассейна РАН (г. Тольятти). – Тольятти: ИЭВБ РАН, 2017. – С. 65-68.

4. Барулин Н.В., Плавский В.Ю., Орлович В.А. Жаброногий рачок Artemia salina L. как объект для исследования биологической активности оптического излучения низкой интенсивности. Вопросы рыбного хозяйства Беларуси, 2012; 28: 42-49.

5. Пат. 2404786C2 Рос. Федерация. Способ получения экстракта из цист, или науплий, или взрослых особей рачка Artemia salina для наружного или внутреннего применения / К.Н. Шишляков и др. – № 2008152925A; заявл. 2010-07-10; опубл. 2010-11-27.

**SUMMARY**

***PROSPECTS OF APPLICATION OF SUBSTANCE ARTEMIA SALINA'S CYSTS FOR THE DEVELOPMENT OF THE SOFT DOSAGE FORM***

**Adish A.S., 4th year student**
**Asfendiyarov Kazakh National Medical University;**
**88, Tole Bi St., Almaty, 050000, Kazakhstan**

Extended spectrum of irreplaceable fat acids, hormones, vitamins, carotenoid, amino acids and biologically active substances contained in raw material of cysts of *Artemia salina*, can be used in pharmaceutical industry for development of soft dosage form. In the article literary data are presented about quantitative and quality composition of Artemia Salina.

***Key words:*** zooplankton, Artemia salina, cysts, nauplia, Crustacea.

**REFERENCES**

1. Mahimova J.N., Zinnulin Z.A. Technology of cultivation of cancers of Artemia *salina* in artificial conditions: mat. Of resp. science-practical conf. West Kazakhstan Agricultural and Technical University named after Zhangir Khan (Uralsk, Kazakhstan). – Uralsk: WKATU named after Zhangir Khan, 2016. – P. 430-436.

2. Mioara Dumitrascu. Artemia Salina / Mioara Dumitrasu Balneo-Research Journal, 2011; 2(4):119-122.

3. Vesnina L.V., Teryayeva I.Yu. The importance of aquatic biological resources In the protected areas of the Altai Territory: International. youth. scientific. conf. / Institute of Ecology of the Volga Basin of the Russian Academy of Sciences (Togliatti). – Togliatti: IEVB RAS, 2017. – P. 65-68.

4. Barulin N.V., Plavsky V.Yu., Orlovic V.A. Artemia salina L., a zhed-legged crustacean. As an object for studying the biological activity of low-intensity optical radiation. Issues of the Fisheries of Belarus, 2012; 28: 42-49.

5. Pat. 2404786C2 Rus. Federation. Method for obtaining extract from cysts, or nauplii, or adult individuals of the *Artemia salina* crab for external or internal use / K.N. Shishlyakov and others – No. 2008152925A; appl. 2010-07-10; publ. 2010-11-27.

## ЙОДОМЕТРИЧЕСКИЙ МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕВОМИЦЕТИНА В ПРОПИСЯХ, СОДЕРЖАЩИХ ФУРАЦИЛИН

**Алибекова Ш.Б., студ. 5 курса**
Руководитель: **Баркаев Г.С.,** кандидат фарм. наук, зав каф. фармации
Дагестанский государственный медицинский университет,
367000, Махачкала, ул. И. Шамиля 46, Российская Федерация

***E-mail:*** sharipka95@mail.ru

Предложен метод количественного определения левомицетина в многокомпонентных лекарственных формах, проведена сравнительная характеристика с фармакопейным методом.

***Ключевые слова:*** *йодометрический метод, левомицетин, фурацилин.*

В аптечной рецептуре городских аптек г. Махачкалы часто встречается прописи, содержащие левомицетин в сочетании с фурацилином. Указанные сочетания применяются в прописях глазных капель, мази «Фулевил», инфузионных растворов, что вызывает необходимость контроля их качества.

В литературе для определения левомицетина в многокомпонентных лекарственных формах приведены различные методы анализа [1].

Государственная фармакопея СССР X издания [2] предлагает для определения левомицетина нитритометрический метод. Однако, количественное определение левомицетина в смеси, особенно в сочетании с фурацилином до настоящего времени ждет своего решения.

Нами был использован и усовершенствован куприметрический метод, суть которого заключается в образовании в щелочной среде и последующего разложении в разведенной серной кислоте комплексного соединения: $Cu^{2+}$ – левомицетин. Образующиеся при этом $Cu^{2+}$ ионы определяются йодометрическим методом.

Для сравнительной характеристики методики ГФ X и предложенного метода количественного определения левомицетина нами были приготовлены модельные растворы, содержащие 0,01% фурацилина и 0,15% левомицетина; 0,01% фурацилина и 0,20% левомицетина (табл. 1).

**Таблица 1**

**СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕВОМИЦЕТИНА В ПРИСУТСТВИИ ФУРАЦИЛИНА В МОДЕЛЬНЫХ РАСТВОРАХ**

| Концентрация левомицетина в модельных растворах, % | Содержание левомицетина в анализируемом объеме, г | Найдено | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | По ГФ X | | По предлагаемой | |
| | | г | % | г | % |
| 0,1500 | 0,0150 | 0,0154 | 102,8 | 0,0151 | 101,0 |
| 0,1500 | 0,0150 | 0,0156 | 106,5 | 0,0153 | 102,3 |
| 0,1500 | 0,0150 | 0,0155 | 104,3 | 0,0148 | 98,0 |
| 0,1500 | 0,0150 | 0,0154 | 102,8 | 0,0148 | 98,0 |
| 0,1500 | 0,0150 | 0,0158 | 107,6 | 0,0150 | 100,0 |
| 0,2000 | 0,0200 | 0,0215 | 109,0 | 0,0202 | 101,0 |
| 0,2000 | 0,0200 | 0,0214 | 108,0 | 0,0198 | 98,0 |
| 0,2000 | 0,0200 | 0,0210 | 105,0 | 0,0194 | 97,0 |
| 0,2000 | 0,0200 | 0,0208 | 104,6 | 0,0196 | 97,6 |
| 0,2000 | 0,0200 | 0,0213 | 107,0 | 0,0206 | 105,0 |
| метрологические характеристики | | | | | |
| | | | $\bar{x}$ =105,7 | | $\bar{x}$=99,6 |
| | | | S=1,64 | | S=1,54 |
| | | | $S_{\bar{x}}$=5,72 | | $S_{\bar{x}}$=5,51 |
| | | | A=±1,29 | | A=±1,19 |

Из таблицы 1 видно, что по методике ГФ X полученные результаты несколько завышены. Вероятно, это связано с побочными реакциями, протекающими с фурацилином или продуктами его разложения.

В ходе исследований нами установлено, что возможные побочные процессы $Cu^{2+}$ -ионов с фурацилином или продуктами его разложения можно устранить применением ацетатной буферной системы (pH 5,0-6,0). В таких условиях достигается селективное разложение комплекса $Cu^{2+}$ – левомицетин. На этом и основан усовершенствованный нами селективный способ определения левомицетина в присутствии фурацилина.

**Экспериментальная часть**

Методика количественного определения. К 10мл водного раствора, содержащего 0,1-02% левомицетина прибавляли 0,5мл 10% раствора NaOH и 0,5 % раствора Си804. Смесь перемешивали в течение 4-5 мин, фильтровали через ватный тампон (не очень плотный, входящий на 1,0-1,5см в отросток ворон-

ки) и промывали водой очищенной 3 раза по 3мл. К фильтрату прибавляли 0,25 мл разведенной уксусной кислоты (до pH 5,0-6,0), избыток калия йодида (1,0г) и через 5 мин выделившийся йод оттитровали 0,01Н раствором натрия тиосульфата (индикатор – крахмал).

1мл 0,0 Ш раствора натрия тиосульфата соответствует 0,00646г левомицетина.

Результаты анализа левомицетина в лекарственных формах, содержащих фурацилин, приведены в табл. 2.

Следует отметить, что мазь «Фулевил» перед определением в ней содержания левомицетина, обработали следующим образом: 2,0 мази (точная масса) помещали в коническую колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 5 мл воды, нагревали на кипящей водяной бане до расплавления основы, взбалтывали 4-5 мин и фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу вместительностью 50 мл. Извлечение повторяли 5 раз по 5мл. Объем фильтрата (приблизительно 30 мл) доводили водой очищенной до метки. Далее анализировали, как указано выше.

**Таблица 2**

**РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕВОМИЦЕТИНА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ, СОДЕРЖАЩИХ ФУРАЦИЛИН**

| № п/п | Пропись | Для анализа взято, мл | Содержание левомицетина во взятом объеме, г | Найдено | | Метрологические характеристики |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | г | % | |
| 1 | Левомицетина 0,50 г | 10,0 | 0,0100 | 0,0100 | 100,0 | $-_x$=100,0 |
| | Фурацилина 0,05 г | | 0,0100 | 0,0092 | 92,0 | S=1,65 |
| | Натрия хлорида 4,50 г | | 0,0100 | 0,0098 | 98,0 | $S-_x$=2,03 |
| | Воды очищенной 500,0 г | | 0,0100 | 0,0103 | 103,0 | A=±2,02 |
| | | | 0,0100 | 0,0106 | 106,0 | |
| 2 | Левомицетина 0,03 г | 10,0 | 0,0300 | 0,0296 | 99,0 | $-_x$=99,5 |
| | Кислоты борной 0,03 г | | 0,0300 | 0,0320 | 101,4 | S=1,40 |
| | Кальция хлорида 0,05 г | | 0,0300 | 0,0292 | 97,6 | $S-_x$=0,63 |
| | Раствора 0,02% | | 0,0300 | 0,0320 | 101,4 | A=±1,75 |
| | фурацилина 10,0 г | | 0,0300 | 0,0298 | 99,6 | |
| 3 | Мазь «Фулевил» | | | | | |
| | Левомицетина 2,00 г | 10,0 | 0,0080 | 0,0082 | 101,0 | $-_x$=99,8 |
| | Фурацилина 0,10 г | | 0,0080 | 0,0088 | 105,0 | S=2,54 |
| | Раствора ретинола ацетата | | 0,0080 | 0,0080 | 100,0 | $S-_x$=1,06 |
| | 3,44% – 10,0 г | | 0,0080 | 0,0076 | 97,0 | A=±2,66 |
| | 6,88% – 5,0 г | | 0,0080 | 0,0072 | 95,0 | |
| | 8,60% – 4,0 г | | | | | |
| | Ланолина безвод. До 100,0 г | | | | | |

Из таблицы 2 видно, что содержание левомицетина в анализированных лекарственных формах найдено в пределах, отвечающих требованиям НТД [2].

**Выводы**

Разработана методика йодометрического количественного определения левомицетина в лекарственных формах, содержащих фурацилин. Методика может быть использована провизорами-аналитиками аптечных управлений для контроля качества лекарственных форм, содержащих левомицетин в сочетании с фурацилином.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. – М., МБД- пресс-информ., 2009. – 606 с.
2. Государственная фармокопея СССР, X изд. – М., 1968. – 389-390 с.

**SUMMARY**

***IODOMETRIC METHOD FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF CHLORAMPHENICOL IN FORMULATIONS CONTAINING FURATSILIN***

**Alibekova S. B., 5th year student**

**Dagestan state medical University, 367000, Makhachkala, I. shamilya str. 46, Russian Federation**

The method of quantitative determination of levomycetin in multicomponent dosage forms is proposed, the comparative characteristic with the Pharmacopoeia method is carried out.

***Key words*:** iodometric methode, chloramphenicol, levomycetin, Furacilinum.

**REFERENCES**

1. Belikov V. G. Pharmaceutical chemistry. – M., MBD – press-inform., 2009– 606 p.
2. State Pharmacopoeia of the USSR X ed. – M., 1968. – 389-390 p.

## СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАПАВЕРИНА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЕГО ИОННОГО АССОЦИАТА

**Алимова С.Р., студ. 4 курса**

Руководитель: **Гамзаева У.Г.,** канд. хим. наук, доц.

Дагестанский Государственный Медицинский Университет,
367000, Махачкала, ул. Ленина д.1, Российская Федерация

***E-mail:*** saida_alimova_2018@mail.ru

Предложена методика количественного спектрофотометрического определения папаверина в растворах для инъекций на основе реакции образования окрашенного ионного ассоциата папаверина с медью (II) и хромазуролом S. Методика отличается простотой техники выполнения эксперимента, не требует использования токсичных реагентов. Полученные результаты характеризуются хорошей сходимостью ($S_r$=0,02) и правильностью.

***Ключевые слова:*** *ионный ассоциат, комплексообразование, хромазурол S, спектрофотометрия, разработка методики, определение папаверина.*

В медицинской практике широко применяются различные лекарственные препараты из группы алкалоидов, в том числе папаверин, который используется в качестве спазмолитического средства при спазмах кровеносных сосудов и гладкой мускулатуры органов брюшной полости [1]. Для количественного определения папаверина ГФ предлагает титрование хлорной кислотой в среде безводной уксусной кислоты в присутствии ацетата ртути (II) по индикатору кристаллическому фиолетовому [2]. Несмотря на то, что в действующих фармакопеях титриметрические методы анализа по-прежнему являются доминирующими, следует отметить такие их недостатки, как малая специфичность, чувствительность и субъективность восприятия окраски индикаторов.

Спектрофотометрические методы находят широкое применение в анализе лекарственных препаратов, благодаря сравнительной доступности, дешевизне, простоте в сочетании с хорошей точностью. Лекарственные вещества определяют как по собственному светопоглощению в УФ области, так и с использованием окрашенных соединений с их участием. Известны методики определения алкалоидов в виде ионных асоциатов с анионными комплексами ионов металлов [3,4].

Цель данной работы – исследование реакции образования тройного комплекса медь-хромазурол S- папаверин и разработка на основе этой системы спектрофотометрической методики определения папаверина (ПП) в лекарственных препаратах.

## Экспериментальная часть

В работе использовали 1 мг/мл раствор ПП, приготовленный растворением точной навески препарата фармакопейной чистоты в дистиллированной воде; 0,1 мг/мл раствор меди (II), приготовленный из металлической меди спектральной чистоты; $1 \cdot 10^{-3}$ М раствор хромазурола S (Хр.S), приготовленный растворением точной навески реагента в воде. Растворы меньшей концентрации готовили разбавлением исходных. Для измерения оптической плотности использовали спектрофотометр Leki SS1207. Кислотность растворов контролировали с помощью pH-метра «Экотест-120».

Предварительные исследования показали, что добавление ПП к раствору двойного комплекса меди (II) с Хр.S в нейтральной и слабощелочной средах приводит к контрастному изменению окраски раствора. В связи с этим представляет интерес изучение реакции образования тройного комплекса Cu-Хр.S-ПП и использование его для количественного определения ПП в лекарственных препаратах. Установлено, что в присутствии ПП углубляется интенсивность окраски комплекса и максимальное комплексообразование наблюдается при pH 8.

Одним из доказательств образования нового окрашенного соединения является исследование особенностей спектров поглощения исходных компонентов и их смесей. Образование ионного ассоциата обнаруживается по изменению характера спектров. Анализ спектров поглощения чистого реагента и его комплексов с Cu (II) в отсутствии и присутствии ПП при pH оптимального комплексообразования (рис. 1) позволяет заключить, что спектры поглощения тройной системы Cu-Хр.S-ПП выгодно отличаются от спектров Cu-Хр.S и Хр.S. Введение ПП в раствор двойного комплекса Cu-Хр.S вызывает изменения в спектрах поглощения, выражающиеся в резком гиперхромном и батохромном смещении максимума до 630 нм, что указывает на образование нового соединения и увеличении чувствительности данной реакции.

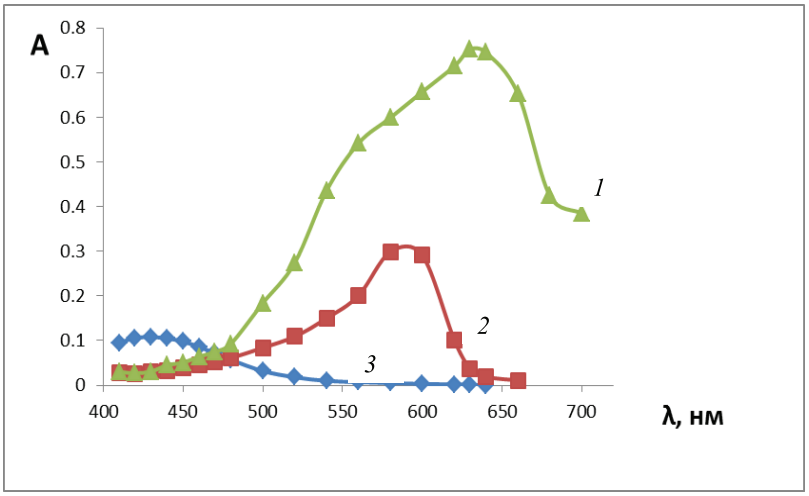



**Рис. 1.** Спектры поглощения Cu-Хр.S-ПП (1), Cu-Хр.S (2) и Хр.S (3), pH = 8, $C_{Cu^{2+}} = 0{,}1$ мг/мл, $C_{Хр.S} = 1 \cdot 10^{-4}$ М, $C_{ПП} = 1$ мг/мл.

Полученные результаты положены в основу разработки спектрофотометрической методики определения папаверина в лекарственных препаратах. Содержание ПП определяли по градуировочному графику.

**Методика построения градуировочного графика.** В мерных колбах емкостью 25 мл готовят серию растворов трехкомпонентного комплекса Cu-Хр.S-ПП. Для этого в каждую колбу вносят по 2 мл $1 \cdot 10^{-4}$ М раствора Хр.S, 2 мл 0,1 мг/мл раствора Cu (II) и возрастающие количества от 0,2 до 2 мл ПП с исходной концентрацией 1 мг/мл. Устанавливают pH 8 и доводят растворы до метки дистиллированной водой. Оп-

тическую плотность измеряют при 630 нм. Зависимость оптической плотности трехкомпонентного комплекса от концентрации папаверина представлена На рис. 2.

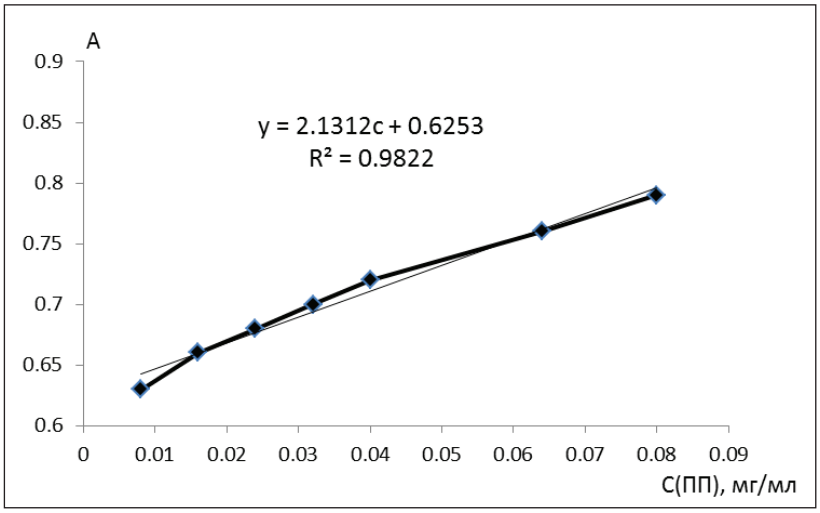



**Рис. 2.** Зависимость оптической плотности системы Cu-Xp.S-ПП от концентрации ПП.
c(Xp.S) = 1 · $10^{-4}$ М (2 мл), c(Cu) = 0,1 мг/мл (2 мл), λ = 630 нм, pH=8

**Методика определения папаверина в растворах для инъекций.** Содержимое ампул разбавляют в 50 раз дистиллированной водой. Аликвоту (5 мл) разбавленного раствора обрабатывают по методике построения градуировочного графика, по которому определяют концентрацию ПП.

Результаты анализа и метрологические характеристики разработанной методики представлены в таблице 1.

**Таблица 1**

**РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПАПАВЕРИНА В РАСТВОРЕ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ** (n=5, P=0,95)

| Лекарственная форма | Статистические характеристики | | |
|---|---|---|---|
| | $\bar{x}$ | $S_r$ | $\bar{x} \pm \frac{t_{P,f} \cdot S}{\sqrt{n}}$ |
| Sol. Papaverini hydr. 2%<br>ОАО «Биосинтез», Россия | 2,01% | 0,020 | 2,01±0,05 |

**Выводы**

1. Исследована реакция образования тройного ионноассоциированного комплекса Cu-Xp.S-ПП. Показана перспективность использования данной реакции для определения ПП в лекарственных препаратах.

2. Разработана и апробирована методика количественного спектрофотометрического определения ПП в растворах для инъекций. Преимущества предложенной методики – использование нетоксичных реагентов, простота техники выполнения эксперимента. Методика характеризуется хорошей сходимостью ($S_r$ = 0,02) и правильностью.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия: учебн. пособие: в 2 ч. 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 616 с.

2. Государственная фармакопея РФ XIII издание. Москва (2015). http://pharmacopoeia.ru/gosudarstvennaya-farmakopeya-xiii-online-gf-13-online/

3. Мирзаева Х.А., Бюрниева У.Г., Рамазанов А.Ш., Кимпаева М.М. Спектрофотометрическое определение димедрола с использованием его ионного ассоциата. Фармация, 2012; 4: 18-20.

4. Мирзаева Х.А., Ахмедова М.С., Ахмедов С.А. Исследование ионных ассоциатов молибдена(VI), вольфрама(VI) с бромпирогаллоловым красным в присутствии димедрола и папаверина. Известия высших учебных заведений "Северо-Кавказский регион". Естественные науки, 2010; 4: 71-76.

**SUMMARY**

***SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF PAPAVERIN IN DRUGS WITH USE IT'S IONIAN ASSOCIATE***

**Alimova S.R., 4th year student**

**Dagestan State Medical University; 1, Lenin St., Makhachkala, 367000, Russian Federation**

The technique of the quantitative spectrophotometric determination of a papaverine in solutions for injections on the basis of reaction of formation of a colored ionic associate papaverin· s with copper (II) and hromazuroly S is offered. The technique differs in simplicity of technology of realization of an experiment, does not demand use of toxic reagents. The received results are characterized by good convergence ($S_r$=0,02) and a regularity.

***Key words:*** ionic associate, complexation, chromazurol S, spectrophotometry, development of a technique, definition of papaverine.

**REFERENCES**

1. Belikov V.G. Pharmaceutical chemistry: a textbook: in 2 parts, 3rd edition. – M.: MEDPress-inform, 2009. – 616 p.

2. State Pharmacopeia of the Russian Federation XIII edition. Moscow (2015). http://pharmacopoeia.ru/gosudarstvennaya-farmakopeya-xiii-online-gf-13-online/

3. Mirzaeva Kh.A., Burnieva U.G., Ramazanov A.Sh., Kimpaeva M.M. Spectrophotometric determination of diphenhydramine using its ionic associate. Pharmacia, 2012; 4: 18-20 (in Russ.).

4. Mirzaeva Kh.A., Akhmedova M.S., Akhmedov S.A. Investigation of ionic associates of molybdenum (VI), wolfram (VI) with bromopyrogallol red in the presence of dimedrol and papaverine. Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedenii "Severo-Kavkazskii region". Natural Sciences, 2010; 4: 71-76 (in Russ.).

## ВЛИЯНИЕ РЕЖИМОВ СУШКИ НА СОСТАВ И СОДЕРЖАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В НЕКОТОРЫХ ВИДАХ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

**Бескостая М.Д., студ. 5 курса**

Руководитель: **Скляревская Н.В.**, доц., канд. фарм. н.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* bescmary@mail.ru

Были определены основные группы биологически активных веществ, качественный состав флавоноидов, сапонинов и стероидных соединений в образцах лекарственного растительного сырья. Исследовано влияние условий сушки на количественное содержание флавоноидов, дубильных веществ, аскорбиновой кислоты в траве козлятника лекарственного, водяники чёрной, клевера лугового и плодах шиповника майского.

***Ключевые слова:*** *Galega officinalis, Empetrum nigrum, Trifolium pretense, Rosa majalis, тепловая сушка, инфракрасная сушка, воздушно-теневая сушка, флавоноиды, дубильные вещества, сапонины, стероидные соединения.*

Лекарственное растительное сырье в основном используется в высушенном виде, что удобно при хранении, транспортировке, использовании, анализе. Существуют различные виды сушки, которые имеют определенные достоинства и недостатки [1, 2]. Нами были выбраны козлятник лекарственный – *Galega officinalis,* сем. бобовых – *Fabaceae*, водяника чёрная – *Empetrum nigrum*, сем. вересковых – *Ericaceae*, клевер луговой – *Trifolium pretense*, сем. бобовых – *Fabaceae*, и шиповник майский – *Rosa majalis*, сем. розовых – *Rosaceae.* Каждое растение индивидуально реагирует на внешнее воздействие, так как имеет неповторимый химический состав [3]. Изучение влияния тепловой, воздушно-теневой и инфракрасной (ИК) сушки на качественный состав и количественное содержание действующих веществ в данных видах сырья является актуальной задачей. Эти объекты являются перспективными для изучения, так как знание наиболее выгодного способа высушивания дает возможность эффективнее использовать получаемое сырье.

**Экспериментальная часть**

Целью данного исследования является изучение влияния режимов сушки на состав и содержание биологически активных веществ в некоторых видах лекарственного растительного сырья. Объектами исследования служили образцы травы:

- козлятника лекарственного, заготовленные в питомнике лекарственных растений СПХФА в период цветения в июле 2017 г.,

- водяники черной, собранные в окрестностях питомника лекарственных растений СПХФА в период цветения в июне 2017 г.,

- клевера лугового, заготовленные в окрестностях питомника лекарственных растений СПХФА в период цветения в июле 2017 г., а также плодов шиповника майского, собранных в питомнике лекарственных растений СПХФА в период созревания в августе 2017 г.

Образцы травы высушивали методами воздушно-теневой, тепловой и инфракрасной сушки. Плоды шиповника сушили в тепловой и инфракрасной сушилках.

Фитохимический анализ проводили по общепринятым методикам с использованием качественных химических реакций на основные группы биологически активных веществ. В образцах сырья *G. officinalis* были обнаружены флавоноиды, дубильные вещества, тритерпеновые сапонины, полисахариды (слизи), алкалоиды, стероидные соединения. В сырье *E. nigrum* были найдены флавоноиды, дубильные вещества, тритерпеновые сапонины, полисахариды (слизи), кумарины, алкалоиды, стероидные соединения и антраценпроизводные. В образцах травы *T. pratense* были определены флавоноиды, дубильные вещества, тритерпеновые сапонины, полисахариды (слизи), кумарины, алкалоиды и стероидные соединения. В плодах *R. majalis* обнаружены флавоноиды, дубильные вещества, тритерпеновые сапонины, аскорбиновая кислота, полисахариды (слизи).

Для определения качественного состава флавоноидов использовали хроматографию в тонком слое сорбента на пластинках «Sorbfil–ПТСХ–П–А–УФ» в системе растворителей н-бутанол – кислота уксусная ледяная – вода (4:1:2). Детекцию проводили в видимом и УФ-свете [4]. В результате исследований установлено, что флавоноидный состав травы *G. officinalis* представлен изокверцитрином, рутином, авикулярином, лютеолином, кверцетином, апигенином; в траве *E. nigrum* идентифицированы изокверцитрин, гиперозид, авикулярин, кверцетин, нарингенин и апигенин. Образцы *T. pratense* содержат изокверцитрин, трифолин, авикулярин, нарингенин, апигенин. В сырье *R. majalis* обнаружены авикулярин, лютеолин, апигенин.

Во всех образцах травы и плодах шиповника методом ТСХ идентифицированы олеаноловая и урсоловая кислоты, в надземной части перечисленных выше видов сырья – β-ситостерин.

На следующем этапе проводили количественное определение флавоноидов в изучаемых образцах сырья. Для оценки содержания флавоноидов использовали метод дифференциальной спектрофотометрии, основанный на взаимодействии флавоноидов с раствором алюминия хлорида с образованием окрашенных продуктов.

В результате проведенных исследований было установлено, что максимум поглощения окрашенных комплексов спиртовых извлечений из травы козлятника лекарственного, клевера лугового и шиповника майского с раствором алюминия хлорида наблюдается при длине волны 405 нм, для травы водяники

черной – при 410 нм. Это дало возможность использовать эти длины волн в качестве аналитических при определении количественного содержания суммы флавоноидов.

В образцах *G. officinalis* содержание флавоноидов в пересчете на рутин составило 1,85–2,04%, в сырье *E. nigrum* – 3,88–4,37%, в траве *T. pratense* – 2,46–3,71%, в плодах *R. majalis* – 0,20–0,23%. Большее содержание флавоноидов отмечено в сырье козлятника лекарственного и клевера лугового, высушенных воздушно-теневым способом. Для травы водяники черной и плодов шиповника майского больше флавоноидов обнаружено в образцах сырья, полученных с помощью ИК-сушки.

Количественное содержание дубильных веществ в пересчете на танин определяли фармакопейным методом прямой перманганатометрии в водных извлечениях. В образцах *G. officinalis* содержится 3,27–3,60% дубильных веществ, в траве *E. nigrum* – 5,32–5,94%, в сырье *T. pratense* – 2,47–2,82 %, в плодах *R. majalis* – 11,49–12,07%. Для травы козлятника лекарственного большее содержание дубильных веществ отмечено в сырье, высушенном воздушно-теневым способом. В траве водяники черной максимум содержания этой группы веществ обнаружили в сырье, полученном с помощью тепловой сушки. В плодах шиповника и траве клевера больше дубильных веществ содержалось в образцах, высушенных в ИК-сушилке.

Содержание аскорбиновой кислоты в плодах шиповника определяли титриметрическим методом. Количество аскорбиновой кислоты в образцах сырья составило 3,35–3,88%. В плодах шиповника больше витамина С отмечено для образцов, полученных с помощью ИК-сушки.

## Выводы

В ходе исследований был установлен качественный состав и количественное содержание некоторых групп биологически активных веществ в траве *G. officinalis*, *E. nigrum*, *T. pratense*, плодах *R. majalis*. Была выявлена зависимость влияния режима сушки на содержание флавоноидов, дубильных веществ и аскорбиновой кислоты. Подтверждено, что подход к каждому растению должен быть индивидуальным.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дикорастущие лекарственные растения России. Сбор, сушка, подготовка сырья. Сборник инструкций / М.: ФГБНУ ВИЛАР, 2015. – 45 с.

2. Лягина Л.А. Сравнительная оценка эффективности различных способов сушки лекарственного сырья. Вавиловские чтения. Саратов: материалы Международной науч.-практ. конф., 2009. – С. 296-297.

3. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т. 2. Семейства Actinidiaceae – Malvaceae, Euphorbiaceae – Haloragaceae / Отв. ред. А.Л. Буданцев. – СПб.; М.: Товарищество научных изданий КМК, 2009. – С.56-57, 226-227.

4. Беккер Ю. Хроматография. Инструментальная диагностика. Методы хроматографии и капиллярного электрофореза. – М.: Техносфера, 2009. – 276 с.

## SUMMARY

### *INFLUENCE OF DRYING REGIMES ON COMPOSITION AND CONTENT OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES IN SOME SPECIES OF MEDICINAL VEGETABLE RAW MATERIAL*

**Beskostaya M. D., 5th year student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St.; St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

In the course of work the main groups of biologically active substances, qualitative composition of flavonoids, saponins and steroid compounds in samples of medicinal plant material have been identified. The effect of drying conditions on the quantitative content of flavonoids, tannins, ascorbic acid in the herb of *Galega officinalis*, *Empetrum nigrum*, *Trifolium pratense* and *Rosa majalis* has been investigated.

***Key words:*** *Galega officinalis, Empetrum nigrum, Trifolium pretense, Rosa majalis,* thermal drying, infrared drying, air-shadow drying, flavonoids, tannins, saponins, steroid compounds.

**REFERENCES**

1. Becker Yu. Chromatography. Instrumental diagnostics. Methods of chromatography and capillary electrophoresis. – Moscow: Technosphere, 2009. – 276 p.

2. Wild medicinal plants of Russia. Collection, drying, preparation of raw materials. Collection of instructions – M .: FGBNU VILAR, 2015. – 45 p.

3. Lyagina L.A. Comparative evaluation of the effectiveness of various methods of drying medicinal raw materials. Bavylovs readings / Saratov: materials of International Scientific-Practical. Conf., 2009. – P. 296-297 (in Russ.).

4. Vegetable resources of Russia: Wild flowering plants, their component composition and biological activity. T. 2. Families Actinidiaceae – Malvaceae, Euphorbiaceae – Haloragaceae / Otv. Ed. A.L. Budantsev. – St. Petersburg; Moscow: Association of Scientific Publications KMK, 2009. – P. 56-57, 226-227.

## ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВОДНЫХ И ИЗОТОНИЧЕСКИХ РАСТВОРОВ БЫЧЬЕГО АЛЬБУМИНА

**Вальцева К.А., магистрант 1 года обучения;**
**Лякишев Е.Ю., магистрант 1 года обучения; Смирнова А.В., магистрант 1 года обучения**
Руководитель: **Дмитриева И.Б.**, докт. хим. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** kseniya.valzeva@pharminnotech.com

Изучено влияние концентрации на поверхностное натяжение, плотность, вязкость и оптические свойства водных и изотонических растворов бычьего сывороточного альбумина. Показано, что свойства бычьего альбумина в водных и изотонических растворах различаются вследствие влияния солевого фона на степень гидратации и заряжения белковых молекул, на процессы структурирования, их реологические и оптические свойства.

***Ключевые слова:*** *альбумин, бычий альбумин, реология, поверхностное натяжение, вязкость, мутность.*

Альбумин является одним из важнейших транспортных белков, который переносит свободные жирные кислоты, неконъюгированный билирубин, $Ca^{2+}$, $Cu^{2+}$, триптофан, тироксин и трийодтиронин. Кроме того, благодаря относительно небольшой молекулярной массе и высокой концентрации, альбумин обеспечивает до 80% осмотического давления плазмы [1].

Осмотическое давление крови – важнейший показатель, который характеризуется создаваемым давлением на границе раздела низкомолекулярных компонентов крови различных концентраций. Изотоническое растворы – это такие растворы, осмотическое давление которых такое же, как плазмы крови. Для нормальной жизнедеятельности клеток необходимы именно такие растворы.

Онкотическое давление или коллоидно-осмотическое давление – часть осмотического давления крови, создаваемая белками, преимущественно альбумином. Это давление важно для регуляции обмена воды в организме.

Бычий сывороточный альбумин (БСА) – это белок плазмы крови крупного рогатого скота. В лабораторной практике бычий альбумин находит широкое применение благодаря доступности исходного материала, стабильным методикам выделения, довольно низкой стоимости и хорошей изученности свойств. БСА применяется в качестве стандарта в различных методах количественного определения белков, в качестве стандарта молекулярной массы белков (маркера) в гель-хроматографии и электрофорезе белков в денатурированном состоянии, а также как стандартный антиген при определении изменения иммунного ответа под действием иммуномодуляторов или других факторов. Также используется для стабилизации некоторых ферментов, в частности эндонуклеаз рестрикции. Предотвращает адгезию ферментов к стенкам сосуда [2]. БСА может использоваться в косметических средствах для как кондиционирующий агент.

Несомненно, одним из важнейших способов применения альбумина является его использование при переливании плазмы. Введение альбумина в кровеносное русло нормализует водно-солевой баланс, способствует транспортировке билирубина, ионов некоторых металлов, лекарств, обезвреживает токсины. Растворы этого белка используются для коррекции гипоальбуминемии и гипопротеинемии. Также альбумин используется при операциях, в которых используется искусственное кровообращение [1, 3].

Изучение физико-химических свойств растворов альбумина играет важную роль в развитии медицины и фармации, причем важны исследования не только изоонкотических, но и гипо- и гиперонкотических растворов этого белка.

## Экспериментальная часть

В качестве объекта исследования использовался бычий альбумин. Для изучения физико-химических свойств использовались водные и изотонические растворы данного белка с концентрациями: 0.02, 0.04, 0.06 и 0.1 г/мл. Для приготовления раствора навеску белка заливали дистиллированной водой (для приготовления водного раствора) или физиологическим раствором (для приготовления изотонического раствора), выдерживали при комнатной температуре в течение 30-60 минут, помешивая стеклянной палочкой до растворения. Оптическая плотность растворов определялась спектрофотометрически, для определения вязкости использовалась капиллярная вискозиметрия, плотность растворов определяли с помощью пикнометров, а поверхностное натяжение – сталагмометрическим методом [4].

Физико-химические параметры коллоидных растворов белков зависят не только от природы белков, растворителя, но и наличия неорганических электролитов. Рассмотрим свойства растворов белков в воде и в изотонических растворах. На рис. 1. приведены изотермы поверхностного натяжения растворов белков в воде и в изотоническом растворе. С ростом концентрации белков величина поверхностного натяжения уменьшается вследствие уменьшения разности полярности фаз при увеличении адсорбции белка на поверхности и ориентации полярных групп в глубь водной фазы, а неполярных к воздуху. В изотонических растворах поверхностное натяжение выше, чем в водных растворах вследствие более сильного межмолекулярного взаимодействия молекул воды с ионами соли. Влияние солевого фона на плотность не столь велико, как на величину поверхностного натяжения (рис. 2).

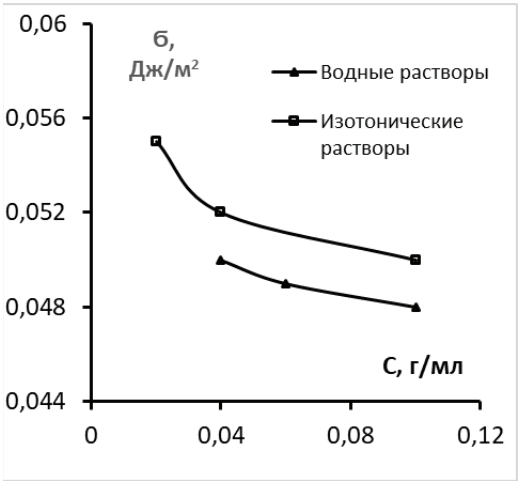



**Рис. 1.** Изотермы поверхностного натяжения растворов бычьего альбумина в воде и в изотоническом растворе

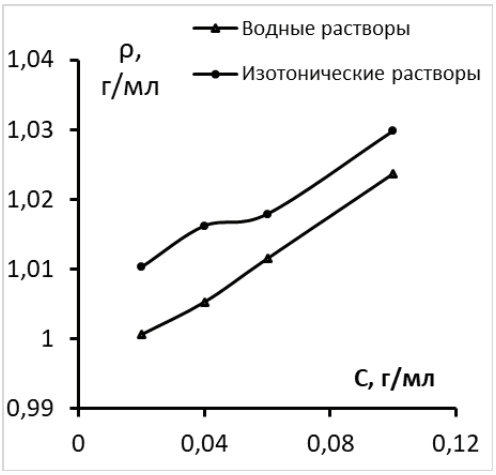



**Рис. 2.** Зависимость плотность водных и изотонических растворов бычьего альбумина

На рис. 3 приведены зависимости вязкости водных растворов бычьего альбумина от концентрации белка для различного времени контакта фаз.

Видно, что при длительном выдерживании растворов, вязкость возрастает вследствие медленных процессов структурирования. Сопоставление вязкости водных и изотонических растворов бычьего альбумина (рис. 4) показывает, что вязкость водных растворов больше, возможно, что в солевых растворах уменьшается гидратация молекул и заряд цепей белка, что приводит к постепенному сжатию молекул белка и

при очень высоких концентрациях соли, в конечном счете, происходит высаливание белка. Результаты исследования оптических свойств коллоидных растворов бычьего альбумина подтверждают данные измерений плотности, поверхностного натяжения и вязкости.

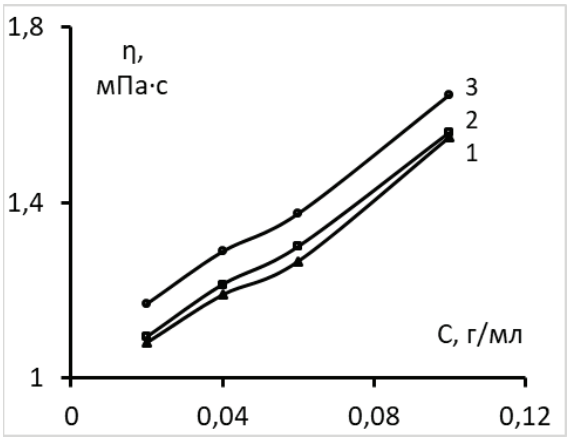



**Рис. 3.** Зависимость вязкости водных растворов альбумина от времени контакта фаз: 1 – через час; 2 – через трое суток; 3 – через неделю

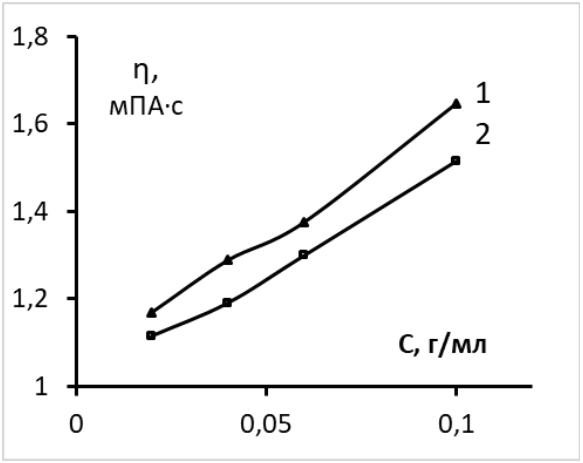



**Рис. 4.** Зависимость вязкости от концентрации альбумина в водных (1) и в изотонических растворах (2)

**Выводы**

Коллоидные свойства бычьего альбумина в водных и изотонических растворах различаются вследствие влияния солевого фона на степень гидратации и заряжения белковых молекул, на процессы структурирования, их реологические и оптические свойства.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Алейникова, Т.В., Биохимия – учебник для вузов/Т.В. Алейникова, Л.В. Авдеева; под ред. Е.С. Северина. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 779 с.

2. Альбумин сывороточный бычий. [Электронный ресурс] – Электронные данные. – Режим доступа: http://himmax.ru/index.php/produktsiya/30-reaktivy/600-albumin-syvorotochnyj-bychij-liof (дата обращения : 25.02.2018 )

3. Альбумин. [Электронный ресурс] – Электронные данные. – Режим доступа: http://www.med2.ru/as/story.php?id=98182 (дата обращения : 25.02.2018)

4. Физическая и коллоидная химия. Практикум. / Под ред. Беляева А.П. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2012 – 350 с.

**SUMMARY**

***PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES OF BOVINE ALBUMIN WATER AND ISOTONIC SOLUTIONS***

**Valtseva K.A., 1st year master student**; **Liakishev E.U., 1st year master student**;
**Smirnova A.V., 1st year master student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University,**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Concentration influence on surface tension, density, viscosity and optical properties of bovine albumin water and isotonic solutions was studied. It's revealed that the properties of bovine albumin in water and isotonic solutions differ due to the influence of the salt background on the degree of hydration and charging of protein molecules, on structuration processes, their rheological and optical properties.

***Key words:*** albumin, bovine albumin, rheology, surface tension, viscosity, turbidity.

**REFERENCES**

1. Aleynikova T.V., Avdeeva L.V. Biochemistry – textbook for high schools. Ed. E.S. Severin. – M.: GEOTAR-MED, 2003. – 779 p.

2. Bovine serum albumin [Electronic resource] – Electronic data – Access mode: http://himmax.ru/index.php/produktsiya/30-reaktivy/600-albumin-syvorotochnyj-bychij-liof (reference date: 25.02.2018)

3. Albumin [Electronic resource] – Electronic data – Access mode: http://www.med2.ru/as/story.php?id=98182 (reference date: 25.02.2018)

4. Physical and colloid chemistry. Workshop. Ed. Belyaeva A.P. – Moscow: GEOTAR-MEDIA, 2012 – 350 p.

## ПОЛУЧЕНИЕ И ФИТОХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ФРАКЦИЙ ТРАВЫ КИРКАЗОНА ЛОМОНОСОВИДНОГО, СОДЕРЖАЩИХ РАЗЛИЧНЫЕ ГРУППЫ БАВ

**Ванаг Е.Л., студ. 5 курса; Суина И.О., асп. 2 года обучения**

Руководитель: **Тернинко И.И.**, докт. фарм. наук, доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** KateVang@mail.ru

В статье представлен способ получения отдельных фракций из травы кирказона ломоносовидного (*Aristolochia clematitis* L.). Методом жидкость-жидкостной экстракции получено четыре фракции (хлороформная, этилацетатная, н-бутанольная, водная) из обезжиренного сырья, содержащие определенные группы биологически активных веществ (БАВ). Методом ГХ-МС определен состав липофильной фракции травы кирказона. Идентифицрованы линоленовая, пальмитиновая, стеариновая, глюконовая кислоты, ситостерол и ряд других соединений.

***Ключевые слова:*** *кирказон ломоносовидный, липофильная фракция, газовая хроматография-масс-спектрометрия(ГХ-МС), жидкость-жидкостная экстракция (ЖЖЭ).*

Несмотря на то, что большую долю фармрынка занимают синтетические лекарственные средства (ЛС), а также возрастает количество биотехнологических препаратов, фитотерапия продолжает занимать определенную нишу в лечении различных заболеваний. Однако подход к изучению лекарственных растений изменился (ЛР) и теперь нацелен на выделение индивидуальных соединений. Это не только открывает новые возможности в фармакотерапии, но и позволяет определить соединения-маркеры, по которым в дальнейшем будет производиться стандартизация сырья. Одним из растений с малоизученным фитохимическим составом является кирказон ломоносовидный (*Aristolochia clematitis* L.) из семейства кирказоновых (*Aristolochiaceae*), который с давних времен используется в народной медицине, обладает доказанной противомикробной активностью [1]. Однако, известно его нефротоксическое действие [2] которое, с одной стороны, ставит вопрос о его дальнейшем применение в медицине, с другой – стимулирует изучение отдельных групп БАВ на предмет связи «фракция – индивидуальное вещество – токсическое действие».

Поэтому на первом этапе комплексного исследования нами был проведен предварительный фитохимический скрининг травы кирказона ломоносовидного. Было установлено наличие флавоноидов, органических (в т.ч. карбоновых и гидроксикоричных) кислот, аминокислот, алкалоидов, дубильных веществ, сахаров, кумаринов и пектиновых веществ [3, 4]. Поэтому дальнейшим этапом и целью работы стало получение отдельных фракций из травы кирказона ломоносовидного для их дальнейшего изучения на предмет наличия отдельных групп соединений.

### Экспериментальная часть

Материалы и методы. В качестве объектов исследования была использована кирказона ломоносовидного трава. Сырьё заготавливали в июле 2017 года в городе Новый Оскол, Белгородской области. Сырьё высушено методом естественной воздушно-теневой сушки. Степень измельчения составила 2,5-3 мм.

В качестве универсального экстрагента нами был выбран спирт 70%, т.к. большинство групп БАВ, идентифицированных при предварительном фитохимическим скрининге, в нем растворяются в той или иной степени.

Предварительно сырье обезжиривали в аппарате Сокслета гексаном и дихлорэтаном, получая 2 липофильных фракции [3].

Отдельные фракции получали следующим способом: 300 г обезжиренного сырья экстрагировали этанолом 70% в соотношении сырье-экстрагент 1:10 методом мацерации 3 раза в течение 24 ч (общее время – 72 ч). Водно-спиртовые вытяжки объединяли, выпаривали в вакуум-ротационном аппарате до водного остатка. Вытяжки отстаивали при температуре 8 ºС и отделяли смолистый осадок от жидкости. Полученные надосадочные водные растворы подвергали последовательной жидкость-жидкостной экстракции органическими растворителями различной полярности: хлороформом, этилацетатом и н-бутанолом.

Из полученных липофильных фракций отгоняли органический растворитель. Затем проводили метилирование жирных кислот и других липофильных веществ кислого характера по методике, приведенной в литературе [2]. Полученные таким образом метиловые эфиры липофильных веществ исследовали методом ГХ-МС.

Разделение и идентификацию компонентов проводили с использованием системы газового хромато-масс-спектрометра «Clarus 600T» («PerkinElmer», США) на базе ЦКП «Аналитический центр» под руководством научного сотрудника Сипкиной Н.Ю. Условия хроматографического разделения: капиллярная колонка Elite-5MS с толщиной фазы 0,25 мкм размером 30 м × 0,25 мм. Начальная температура термостата колонки – 50 °С, изотерма в течение 10 мин; программирование температуры – от 50 до 270 °С со скоростью 20 °С/мин, выдержка при конечной температуре – 10 мин. Газ-носитель – гелий со скоростью подачи 0.2 мл/мин. Проба 0,5 мкл, испаритель 250 °С. Коэффицент разделения 20:1, способ ионизации IES, масс-фильтр – сингл квадрауполь низкого разрешения. Общее время анализа составило 42,5 мин.

Результаты и их обсуждение. Было получено 4 фракции из сырья кирказона ломоносовидного: хлороформная (предположительно содержащая вещества терпеноидного и стероидного характера); этилацетатная (фракция флавоноидных агликонов), н-бутанольная (фракция флавоноидных гликозидов, гидроксикоричных кислот) и водная (водный остаток после последовательной экстракции, предположительно содержащий органические кислоты, в том числе гидроксикоричные и производные бензойной кислоты).

Хроматограммы гексановой и дихлорэтановой липофильных фракций приведены на рисунках 1 и 2.

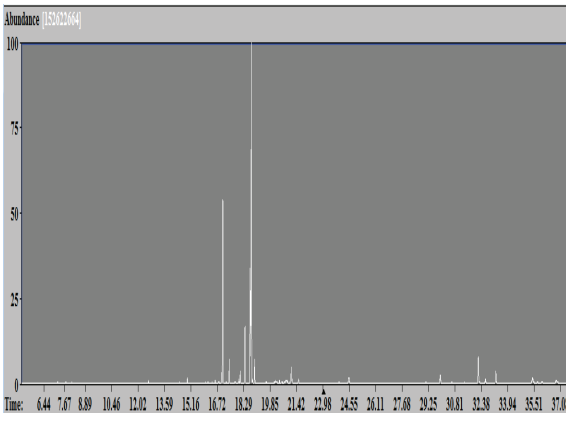



**Рис. 1.** Хроматограмма гексановой фракции

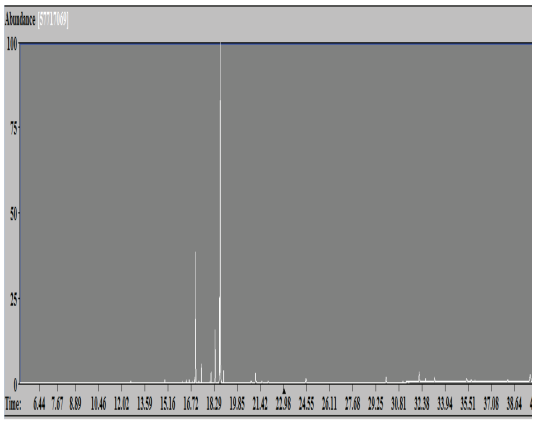



**Рис. 2.** Хроматограмма дихлорэтановой фракции

Идентификацию веществ проводили по времени удерживания с помощью библиотеки NIST. Результаты анализа липофильных фракций представлены в таблице 1.

**Таблица 1**

**КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ ЛИПОФИЛЬНЫХ ФРАКЦИЙ ТРАВЫ КИРКАЗОНА**

| Соединение | Содержание в липофильной фракции | |
|---|---|---|
| | гексановая | дихлорэтановая |
| Жирные кислоты (ЖК): | | |
| **Предельные ЖК** | | |
| Энантовая кислота 7:0 | 0.05% | - |
| Каприловая кислота 8:0 | 0.1% | 0.05% |
| Пелларгоновая кислота 9:0 | 0.04% | - |
| Каприновая кислота 10:0 | 0.03% | - |
| Ундекановая кислота 11:0 | 0.02% | - |
| Лауриновая кислота 12:0 | 0.18% | 0.12% |
| Миристиновая кислота 14:0 | 0.38% | 0.236% |
| Пальмитиновая кислота 16:0 | 28.8% | 9.41% |
| Маргариновая кислота 17:0 | 0.26% | 0.13% |
| Стеариновая кислота 18:0 | 1.52% | 0.95% |
| Нонадекановая кислота 19:0 | 0.15% | - |
| 18-метилнонадекановая кислота 20:0 | 2.07% | 1.42% |
| Бегеновая (докозановая) кислота 22:0 | 1.18% | 0.81% |
| Лигноцериновая (тетракозановая) кислота 24:0 | 1.3% | 1.05% |
| Церотиновая (гексакозановая) кислота 26:0 | 0.6% | 0.81% |
| **Непредельные ЖК** | | |
| 13-тетрадекиновая кислота | 0.07% | - |
| 7-гесаденовая кислота 16:1 | 0.75% | 0.42% |
| Линоленовая кислота 18:3 | 44.37% | 32.87% |
| 15-октадеценовая кислота 18:1 | 0.31% | 0.26% |
| 4-октадеценовая кислота 18:1 | 0.10% | - |
| **Органические кислоты** | | |
| Гликолевая кислота | 0.01% | следы |
| Транс-глюконовая кислота | 1.5% | 1.19% |
| Азелаиновая кислота | 0.1% | 0.04% |
| 13-тетрадециновая кислота | 0.07% | - |
| **Изопреноиды** | | |
| Камфора | 0.15% | 0.09% |
| Борнеол | 0.13% | 0.07% |
| Леден-оксид II | 0.08% | - |
| Тетрагидропираниловый эфир цитронеллола | 4.8% | 4.47% |
| Фитол | 0.31% | 0.18% |
| Сквален | 0.16% | 0.27% |
| **Производные стерана** | | |
| Ситостерол | 3.8% | 2.69% |
| **Алканы** | | |
| Гексадекан | 0.21% | - |

| Соединение | Содержание в липофильной фракции | |
|---|---|---|
| | гексановая | дихлорэтановая |
| 2,6,10-триметилпентадекан | 0.41% | - |
| Эйкозан | 0.25% | - |
| **Спирты** | | |
| 3,7,11,15-тетраметилгексадец-2-ен-1-ол | 0.4% | 0.41% |
| 3,5,11,15-тетраметилгексадец-2-ен-3-ол | 0.14% | 0.15% |
| Гептадекозан-1-ол | 3.08% | 1.7% |
| **Другие группы БАВ** | | |
| Изобутил-гепт-3-ил-фталат | 0.18% | следы |
| 3-фенил-4,5-дигидрофуран-2(3Н)-он | 0.05% | следы |
| 4'-гидрокси-3'-метоксиацетофенон | 0.37% | 0.15% |
| Додекан-1.,1-диэтокси | 1.75% | 1.08% |

Примечание: «%» не является точной количественной оценкой содержания отдельных веществ, а служит приблизительной долевой характеристикой состава фракции, вычисленной путем суммирования площадей всех пиков.

Результаты анализа липофильной фракции, представленные в таблице 1, позволяют сделать вывод, что гексан экстрагирует большее количество соединений (41 идентифицированное соединение против 29 в дихлорэтановой фракции). Среди групп БАВ в липофильной фракции присутствуют жирные кислоты, изопреноиды (в т.ч. компоненты эфирных масел), стероиды, алканы и спирты. Превалируют в липофильной фракции жирные кислоты – 82,27% от общего количества соединений, причем непредельные кислоты являются мажоритарными, что характерно для растительных объектов (45,6% непредельных кислот против 36,67%). В максимальном количестве накапливаются линоленовая (44,37%, т.е практически половина от всех соединений липофильной фракции) и пальмитиновая кислоты (28,8%). Среди других соединений можно отметить присутствие ситостерола (3,8%) и компонента эфирного масла эфира цитронеллола (4,8%).

## Выводы

Полученные фракции в дальнейшем будут исследованы хроматографическими методами (ТСХ и ВЭЖХ) на предмет содержания индивидуальных компонентов в т.ч. аристолохиевой кислоты.

В липофильной фракции были идентифицированы жирные кислоты (линоленовая, пальмитиновая, стеариновая и ряд других, в т. ч. эйкозаноиды), изопреноиды, алканы и спирты. Мажорными компонентами являются линоленовая, пальмитиновая кислоты.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kuo P.-Ch., Li Yu.-Ch., T.-Sh. Wu Chemical Constituents and Pharmacology of the Aristolochia species. Journal of Traditional and Complementary Medicine, 2011; (4) : 249-266.

2. Krell D., Stebbing J. Aristolochia: the malignant truth. Lancet Oncol., 2013; 14(1): 25-26.

3. Суина И.О. Фитохимический скрининг биологически активних веществ травы Aristolochia clematitis L. VII Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием. Санкт-Петербург, 24-25 апреля 2017. В журнале Фармация. Специальный выпуск. 2017: 770-772.

4. Terninko I.I. [и др.] Identification of biologically active substances of Aristolochia clematitis L. Herb. The 21th International Congress "Phytopharm 2017: The Abstracts Book (Graz, Austria, 02-05 July 2017). В журнале Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2017; 15: 68.

5. Масла растительные и жиры животные. Получение метиловых эфиров жирных кислот: ГОСТ 31665-2012 от 01.01.2004 [Электронный ресурс]. – URL: http://docs.cntd.ru/document/1200104357 (Дата обращения 08.02.2018)

6. Яковлев Г.П. Фармакогнозия. Лекарственное сырьё растительного и животного происхождения: учебное пособие/ Г.П. Яковлев [и др.] – СПб.: СпецЛит, 2013. – С. 160-161.

**SUMMARY**

***OBTAINING AND PHYTOCHEMICAL STUDY OF SEPARATE FRACTIONS OF THE ARISTOLOCHIA CLEMATITIS L. HERBS CONTAINING VARIOUS GROUPS OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES***

**Vanag E.L., 5th year student; Suina I.O.; 2nd year postgraduate student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The article presents a method for obtaining individual fractions from the Aristolochia clematitis herb. Four fractions (chloroform, ethyl acetate, butanol, aqueous) from non-fat raw materials containing certain groups of biologically active substances (BAS) were obtained by liquid-liquid extraction. The composition of the lipophilic fraction of the Aristolochia herb was determined by GC-MS. Linolenic, palmitic, stearic, gluconic acids, sitosterol and a number of other compounds were identified.

***Key words:*** *Aristolochia clematitis*, lipophilic fraction, gas chromatography–mass spectrometry, liquid-liquid extraction.

**REFERENCES**

1. Kuo P.-Ch., Li Yu.-Ch., T.-Sh. Wu Chemical Constituents and Pharmacology of the Aristolochia species. Journal of Traditional and Complementary Medicine, 2011; (4): 249-266.

2. Krell D., Stebbing J. Aristolochia: the malignant truth. Lancet Oncol., 2013; 14(1): 25-26.

3. Suina I.O. Summary phytochemical screening of biologically active substances of Aristolochia clematitis L. Herbs. VII All-Russian scientific conference of students and graduate students with international participation. St. Petersburg, April 24-25, 2017. In the journal Pharmacy. Special issue. – 2017: 770-772(in Russ.).

4. Terninko I.I. [et al.] Identification of biologically active substances of Aristolochia clematitis L. Herb. The 21th International Congress "Phytopharm 2017: The Abstracts Book (Graz, Austria, 02-05 July 2017). Reviws on clinical pharmacology and drug therapy. 2017; 15(15):68.

5. Vegetable oils and animal fats. Preparation of methyl esters of fatty acids: GOST 31665-2012 from 01.01.2004 Available at: http://docs.cntd.ru/document/1200104357 (Date of circulation on February 08, 2018).

6. Yakovlev G.P. Pharmacognosy. Medicinal raw materials of plant and animal origin: a textbook. – St. Petersburg, SpetsLit Publ., 2013. 160-161 p.

## РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ КАРБОПОЛА

**Васильева П.А., студ. 4 курса**
Руководители: **Дмитриева И.Б.**, доц.; **Буракова М.А.,** доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** polina_150596@mail.ru

Изучены реологические свойства гелей на основе карбопола при варьировании концентрации геля и добавок нейтрализующего агента – триэтаноламин. Вязкость гелей исследовали на ротационном вискозиметре Брукфельда. В исследуемой области содержания карбопола, полученные коллоидные системы обладают тиксотропными свойствами.

***Ключевые слова:*** *гель, карбопол, реология, неньютоновские жидкости.*

Гель – это мягкая лекарственная форма для наружного применения, представляющая собой одно-, двух- или многофазные дисперсные системы с жидкой дисперсионной средой, реологические свойства которой

обусловлены наличием гелеобразователя в небольших концентрациях [1]. В мировой фармацевтической практике для приготовления гелей в основном используют синтетические высокомолекулярные полимеры акриловой кислоты, такие полимеры называют карбомерами. Карбомеры обладают рядом ценных свойств, имеющих большое практическое значение, таких как: высокая вязкость гелей при низких концентрациях полимера; хорошая загущающая способность; термическая, микробиологическая и химическая устойчивость [2, 3]. Тем не менее, реологические свойства гелей карбомеров недостаточно изучены. В данной работе представлены результаты изучения реологических свойств гелей на основе карбопола 974 – P NF при варьировании концентрации геля и добавок нейтрализующего агента – триэтаноламин (ТЭА).

**Экспериментальная часть**

В качестве объектов исследования использовались карбопола 974P NF .

В работе использовались гели с концентраций 0,2; 0,4; 0,6; 0,8 и 1,0 %. Для приготовления геля рассчитанную навеску карбопола помещали в фарфоровую ступку, добавляли небольшое количество воды, давали полимеру набухнуть и тщательно растирали до однородной массы, затем переводили в стакан добавляя дистиллированной воды до заданного объёма, перемешивали до получения однородного прозрачного геля и закрывали сосуд полиэтиленовой крышкой.

В работе в качестве нейтрализующего агента использовался – триэтаноламин (ТЭА), (ТУ 2423-168-00203335-2007). В готовые растворы карбопола вводили маленькими порциями нейтрализующего агента ТЭА, одновременно перемешивая до получения однородного прозрачного геля. Исследованные гели содержали 0,5; 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 4,5 г ТЭА на 400 мл геля.

Кинетику структурообразования гелей исследовали на ротационном вискозиметре МТ-202 (вискозиметр Брукфельда) при температуре 20-25°С. В исследуемые гели объемом 400 мл помещали ротор вискозиметра, с радиусом, соответствующим ожидаемой вязкости геля, и снимали показания шкалы измерительного прибора при различных скоростях вращения ротора.

На рис. 1 показана зависимость вязкости (**η**) от массовой доли карбопола в геле. Видно, что с ростом содержания гелеобразователя вязкость нелинейно возрастает. В этом случае не выполняется уравнение Эйнштейна

$$\eta = \eta_0 (1 + \alpha \cdot \varphi),$$

где $\eta$ – вязкость раствора, $\eta_0$ – вязкость растворителя, $\alpha$ – коэффициент, зависящей от формы частиц, $\varphi$ – объемная доля дисперсной фазы. Отклонение кривой от линейности свидетельствуют о том, что коллоидный раствор соответствует неньютоновской, в данном случае структурированной жидкости.

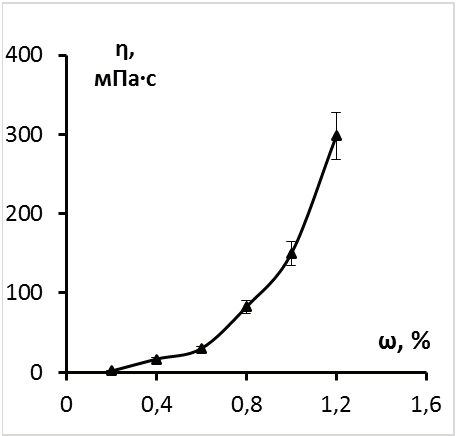



**Рис. 1.** Зависимость вязкости геля от массовой доли карбопола (ω)

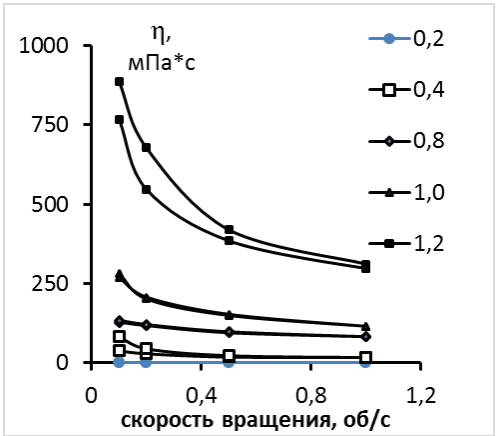



**Рис. 2.** Зависимость вязкости геля от скорости вращения ротора для различного содержания карбопола: 0,2; 0,4; 0,8; 1,0; 1,2 %

Рассмотрим влияние скорости вращения ротора на вязкость гелей с различным содержанием карбопола (рис. 2). Уменьшение вязкости с ростом скорости вращения свидетельствует о разрушение структуры

геля. Измерение вязкости проводили как при возрастании скорости вращения ротора, так и в обратном порядке (идущие выше кривых, обозначенных одним видом маркера), что говорит о тиксотропных свойствах геля.

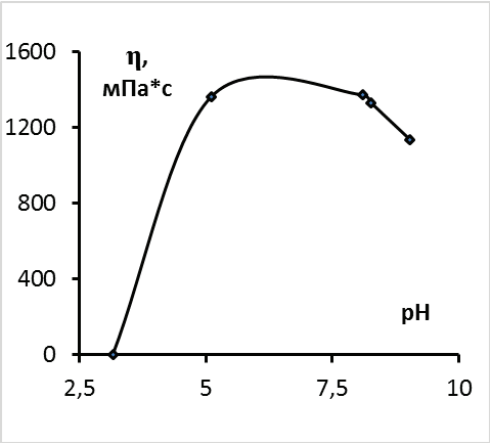



**Рис. 3.** Зависимость вязкости от pH гелей с различным содержанием ТЭА

Изучение влияние добавок ТЭА показало (рис. 3), что при добавлении нейтрализующего агента карбоксильные группы Карбопола ионизируются, между образованными отрицательными зарядами происходит отталкивание, цепи распрямляются, что приводит к набуханию полимера [4] и усилению процессов структурирования. В зависимости от концентрации ТЭА в геле устанавливается различное значение pH. Оптимальный диапазон величины pH для гидрофильных мазей (pH = 6,0 – 7,0) и соответствует максимальным значениям вязкости. При более низких и высоких значениях pH ухудшаются реологические свойства геля, снижается его вязкость, так как при недостатке нейтрализующего агента карбомер нейтрализуется не полностью, а при избытке происходит его разрушение. Помимо этого, в кислой среде происходит осаждение полимера.

**Выводы**

1. Установлено, что в исследуемой области содержания карбопола, полученные коллоидные системы обладают свойствами неньютоновских жидкостей. Вязкость гелей возрастет с ростом содержания карбопола.

2. Все синтезированные гели обладают тиксотропными свойствами, то есть они способны восстанавливать свою структуру после разрушения системы.

3. Определены оптимальные концентрации карбопола и ТЭА.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Ляпунов Н. А. , Н. В. Воловик Создание мягких лекарственных средств на различных основах. Сообщение 2. Исследование реологических свойств гелей, образованных карбомерами. Фармаком., 2001; № 2.

2. Алексеев К.В. Теоретическое и экспериментальное обоснование применения редкосшитых акриловых полимеров в технологии мягких лекарственных форм (мазей и гелей) и биопрепаратов: автореф. дисс. … д-ра фарм. наук. – М.: НИИФ ММА им. И.М. Сеченова, 1993. – 59 с.

3. Слепнев М.В. Технология экстемпоральных мазей с применением редкосшитых акриловых полимеров: автореф. дис. … канд. фарм. наук: 15.00.01– СПб., 2004. – 24 с.

4. Лагвилава Т.О., Зиновьев Е.В., Ивахнюк Г.К., Гарабаджиу А.В., Сивова Е.В. Ранозаживляющие средства на основе карбополов. Химия и химическая технология. Органический синтез и биотехнология, 2012.

**SUMMARY**

***RHEOLOGICAL PROPERTIES OF GELS BASED ON CARBOPOLE***

**Vasileva P.A., 4th year student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The rheological properties of carbopol-based gels were studied by varying the concentration of the gel and the additives of the neutralizing agent, triethanolamine. The viscosity of the gels was examined on a Brookfeld rotary viscometer. In the investigated region of carbopol content, the colloidal systems obtained have thixotropic properties.

***Key words:*** gel, carbopol, rheology, non-Newtonian fluids.

**REFERENCES**

1. Lyapunov N.A., Volovik N.V. The creation of soft drugs on various bases. Communication 2. Investigation of rheological properties of gels formed by carbomers. Farmakom.,2001; № 2 (in Russ.).

2. Alekseev K.V. Theoretical and experimental substantiation of the use of rare-cross-linked acrylic polymers in the technology of soft medicinal forms (ointments and gels) and biologics: the author's abstract. diss. ... Dr Pharm. sciences. – Moscow: NIIF MMA named after. THEM. Sechenova, 1993. – 59 p.

3. Slepnev M.V. The technology of exstemporal ointments with application of rare-cross-linked acrylic polymers: author's abstract. dis. ... cand. farm. Sciences: 15.00.01 – St. Petersburg, 2004. – 24 p.

4. Lagvilava T.O., Zinoviev E.V., Ivakhnyuk G.K., Garabadzhiu A.V., Sivova E.V. Raznozagivlyayuschie means based on carbopoles. Chemistry and chemical technology. Organic synthesis and biotechnology, 2012.

## СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ АНАЛИЗА АГРЕГАТИВНОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ЛАТЕКСНЫХ ДИСПЕРСИЙ И ПРИМЕНЕНИЕ УРАВНЕНИЙ РЭЛЕЯ И ГЕЛЛЕРА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РАЗМЕРОВ ЧАСТИЦ В ПРОЦЕССЕ ИХ КОАГУЛЯЦИИ

**Газизова К., студ. 4 курса**
Руководители: **Кучук В.И.**, канд. хим. наук, доц.; **Широкова И.Ю**., канд. хим. наук.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* karina.com@mail.ru

В данной работе проведен сравнительный анализ методов исследования агрегативной устойчивости дисперсий полистирола и расчета размера как исходных частиц, так и в процессе их коагуляции.

***Ключевые слова:*** *латексы полистирола, агрегативная устойчивость, дисперсные системы.*

Сфера применения полимерных материалов расширяется с каждым днем, в частности особое внимание уделяется изучению латексных дисперсных систем [1], в частности их агрегативной устойчивости. Выбор метода исследования определяется дисперсностью, численной концентрацией частиц, условиями проведения эксперимента, доступностью используемого оборудования, требуемой точностью. В свою очередь, выбранный метод влияет на методику представления результатов и их анализ [2].

В качестве объектов эксперимента по коагуляции использованы монодисперсные сферические отрицательно заряженные частицы латексов полистирола размером 0,45 мкм. Ранее [3] выявлено, что латексы данного типа агрегативно устойчивы в дистиллированной воде и коагулируют в физиологическом растворе при естественном значении pH, что позволило использовать те же условия для данного эксперимента.

Структура, размер и форма частиц в большей степени оказывают влияние на оптические свойства дисперсных систем. На этом основано применение оптических методов анализа для изучения частиц в широком интервале дисперсности. Каждый метод имеет свои особенности и ограничения в применении. В работе проводилисть исследования дисперсий методом поточной ультрамикроскопии (явление светорассеивания) и спектрофотометрии (определение интенсивности прошедшего света).

В методе поточной ультрамикроскопии проводили визуальный подсчет вспышек (*n*) рассеянного света от частиц, пересекающих освещенную источником света зону выбранной диафрагмы. Применение данного метода ограничено следующими условиями: достаточно высокое разбавление ($10^8$-$10^7$частиц/см$^3$) с тем, чтобы не наблюдалось слияние отдельных вспышек от частиц, а также ограничение по размерам – частицы не должны быть слишком малы или слишком велики. В первом случае их можно не увидеть из-за незначительной интенсивности рассеиваемого ими света. Во втором – дифракционные кольца, образующиеся вокруг больших частиц, будут мешать наблюдению. Влияет и соотношение коэффициентов преломления дисперсной фазы и дисперсионной среды, вследствие чего в неметаллических золях с водной дисперсионной средой из-за небольшой разности в коэффициентах преломления с помощью ультрамикроскопа можно видеть частицы с диаметром не менее 0,2 мкм. Несмотря на высокую трудоемкость метода, результаты эксперимента дают возможность, подсчитывая количество частиц в единицу времени в процессе наблюдения за дисперсией, непосредственно определять изменение степени $(m=n_0/n)$ агрегации в времени (рис. 1). Как видно из рисунка, в дистиллированной воде латекс обладал агрегативной устойчивостью, в физиологическом растворе степерь агрегации достигала 1,5.

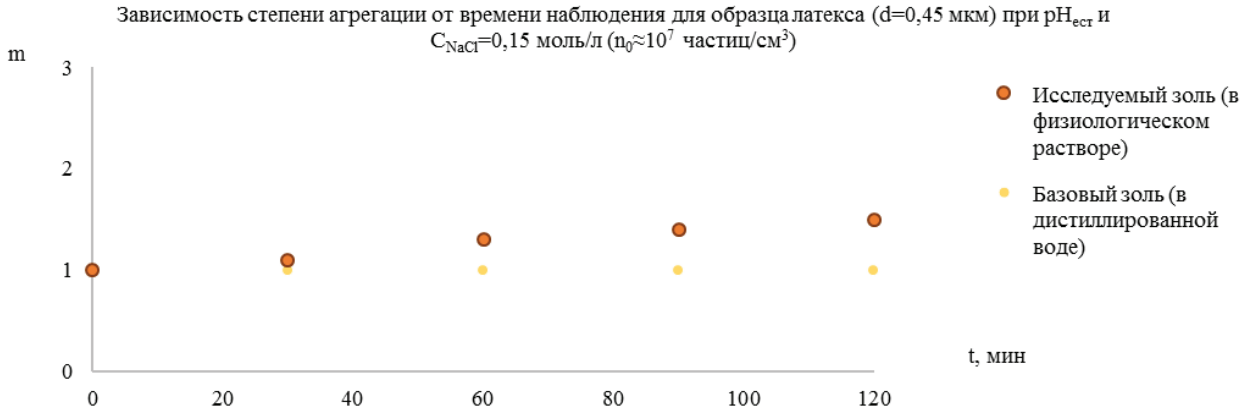



**Рис. 1.** Результат исследования агрегативной устойчивости методом поточной ультрамикроскопии

Работа с системами, более высокий дисперсности (d<0,2 мкм) методом поточной ультрамикроскопии не представляется возможной. В этом случае могут быть применены методы динамического светорассеяния (например, анализатор MalvernZetasizerNano-ZS дает диапазон размеров 0,3 нм – 10,0 мкм) или спектрофотометрии. Первый метод – труднодоступен, второй – требует определенных условий интерпретации данных. Кроме того, число частиц в метододе спектрофотометрии, как правило, значительно выше ($10^{11}$-$10^{14}$ частиц/см$^3$), чем в ультрамикроскопии, что необходимо для получения величины оптической плотности разумных значений. Определение только величины оптической плотности (рис. 2а) не дает представления о степени агрегации (хотя ход зависимости указывает на процесс коагуляции – понижение оптической плотности во времени ниже базовой линии явно связано с укрупнением частиц и, как следствие, их седиментацией). В свою очередь, пересчет на степень агрегации через расчет размеров по уравнению Геллера (рис. 2б) [3] показывает сопоставимые с ультрамикроскопией результаты с учетом того, что характер зависимости не вполне соответствует быстрой коагуляции по Смолуховскому.

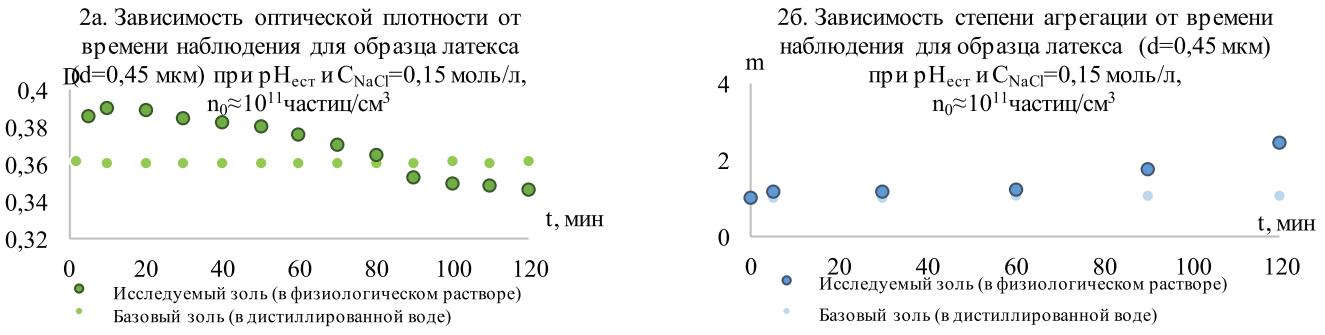



**Рис. 2.** Результаты исследования агрегативной устойчивости методом спектрофотометрии

Применение уравнения Геллера для расчета размеров образовавшихся в процессе коагуляции агрегатов [3] невозможно без проверки точности расчета размеров одиночных частиц с использованием уравнения Рэлея, поэтому также поставлен эксперимент по расчету размеров одиночных частиц латекса при разных исходных концентрациях высокодисперсного латекса. Известно, что для латексных дисперсий возможно говорить о применимости уравнения Рэлея (сферические частицы, не поглощающие свет («белые золи»), $d < \frac{1}{15}\lambda$):

$$\frac{I_p}{I_0} = \frac{24\pi^3}{\lambda^4} \cdot \left(\frac{n_1^2 - n_0^2}{n_1^2 + 2n_0^2}\right)^2 \cdot \nu \cdot V^2 = k \cdot \nu \cdot V^2 = 8{,}69 \cdot 10^{26} \cdot \nu \cdot V^2 \quad (1)$$

где $I_p$ и $I_0$ – соответственно интенсивности рассеянного и падающего монохроматического света; $n_1$ и $n_0$ – показатели преломления фазы и среды; $\nu$ и $V$- численная концентрация и объем отдельной частицы. Преобразование уравнения (1) позволяет получить формулу для расчета размеров частиц ($d$):

$$d = \sqrt[6]{const \cdot \frac{D}{\nu}}, \text{ где } \text{const} = \frac{2{,}3 \cdot 36}{\pi^2 \cdot k \cdot l} = 0{,}97 \cdot 10^{-24} \quad (2)$$

или

$$d = 0{,}99 \cdot 10^{-4} \cdot \sqrt[6]{\frac{D}{\nu}} \quad (3)$$

где D – оптическая плотность системы. Таким образом, были получены результаты, представленные в таблице 1, которые показывают хорошую сходимость между рассчитанной по уравнению (3) величиной размеров частиц и ею же, полученной независимым методом (динамического светорассеяния*).

**Таблица 1**

**РАСЧЕТ РАЗМЕРОВ ЧАСТИЦ**

| *№ п/п* | *ν, частиц/см³* | *D* | $d_{расч}$, *нм* | *d*, нм* |
|---|---|---|---|---|
| 1 | $4 \cdot 10^{11}$ | 0,011 | 54,6 | 51 |
| 2 | $2 \cdot 10^{12}$ | 0,051 | 53,9 | |
| 3 | $1 \cdot 10^{13}$ | 0,195 | 53,6 | |
| 4 | $5 \cdot 10^{13}$ | 0,823 | 50,2 | |

При выборе метода изучения агрегативной устойчивости дисперсий следует учитывать приведенные в таблице 2 особенности каждого из использованных методов.

**Таблица 2**

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ**

| | **Спетрофотометрия** | **Поточная ультрамикроскопия** |
|---|---|---|
| Принцип метода | Измерение оптической плотности или снятие спектров поглощения золя во времени | Определение числа частиц в единицу времени за счет визуального подсчета количества вспышек (n) |
| Представление результатов | Оптическая плотность (D) или степень агрегации ($m = \frac{n_0}{n}$) во времени | Степень агрегации ($m = \frac{n_0}{n}$) во времени |
| Особенности метода | Доступность оборудования;<br>Простота подготовки и проведения эксперимента;<br>Существенная величина оптической плотности (0,1–1,3), значительная концентрация частиц ($\geq 10^{11}$ частиц/см³) | Простой пересчет данных;<br>Необходимость работы с низкими концентрациями частиц ($\approx 10^7$-$10^8$ частиц/см³);<br>Высокая точность измерений;<br>Ограниченный размер исследуемых частиц (d>0,2 мкм) |

**Вывод**

Результаты эксперимента по коагуляции латекса двумя методами дали практически близкие результаты при пересчете на степень агрегации.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Santillan R., Nieves E., et al. Comparative thermodynamic study of functional polymeric latex particles with different morphologies. Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects 444, 2014: 189– 208.

2. Широкова И.Ю. Получение полимерных микросфер и исследование их устойчивости и специфических свойств. Автореферат дисс. на соискание ученой степени кандидата химических наук. – С-Пб, 2015.

3. Gazizova K.D., Shirokova I.Yu., Kuchuk V.I., et al. The use of different methods for the study of aggregative stability of mma latexes with modified surface. – «Modern Problems of Polymer Science». November 14-17. St-P., 2016: 101.

**SUMMARY**

***COMPARISON OF ANALYSIS METHODS OF THE LATEX DISPERSIONS' AGGREGATIVE STABILITY AND THE APPLICATION OF THE RAYLEIGH AND GELLER EQUATIONS FOR DETERMINING THE PARTICLE SIZES IN THE PROCESS OF THEIR COAGULATION***

**Gazizova K., 4th year student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St.Petersburg, 197376, Russian Federation**

A comparative analysis of methods for studying the aggregate stability of polystyrene dispersions was carried out in this paper; the size of the initial particles and their coagulation products was calculated.

***Key words:*** polystyrene latex, aggregative stability, disperse systems.

**REFERENCES**

1. Santillan R., Nieves E., et al. Comparative thermodynamic study of functional polymeric latex particles with different morphologies. Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects 444, 2014: 189– 208.

2. Shirokova I.Yu. Obtaining polymer microspheres and studying their stability and specific properties. The dissertation author's abstract on competition of a scientific degree of the candidate of chemical sciences. – St-P., 2015.

3. Gazizova K.D., Shirokova I.Yu., Kuchuk V.I., et al. The use of different methods for the study of aggregative stability of mma latexes with modified surface. -12th International Saint-Petersburg Conference of Young Scientists «Modern Problems of Polymer Science». November 14-17. St-P., 2016: 101.

## АДСОРБЦИЯ АТЕНОЛОЛА НА АКТИВИРОВАННОМ УГЛЕ И ГИДРОКСИДЕ ЖЕЛЕЗА (III)

**Гиленко А.О., студ. 2 курса; Крюкова К.И., студ. 2 курса; Пятиизбянцев А.А., студ. 2 курса**
Руководитель: **Эрдни-Гаряев С.Э.,** асп. 3 года обучения
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** alya.gilenko@mail.ru

Исследован процесс адсорбции атенолола на активированном угле и свежеприготовленном гидроксиде железе (III). Количество адсорбированного ципрофлоксацина определяли по изменению концентрации растворов до адсорбции и после адсорбции спектрофотометрическим методом. Установлено, что атенолол адсорбируется на активированном угле значительно больше, чем на золе свежеприготовленного гидрооксида железа (III).

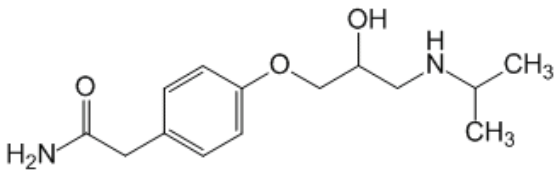
***Ключевые слова:*** *адсорбция, атенолол, гидроксид железа (III), активированный уголь, спектрофотометрия.*

Блокаторы β-адренергических рецепторов (β-блокаторы) применяются для лечения высокого кровяного давления, ишемической болезни сердца и нарушений сердечного ритма. Из-за их широкого использования и ограниченного обмена веществ в организме, β-блокаторы широко обнаруживаются в сточных водах и поверхностных водах. β-адренергические рецепторы были охарактеризованы у рыб и других водных животных, поэтому можно ожидать, что на физиологические процессы, регулируемые этими рецепторами у диких животных, может повлиять присутствие β-блокаторов. Поскольку экотоксикологические данные о β-блокаторах недостаточны, было решено выбрать β-блокатор атенолол в качестве примера фармацевтического препарата. Кроме того, атенолол имеет низкий потенциал биоаккумуляции, о чем свидетельствует его низкая липофильность (log KOW = 0,16), низкий потенциал воздействия наземной поверхности через ил (log KOC = 2,17) и низкое сродство к сорбции к осадку. Атенолол не следует рассматривать как репрезентативный для других β-блокаторов, таких как метопролол, бисопролол и пропранолол, некоторые из которых показывают значительно отличающиеся физико-химические характеристики и различные токсикологические профили в исследованиях млекопитающих.

Целью данного исследования является изучение сорбционного метода очистки сточных вод от атенолола на поверхности активированного угля и свежеприготовленного гидроксида железа (III).

**Экспериментальная часть**

В качестве объекта исследования использовался препарат атенолол: 4-[2-Гидрокси-3-[(1-метилэтил) амино]пропокси]бензолацетамид (в виде моногидрохлорида). – $C_{14}H_{22}N_2O_3$, молекулярная масса – 266.336 в виде лекарственной формы – таблетки «Атенолол» 100 мг №50 производства ОАО «Синтез».




Количество адсорбированного атенолола определяли по изменению концентрации растворов до адсорбции и после адсорбции спектрофотометрическим методом [3].

Для определения адсорбции атенолола на золе свежеосажденного гидрооксида железа (III) в 5 колб вводилось по 50 мл растворов натриевой соли диклофенака различной концентрации (0,5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0,1%), затем в каждую колбу добавлялось по 1,0 г. $Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$ + NaOH концентрацией 0.1 моль/л до pH = 12,00, растворы выдерживались более часа. Гидроксид железа (III) осаждался при помощи магнита, затем растворы отфильтровывались и определялись концентрации исходных растворов и растворов после адсорбции спектрофотометрическим методом. Растворы NaOH готовились на воде, освобожденной от углекислого газа кипячением в течение 30 мин, и хранились без доступа $CO_2$ под натронной известью.

Для определения адсорбции атенолола на активированном угле в 5 колб вводилось по 50 мл растворов атенолола различной концентрации (0,5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0,1%), затем в каждую колбу добавлялось по 0,5 г. активированного угля, растворы выдерживались более часа. Растворы периодически перемешивались, затем отфильтровывались и определялись концентрации исходных растворов и растворов после адсорбции спектрофотометрическим методом [3].

Измерения проводились на спектрофотометре СФ 2000. При анализах образцов использовалась 1 см кварцевая кювета. В работе была определена аналитическая длина волны для водного раствора атенолола. Для этого проведены измерения оптической плотности (D) раствора диклофенака натрия с концентрацией 0,1 % при различной длине волны (λ) в диапазоне от 220 до 320 нм. Максимум на зависимости D – λ соответствует аналитической длине волны – λ = 275 нм. Все измерения оптической плотности растворов атенолола далее проводились при λ = 275.

Построен калибровочный график D – C. График отражает линейный характер зависимости. Определены концентрации атенолола в растворах до адсорбции и после адсорбции. По разнице концентраций растворов атенолола до адсорбции и после адсорбции рассчитывали количество адсорбированного препарата [3]. Результаты расчетов представляли в графической форме (рис. 1).

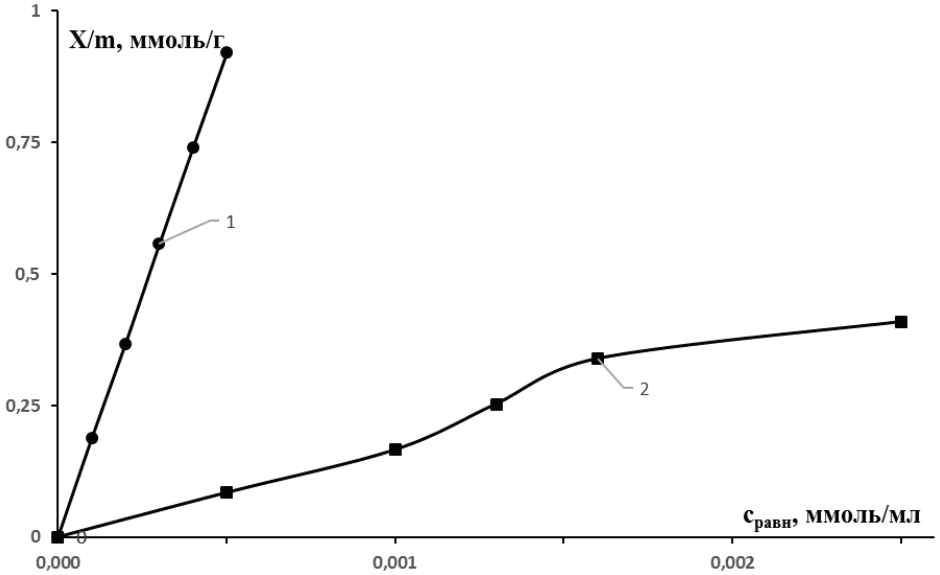



**Рис. 1**. Зависимость изотермы адсорбции атенолола от концентрации на:
1 – активированном угле, 2 – золе свежеприготовленного гидроксиде железа (III)

**Выводы**

Следует отметить высокую сорбционную способность атенолола на активированном угле, значительно превышающей сорбционной способности диклофенака [4].

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Judd S., C. Judd. The MBR Book: Principles and Applications of Membrane Bioreactors in Water and Wastewater Treatment.; Elsevier Ltd. – Great Britain, 2006. – 342 p.

2. Case Studies GE Water & Process Technologies / pharmaceutical wastewater treatment, Electronic resource, View at :http://www.gewaterxom/pd^Case%20StudiesCust/Americas/English/CS-PHAR-INDWW-EN-1106-NA%20GE%20Logo.pdf.

3. Физическая и коллоидная химия. Практикум. / Под ред. Беляева А.П. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2012. – 350 с.

4. Коряковская М.О., Пюрбеева А.А. Адсорбция диклофенака натрия на активированном угле и оксиде железа (III). Сборник трудов VII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», апрель 2017: 862-864.

**SUMMARY**

***ADSORPTION OF «ATENOLOL» ON ACTIVATED CARBON AND HYDROXIDE OF IRON (III***

**Gilenko A.O., 2nd year student; Kryukova K.I., 2nd year student; Pyatiizbyantsev A.A., 2nd year student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The process of adsorption of atenolol was studied on activated carbon and freshly cooked hydroxide of iron (III). The amount of adsorbed atenolol was determined by the change of solution concentration before adsorption and after adsorption by spectrophotometry. It is established that atenolol is adsorbed on absorbent carbon much more, than on freshly cooked hydroxide of iron (III).

***Key words**:* adsorption, atenolol, activated carbon, $Fe(OH)_3$, spectrophotometry.

**REFERENCES**

1. Judd S., C. Judd. The MBR Book: Principles and Applications of Membrane Bioreactors in Water and Wastewater Treatment.; Elsevier Ltd. – Great Britain, 2006. 342 p.

2. Case Studies GE Water & Process Technologies / pharmaceutical wastewater treatment, Electronic resource, View at. :http://www.gewaterxom/pd^Case%20StudiesCust/Americas/English/CS-PHAR-INDWW-EN-1106-NA%20GE%20Logo.pdf.

3. Physical and colloid chemistry. Practicum. / ed. A.P. Belyaev – M.: GEOTAR-MEDIA, 2012. – 350 p.

4. Koryakovskaya M.O., Pyurbeeva A.A. Adsorption of sodium diclofenac on activated carbon and oxide of iron (III). The collection of works VII of the All-Russian scientific conference of students and graduate students with the international participation «Young pharmacy – future potential», April, 2017: 862-864.

## ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ И АНТРОПОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА НАКОПЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ЛИСТЬЯХ МАТЬ-И- МАЧЕХИ

**Голубева В.А., студ. 3 курса; Ниязова И.Ю., студ. 3 курса**
Руководители: **Сайкова Л.Н., Сысина Л.Ю., Трофимова И.Н.**
ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения, медико-фармацевтический колледж,
305021, г. Курск, ул. Карла Маркса, д.69, Российская Федерация

***E-mail**:* int2906@mail.ru

Проведен сравнительный химический анализ содержания биологически активных веществ в листьях мать-и-мачехи, произрастающих в разных климатических зонах (в пригородной зоне г. Курска и в горных местах Крыма – Балаклавский район г. Севастополь).

***Ключевые слова:*** *трава мать-и-мачехи, полисахариды, органические вещества, гравиметрический анализ, нейтрализация, спектрофотометрия.*

Фармакологическое действие лекарственного сырья определяет его химический состав. Качество и количество действующих веществ в растениях зависят от многих факторов: вида почвы, географического расположения района произрастания, климатических условий и других, что необходимо учитывать при сборе лекарственного растительного сырья.

Листья мать-и-мачехи содержат полисахариды, горькие гликозиды, каротиноиды, галловую, яблочную и винную кислоты, аскорбиновую кислоту, дубильные вещества.

### Экспериментальная часть

Объектами исследования были листья мать-и-мачехи, произрастающие в разных климатических зонах.

Приготовление настоя: взвесили на аналитических весах сырье мать-мачехи из Коэффициент поглощения воды листьев мать и мачехи = 3.Для получения настоя 1:10 добавили 130 мл. воды, настояли на водяной бане в течение 15 мин. охладили.

Проверили два настоя на содержание свинца по реакции с сульфидом натрия. В настое №1 изменений не произошло, настой №2 приобрел темноватый оттенок. Данная реакция говорит о содержании примесей свинца в курском сырье мать-и-мачехи.

Определение полисахаридов гравиметрическим методом. Взяли по 10 мл каждого настоя, осадили 30 мл спирта, отфильтровали, высушили фильтры с осадками в сушильном шкафу. Взвесили на аналитических весах. Результаты свели в таблицу.

Определение органических кислот методом нейтрализации. Взяли на анализ по 10 мл фильтрата из каждого настоя, добавили 2 к лакмоида, титровали 0,1 N раствором щелочи. Результаты расчетов свели в таблицу. Рассчитали суммарный эквивалент органических кислот: яблочной- двухосновной, винной-двухосновной и аскорбиновой-одноосновной

Mr(яблочной кислоты) = 134,087; Mr(винной кислоты) = 150,086; Mr(аскорбиновой кислоты) = 176,124.

Расчет общего эквивалента для трех кислот:

Э орг. кислот = 92,21.

Расчет суммы органических кислот выполняли по формулам:

$$N_{\text{кислот}} = \frac{N_{\text{щелочи}} \times V_{\text{щелочи}}}{V_{\text{кислот}}}\ ;\ \text{T} = \frac{N_{\text{кислот}} \times Э_{\text{кислот}}}{1000}\ ;$$

Расчет содержания органических кислот и титра в настое листьев мать-и-мачехи из Крымского сырья (№1)

$$N_{\text{кислот}} = \frac{0{,}1 \times 0{,}2}{10} = 0{,}002;\ \text{T} = \frac{0{,}002 \times 92{,}21}{1000} = 0{,}0001844\ \text{см}^3/\text{мл}$$

На анализ брали 10 мл настоя, т.е. содержание кислот будет 0,001844, а в 100мл настоя в 10 раз больше, т.е. 0,01844.

Расчет содержания органических кислот и титра в настое листьев мать-и-мачехи из Курского сырья (№2)

$$N_{\text{кислот}} = \frac{0{,}1 \times 0{,}5}{10} = 0{,}005;\ \text{T} = \frac{0{,}005 \times 92{,}21}{1000} = 0{,}00046105\ \text{см}^3/\text{мл}$$

На анализ брали 10 мл настоя, т.е. содержание кислот будет 0,0046105, а в 100 мл настоя в 10 раз больше т.е. 0,046105 (см. таблицу).

**Таблица 1**

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛИСТЬЕВ МАТЬ-И-МАЧЕХИ**

| Виды настоя | Навеска сырья, грамм | Количество щелочи, пошедшее на титрование, мл | Содержание суммы орг. кислот в 10 граммах листьев, $см^3$/мл | Содержание полисахаридов в сырье в 10 граммах листьев, грамм |
|---|---|---|---|---|
| Настой №1 | 10,0004 | 0,2 | 0,01844 | 0,01522 |
| Настой №2 | 9,9994 | 0,5 | 0,046105 | 0,0671 |

Спектрофотометрическое определение содержания органических кислот.

Для анализа после осаждения взяты спиртовые фильтраты полисахаридов. Разбавили их спиртом 1:1000 и измерили спектры на спектрофотометре. По спектрам видно, что сырье, собранное в Курской области содержит большее количество органических кислот, так как спектры поглощения лежат выше и имеют более высокие показания оптической плотности, чем в сырье из Крыма.

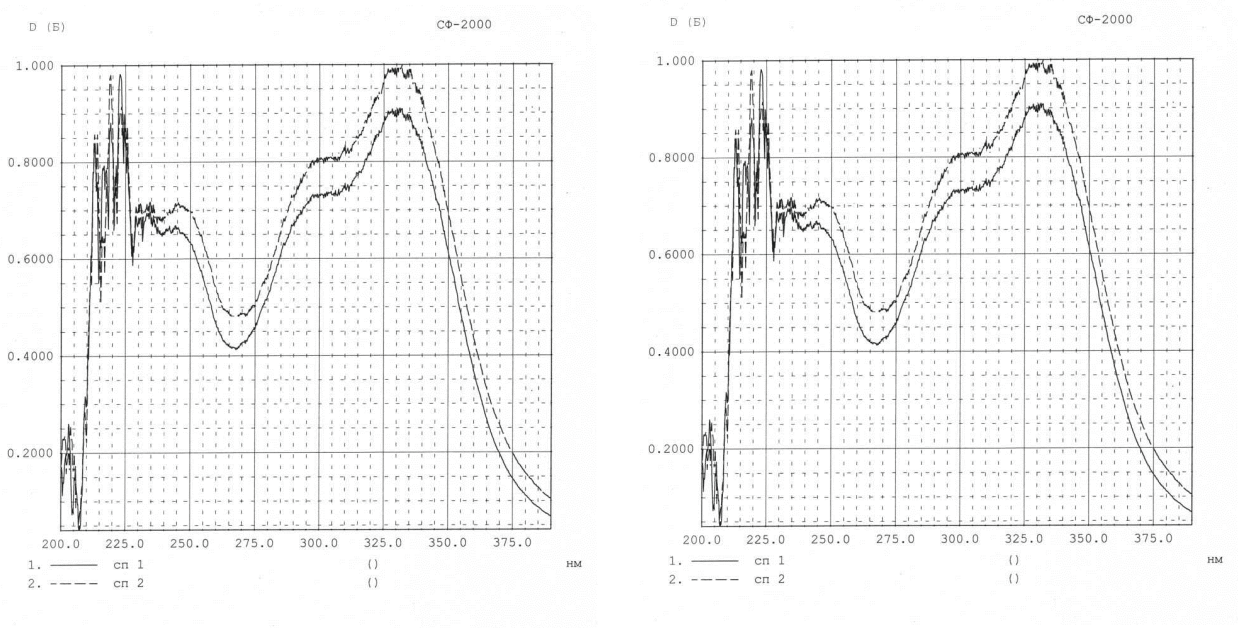



**Рис. 1**. Спектры настоя листьев мать-и-мачехи

Результаты исследований показали, что:

1. В крымском сырье мать-и-мачехи примесей свинца не обнаружено, курское же сырье загрязнено свинцом.

2. Содержание полисахаридов в Курском сырье в 4,4 раза больше по сравнению с сырьем, собранным в горах Балаклавы.

3. Содержание органических кислот в Курском сырье в 2.6 раза больше по сравнению с Крымским сырьем мать-и-мачехи.

**Выводы**

1. Крымское сырье мать-и-мачехи экологически чистое. Курское сырье загрязнено свинцом в результате антропогенного воздействия.

2. Сырье, собранное на Курской почве, богатой гумусом, содержит в процентом выражении в несколько раз больше биологически активных веществ, чем сырье, собранное в Крыму на глинистой, обедненной гумусом и выщелоченной почве.

3. Для использования сырья мать-и-мачехи с лечебной целью целесообразнее заготавливать в экологически чистых местах Курской области.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Оленников Д.Н., Кащенко Н.И. Полисахариды. Современное состояние изученности: экспериментально-наукометрическое исследование // Химия растительного сырья, 2014; 1: 5-26.

2. Жохова Е.В., Гончаров М.Ю., Повыдыш М.Н., Деренчук С.В. Фармакогнозия: учебник для студентов фармацевтических колледжей и техникумов – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013 – 544 с.:ил.

**SUMMARY**

***THE IMPACT OF ENVIRONMENTAL AND ANTHROPOGENIC FACTORS ON ACCUMULATION OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES IN THE LEAVES FOALFOOT***

**Golubeva V. A., 3rd year student; Niyazova, I. Y., 3rd year student**
**"Kursk state medical University" of the Ministry of health, medical and pharmaceutical College,**
**305021, Kursk. 69, Karla Marksa st., Russian Federation**

The chemical analysis of content of biologically active substances in leaves of foalfoot, growing in different climatic zones, (in the suburbs of Kursk and highlands of the Crimea- Balaclava district, Sevastopol) was made.

***Key words:*** polysaccharides, organic acids, spectrophotometry, neutralization, gravimetric analysis, common bull's-foot.

**REFERENCES**

1. Olennikov D. N., Kashchenko N.I. Polysaccharides. Current state of study: experimental scientometric study. Chemistry of vegetable raw materials, 2014; 1: 5-26.

2. Zhokhova, E. V., Goncharov M. Yu., Povidysh M. N., Derenchuk, S. V. Pharmacognosy: textbook for students of pharmaceutical colleges and technical schools – M.: GEOTAR-Media, 2013; 544 : Il.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА В КОЛИЧЕСТВЕННОМ АНАЛИЗЕ КИСЛОТЫ ГЛУТАМИНОВОЙ

**Гордиенко М.В., студ. 3 курса**
Руководитель: **Давитавян Н.А.**, канд. фарм. наук, доцент
Кубанский государственный медицинский университет,
350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4, Российская Федерация

***E-mail**:* gordienko.mariya.97@mail.ru

Показана возможность применения метода капиллярного электрофореза в количественном анализе фармацевтической субстанции кислоты глутаминовой. Проведена статистическая обработка результатов предложенной электрофоретической методики.

***Ключевые слова**: капиллярный электрофорез, кислота глутаминовая, аминокислоты.*

Аминокислоты, представляющие собой по химическому строению цвиттер-ионы, обладают достаточно обширным фармакотерапевтическим потенциалом [4]. Рассматриваемую группу соединений применяют в медицинской практике при заболеваниях иммунной, сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта и общего обмена веществ, а также центральной нервной системы (ЦНС) [1, 2, 4, 5]. Следует отметить, что некоторые аминокислоты действуют в качестве нейротрансмиттеров – передатчиков информации от одной клетки к другой. Одним из важнейших и основных нейротрансмиттеров, усиливающих возбуждение нейронов ЦНС, является кислота глутаминовая [1]. Последняя играет важнейшую роль в метаболизме сахара и жиров, а также в транспортировке натрия через гематоэнцефалитический барьер. Кислота глутаминовая способствует коррекции расстройств личности, эффективна в терапии детских поведенческих нарушений. Ее используют при лечении эпилепсии, умственной отсталости, дистрофии мышц, язв и гипогликемической комы [1, 4, 5]. Кроме того, данная аминокислота в составе комплексных биологически активных добавок успешно применяется в спортивной медицине [4]. Таким образом, глутаминовую кислоту используют в различных областях медицины и фармации. При этом, ценовая доступность кислоты глутаминовой и возможность отпуска без рецепта позволяют населению свободно ее приобретать. В этой связи, возможная недоброкачественность указанной аминокислоты может привести к неблагоприятным последствиям у широкого круга лиц. Поэтому оценка качества кислоты глютаминовой, с целью предотвращения выпуска недоброкачественной и фальсифицированной продукции, требует особого внимания.

В настоящее время в фармацевтическом анализе глутаминовой кислоты используют разнообразный арсенал современных физико-химических методов [6]. При этом фармакопейным методом количественного анализа глютаминовой кислоты является метод кислотно-основного титрования в водной среде (алкалиметрия). Однако, в связи с развитием технического оснащения, становятся приемлемыми методы анализа, чья точность может превышать точность референтного метода алкалиметрии. Одним из таких перспективных инструментальных методов может выступить капиллярный электрофорез, обладающий рядом общеизвестных преимуществ [3, 6].

Целью работы явилось использование метода капиллярного электрофореза в количественном анализе фармацевтической субстанции кислоты глутаминовой.

## Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования использовали фармацевтическую субстанцию кислоты глутаминовой производства фирмы ООО «ВИРУД РУС», а также ее стандартный образец (09581, EP, Fluka).

Определение количественного содержания кислоты глутаминовой в субстанции осуществляли методом капиллярного электрофореза на приборе «Капель-104РТ» (ОАО «НПФ Люмэкс», Россия) под напряжением в плюс 16 кВольт, используя в качестве ведущего электролита смесь, состоящую из калия сорбата, натрия тетрабората и борной кислоты. Анализируемую пробу дозировали в прибор не менее трех раз. Градуировку прибора осуществляли при помощи калибровочных растворов стандартного образца. Количественное определение кислоты глутаминовой проводили, регистрируя поглощение в УФ-области спектра при длине волны 254 нм. Используя электрофореграмму, рассчитывали содержание исследуемой аминокислоты по установленным градуировочным характеристикам [3].

Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили в соответствии ОФС 1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента».

Обобщенные результаты количественного определения глутаминовой кислоты в субстанции, полученные с помощью метода капиллярного электрофореза, представлены в таблице 1.

**Таблица 1**

**РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ КИСЛОТЫ ГЛУТАМИНОВОЙ**

| Среднее содержание, % | n | S | $S^2$ | t(p,f) | ΔX | ε, % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 99, 96 | 5 | 0,24 | 0,058 | 4,6 | 1,104 | 1,10% |

Как видно из данных, представленных в таблице, относительная погрешность отдельной варианты, полученной посредством капиллярного электрофореза, составила 1,1 %.

**Вывод**

Показана возможность применения метода капиллярного электрофореза в количественном анализе фармацевтической субстанции кислоты глутаминовой. Данный метод может быть рекомендован для использования в контроле ее качества.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Бродский В.Я. [и др.] Глутаминовая кислота – аминокислота, нейротрансмиттер, лекарство – организует ритм синтеза белка в гепатоцитах IN VITRO и IN VIVO. Биохимия, 2016; 8: 1130-1136.

2. Перфилова В.Н. [и др.] Кардиопротекторные свойства нового производного глутаминовой кислоты при стрессорном воздействии. Экспериментальная и клиническая фармакология, 2014; 9: 13-17.

3. Методическое и аналитическое обеспечение исследований по садоводству / под ред. Э.В. Макаровой. – Краснодар: ГНУ СКЗНИИСиВ, 2010. – 300 с.

4. Натарова Н.А. Биологически активные добавки к пище. Полная энциклопедия. – СПб.: ИД «ВЕСЬ», 2001. – 384 с.

5. Тюренков И.Н. [и др.] Сравнение нейротропных эффектов L-глутаминовой кислоты и ее нового производного гидрохлорида в-фенилглутаминовой кислоты (РГПУ-135, глутарона). Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2013; 12: 745 – 748.

6. Тринеева О.В. Методы контроля качества аминокислот в фармацевтическом анализе. Разработка и регистрация лекарственных средств, 2015;11(11):120 – 140.

**SUMMARY**

***USE OF CAPILLARY ELECTROPHORESIS IN QUANTITATIVE ANALYSIS OF GLUTAMINE ACID***

**Gordienko M.V., 3rd year student**
**Kuban State Medical University;**
**4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russian Federation**

The possibility of using the method of capillary electrophoresis in the quantitative analysis of the pharmaceutical substance of glutamic acid is shown. The statistical processing of the results of the proposed electrophoretic technique was carried out.

***Key words:*** capillary electrophoresis, glutamic acid, amino acids.

**REFERENCES**

1. Brodsky V.Ya. [et al.] Glutamic acid – amino acid, neurotransmitter, drug – organizes the rhythm of protein synthesis in hepatocytes IN VITRO and IN VIVO. Biochemistry, 2016; 8: 1130-1136 (in Russ.).

2. Perfilova V.N. [et al.] Cardioprotective properties of a new glutamic acid derivative under stress treatment. Experimental and Clinical Pharmacology, 2014; 9: 13-17 (in Russ.).

3. Methodological and analytical support of research on gardening / ed. E.V. Makarova. – Krasnodar: GNU SZZNIISiV, 2010. – 300 p.

4. Natarova N.A. Biologically active food additives. Complete Encyclopedia / N.A. Natarova. – SPb .: IDE “ALL”, 2001. – 384 p.

5. Tyurenkov I.N. [et al.] Comparison of the neurotropic effects of L-glutamic acid and its new derivative of b-phenylglutamic acid hydrochloride (RGPU-135, glutarone). Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2013; 12: 745 – 748.

6. Trineeva O.V. Methods of quality control of amino acids in pharmaceutical analysis. Development and registration of medicines, 2015;11(11):120 – 140 (in Russ.).

# ИЗУЧЕНИЕ ИЗМЕНЧИВОСТИ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ЗЕМЛЯНИКИ ЛЕСНОЙ ЛИСТЬЕВ

**Гриневич В.С., студ. 5 курса**
Руководитель: **Корожан Н.В.**, канд. фарм. наук, доцент
Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
210023, Витебск, пр. Фрунзе, 27, Республика Беларусь

***E-mail:*** vlad_grinevich@mail.ru

Изучена динамика накопления основных групп биологически активных веществ в земляники лесной листьях и определены оптимальные сроки заготовки изучаемого вида лекарственного растительного сырья.

***Ключевые слова:*** *земляники лесной листья, динамика накопления.*

Поскольку лекарственное растительное сырье содержит комплекс биологически активных веществ, содержание которых может изменяться в зависимости от фазы вегетации, важно знать оптимальные сроки заготовки с целью получения сырья с высоким содержанием какой-либо определенной группы веществ. Исходя из того, какая группа биологически активных веществ будет преобладать, рассчитывают на тот или иной терапевтический эффект. В этом плане особый интерес представляют земляники лесной листья, содержащие разнообразные биологически активные вещества. Однако в литературе практически отсутствуют данные об изменчивости компонентного состава данного вида сырья.

## Экспериментальная часть

Земляники лесной листья были заготовлены в местах естественного произрастания в г. Витебске в 2017 году в разные фазы вегетации: до цветения, цветение, плодоношение, после плодоношения, увядание.

Количественное определение проводили, используя общепринятые методики: осаждение спиртом (96 %, об/об) *Р* полисахаридов из водного извлечения с последующим определением массы осадка полисахаридов; титрование аскорбиновой кислоты раствором дихлорфенолиндофенола *Р*; спектрофотометрию в видимой области фенольных соединений согласно частной статье Государственной фармакопеи Республики Беларусь, флавоноидов в реакции комплексообразования с алюминия хлоридом *Р* и дубильных веществ с реактивом Фолина-Чокальтеу в модификации, предложенной Г.Н. Бузуком и соавторами*;* прямой спектрофотометрии в ультрафиолетовой области гидроксикоричных кислот [1-3].

Статистическую обработку проводили с использованием программы Microsoft Office Excel 2007. Данные представляли в виде $x_{ср} \pm \Delta x$. Для сравнения результатов использовали критерий Стьюдента.

Зависимость содержания полисахаридов, фенольных соединений, флавоноидов, дубильных веществ и гидроксикоричных кислот в земляники лесной листьях от фазы вегетации представлена на рисунке 1.

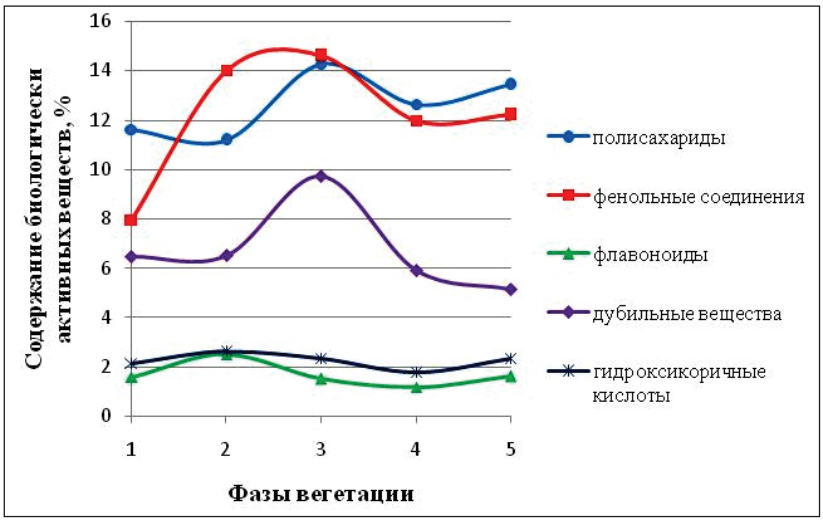



**Рис. 1.** Зависимость содержания полисахаридов, фенольных соединений, флавоноидов, дубильных веществ, гидроксикоричных кислот в земляники лесной листьях от фазы вегетации
1 – до цветения; 2 – цветение; 3 – плодоношение; 4 – после плодоношения; 5 – увядание

Из рисунка 1 видно, что максимальное содержание полисахаридов, фенольных соединений и дубильных веществ наблюдается в фазу плодоношения (для полисахаридов – 5,77±0,65 %; для фенольных соединений – 14,59±0,18 %; для дубильных веществ – 9,74±3,35 %).

В то же время максимальное содержание флавоноидов и гидроксикоричных кислот отмечается в фазу цветения (для флавоноидов – 2,52±0,86 %; для гидроксикоричных кислот – 2,64±0,10 %).

Изучение изменчивости накопления аскорбиновой кислоты в земляники лесной листьях в зависимости от фазы вегетации показало, что максимальное содержание аскорбиновой кислоты наблюдается в фазу плодоношения (0,034±0,003 %), несколько ниже – в фазу цветения (0,033±0,007 %).

При этом содержание полисахаридов в земляники лесной листьях значимо не отличалось ($p>0,05$), а содержание фенольных соединений и гидроксикоричных кислот во всех случаях статистически значимо отличалось в зависимости от фазы вегетации ($p<0,05$). Содержание флавоноидов до цветения, в фазу цветения, плодоношения, после плодоношения, а также содержание дубильных веществ в фазу цветения, плодоношения, после плодоношения статистически значимо отличалось в зависимости от фазы вегетации ($p<0,05$). Содержание аскорбиновой кислоты в фазу плодоношения статистически значимо отличалось от содержания после плодоношения ($p<0,05$), в остальных случаях содержание значимо не отличалось в зависимости от фазы вегетации ($p>0,05$).

## Выводы

Исходя из полученных данных, можно рекомендовать заготовку земляники лесной листьев в фазу цветения и плодоношения, когда содержание фенольных соединений, флавоноидов, дубильных веществ, гидроксикоричных кислот и аскорбиновой кислоты максимально. Не выявлена изменчивость накопления полисахаридов в земляники лесной листьях в зависимости от фазы вегетации.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Республики Беларусь. (ГФ РБ II): Разработана на основе Европейской фармакопеи. В 2 т. Т.2. Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / М-во здравоохранения Республики Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. С.И. Марченко. – Молодечно: Тип. «Победа», 2016. – 1368 с.

2. Бузук Г.Н. [и др.] О возможности применения казеина для количественного определения дубильных веществ в лекарственном растительном сырье. Вестник фармации, 2011; 4 (54): 12-17.

3. Абрамова Я.И. [и др.] Разработка методики количественного определения фенольных соединений в желчегонном сборе № 2. Химия растительного сырья, 2011; 4: 265-268.

## SUMMARY

### *THE STUDY OF COMPONENT COMPOSITION VARIABILITY OF STRAWBERRY LEAVES*

**Grinevich V.S., 5th year student**
**Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;**
**27, Frunze Av., Vitebsk, 210023, Republic of Belarus**

Dynamics of accumulation of the main biologically active substances in strawberry leaves is studied, and optimum terms of harvest of the studied kind of medicinal plant raw materials are defined.

***Key words:*** strawberry leaves, dynamics of accumulation.

## REFERENCES

1. The State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus. (SPh RB II):Developed on the basis of the European Pharmacopoeia. In 2 v. V.2. The quality control of substances for pharmaceutical use and medicinal plant raw materials / Ministry of health of the Republic of Belarus, Republican Unitary Enterprise «Centre for Expertise and Testing in Health Care»; edited by S. I. Marchenko. – Molodechno: Pobeda, 2016. – 1368 p.

2. Buzuk G.N. [et al.] About the possibility of casein using for quantitative analysis of tannins in plant raw material. Vestnik of pharmacy, 2011; 4 (54): 12-17.

3. Abramova Y.I. [et al.] Development of methods for the quantitative determination of phenolic compounds in bile collection № 2. Chemistry of plant raw materials, 2011; 4: 265-268.

## ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СУММАРНЫХ УФ-СПЕКТРОВ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

**Денисов М.А., асп. 1 года обучения**
Руководитель: **Саушкина А.С.,** канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** denisov.michail@pharminnotech.com

На примере некоторых двухкомпонентных смесей, содержащих аскорбиновую кислоту, кофеин и парацетамол, изучена возможность использования суммарных УФ-спектров в качестве экспресс-метода идентификации лекарственных препаратов.

***Ключевые слова:*** *модельные смеси, ультрафиолетовая спектроскопия, суммарные УФ-спектры.*

Ультрафиолетовая спектрофотометрия активно используется в фармацевтическом анализе для идентификации фармацевтических субстанций как по самому спектру, так и по его различным характеристикам [1]. В ряде случаев этот способ используется и для идентификации действующих веществ непосредственно в лекарственных препаратах, если сопутствующие вещества (растворители, стабилизаторы, наполнители, вспомогательные вещества и др.) не поглощают в аналитической области и не налагаются на полосу поглощения основных действующих веществ. При наличии поглощения сопутствующими веществами обычно предварительно проводят соответствующую пробоподготовку для выделения фармацевтических субстанций из лекарственного препарата.

Цель исследования заключалась в изучении возможности идентификации лекарственных препаратов по суммарным УФ-спектрам, представляющим собой результат наложения полос поглощения всех фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ.

### Экспериментальная часть

Объектами исследования служили двухкомпонентные модельные смеси, содержащие аскорбиновую кислоту, парацетамол и кофеин, соответствующие по качественному и количественному составу некоторым серийно выпускаемым таблеткам [2] (таблица 1). На данной стадии исследования в модельные смеси наполнители не включали.

**Таблица 1**

**СОСТАВ ИССЛЕДУЕМЫХ МОДЕЛЬНЫХ СМЕСЕЙ**

| № п/п | Состав модельной смеси (мг) и соотношение ингредиентов | λ max (нм) спектров поглощения | | Расстояние между максимумами поглощения ингредиентов, нм |
|---|---|---|---|---|
| | | первая субстанция | вторая субстанция | |
| 1 | Парацетамола 330, кофеина 40 (9:1) (Стримол Плюс)* | 248 | 272 | 24 |
| 2 | Парацетамола 680, кофеина 40 (17:1) (Эндрюс Ансвер)* | 248 | 272 | 24 |
| 3 | Парацетамола 135, аскорбиновой кислоты 80 (1,7:1) (Парацетамол-С-Хемофарм)* | 248 | 244 | 4 |

| № п/п | Состав модельной смеси (мг) и соотношение ингредиентов | λ max (нм) спектров поглощения | | Расстояние между максимумами поглощения ингредиентов, нм |
|---|---|---|---|---|
| | | первая субстанция | вторая субстанция | |
| 4 | Парацетамола 480, аскорбиновой кислоты 40 (12:1)* (Далерон С юниор) | 248 | 244 | 4 |
| 5 | Парацетамола 200, аскорбиновой кислоты 80 (2,5:1) (Мексавит)* | 248 | 244 | 4 |

Примечание: в скобках указаны серийно выпускаемые лекарственные препараты, содержащие субстанции в указанном соотношении.

Для изучения суммарных УФ-спектров использовали следующую методику приготовления анализируемых растворов: около 0,05 г порошка модельной смеси (точная навеска) вносили в мерную колбу вместимостью 50 мл, взбалтывали в течение 5 мин с 20-30 мл спирта этилового 95%, доводили указанным растворителем до метки, перемешивали. Фильтровали полученный раствор, отбрасывая первые 10-15 мл фильтрата.

1,0 мл полученного фильтрата доводили до метки тем же растворителем в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешивали. Измеряли УФ-спектры полученных растворов на спектрофотометре в интервале длин волн от 215 нм до 300 нм в кювете с толщиной слоя 1 см относительно использованного растворителя (рис. 1-2).

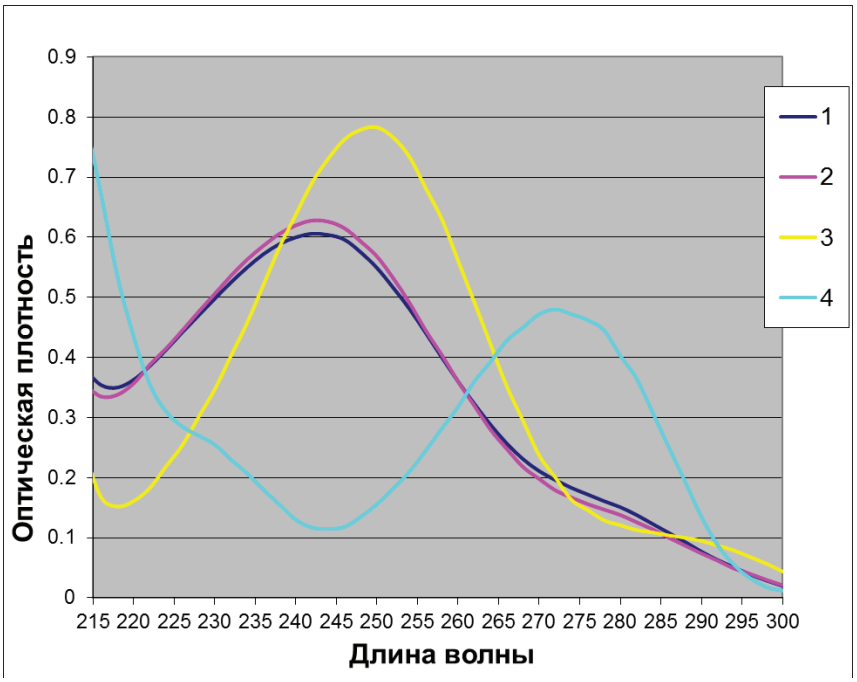



**Рис. 1.** Спектры поглощения в этаноле растворов модельных смесей: Парацетамола 360 мг – Кофеина 40 мг (1); Парацетамола 680 – Кофеина 40 (2); 0,001% раствора Парацетамола (3); 0,001% раствора Кофеина (4)

Полученные суммарные УФ-спектры модельных смесей сравнивали со спектрами поглощения индивидуальных веществ, входящих в их состав. Одновременно учитывали соотношения удельных показателей поглощения ингредиентов в максимумах поглощения каждого ингредиента (табл. 2).

Таблица 2

**ОТНОШЕНИЯ УДЕЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В МАКСИМУМАХ ПОГЛОЩЕНИЯ**

| № п/п | Ингредиенты лекарственных смесей | Отношения удельных показателей поглощения в максимумах | |
|---|---|---|---|
| | | первой субстанции | второй субстанции |
| 1 | Парацетамол/кофеин | 780/135 (5,8:1) | 480/200 (2,4:1) |
| 2 | Парацетамол/аскорбиновая кислота | 780/460 (1,7:1) | 470/730 (0,65:1) |

Изучение суммарных УФ-спектров спиртовых извлечений из модельных смесей парацетамола и кофеина (рис. 1, табл. 1) показало, что они в обоих случаях имеют интенсивную полосу поглощения с максимумом при 243 нм и плечо в интервале длин волн 270-290 нм. Сравнение полос поглощения суммарных УФ-спектров этих смесей со спектрами парацетамола и кофеина показало, что полосу поглощения с максимумом при 244 нм можно однозначно идентифицировать как принадлежащую парацетамолу. Это обусловлено тем, что содержание парацетамола превышает содержание кофеина в модельной смеси 1 в 9 раз, а в смеси 2 – в 17 раз. Кроме того, удельный показатель поглощения парацетамола при 244 нм в 5 раз превышает этот показатель для кофеина. В тоже время полоса поглощения кофеина с максимумом при 272 нм не маскируется поглощением парацетамола, а проявляется в виде хорошо заметного плеча. Это обусловлено тем, что, с одной стороны, максимумы полос поглощения парацетамола и кофеина удалены друг от друга на 24 нм, что превышает сумму полуширины поглощения обоих ингредиентов. С другой стороны, удельный показатель поглощения кофеина в максимуме при 273 нм в 2,4 раза превышает аналогичный показатель для парацетамола. Эти обстоятельства приводят к разрешению полос поглощения парацетамола и кофеина в указанных модельных смесях.

В то же время оба суммарных УФ-спектра (рис. 1) имеют сходный характер, в большей степени отражающий качественный состав модельных смесей, чем количественное содержание ингредиентов. Для определения количественного соотношения ингредиентов в смеси необходима дополнительная математическая обработка суммарных УФ-спектров.

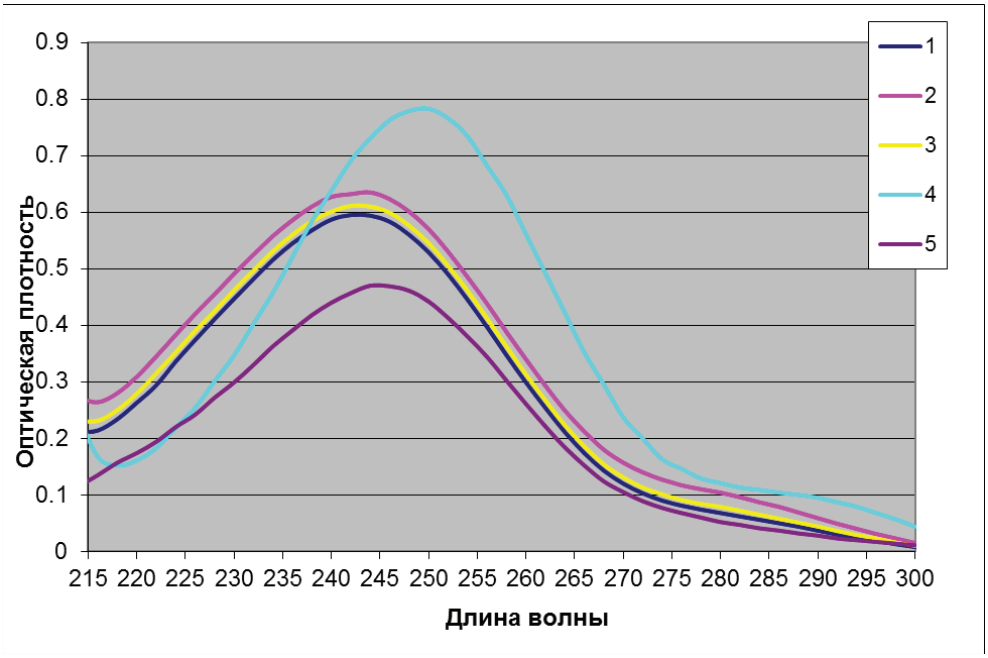



**Рис. 2.** Спектры поглощения в этаноле растворов модельных смесей: Парацетамола 135 мг – Аскорбиновой кислоты 80 мг (1); Парацетамола 480 – Аскорбиновой кислоты 40 (2); Парацетамола 200 – Аскорбиновой кислоты 80 (3); 0,001% раствора Парацетамола (4); 0,001% раствора Аскорбиновой кислоты (5)

Изучение суммарных УФ-спектров модельных смесей парацетамола и аскорбиновой кислоты (рис. 2, табл. 1) показало, что они во всех случаях имеют интенсивную полосу поглощения с максимумом

поглощения при 243 нм. Однако сравнение с максимумами поглощения индивидуальных субстанций не позволяет однозначно идентифицировать принадлежность полосы поглощения суммарного УФ-спектра с максимумом при 244 нм как принадлежащую парацетамолу или аскорбиновой кислоте. Это обусловлено тем, что расстояние между максимумами поглощения указанных веществ (248 нм для парацетамола и 244 нм для аскорбиновой кислоты) составляет 4 нм. Значения удельных показателей поглощения в использованном растворителе в максимумах поглощения составляют для парацетамола 780 и аскорбиновой кислоты 470. Это приводит к тому, что на УФ-спектрах модельных смесей при 244 нм проявляется суммарная полоса поглощения как результат наложения полос поглощения обоих ингредиентов. В то же время в интервале 270-290 нм наблюдается незначительное плечо, обусловленное поглощением парацетамола. Одновременно установлено, что максимум поглощения суммарных смесей несколько смещается в интервале от 243 нм до 246 нм в зависимости от количественного содержания ингредиентов и соотношения оптических плотностей (табл. 1 и 2).

Как и в случае модельных смесей парацетамола-кофеина (рис. 1), суммарные УФ-спектры модельных смесей парацетамола-аскорбиновой кислоты (рис. 2) отражают качественный состав.

Таким образом, изучение суммарных УФ-спектров модельных смесей показало, что они отражают качественный состав двухкомпонентных лекарственных смесей и могут использоваться для первичной идентификации в качестве экспресс-метода.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. 12-е изд. Ч. 1. – М.: Изд-во «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. – 704 с.

2. Справочник лекарств РЛС® [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/, свободный – (20.02.2017).

## SUMMARY

### *STUDYING THE OPPORTUNITY OF USE TOTAL UV-SPECTRUM FOR IDENTIFICATION MEDICINAL PREPARATIONS*

**Denisov M.A., 1st year postgraduate student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The technique of express-analysis of two-component agents for the case of model mixtures in the composition, which contain ascorbic acid, paracetamol and caffeine, was tested.

***Key words:*** model mixtures, ultraviolet spectroscopy, total UV spectrum.

## REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 12 th ed. Part 1. – Moscow: Publishing House “Scientific Center for Expertise of Medical Applications”, 2008. – 704 p.

2. The reference book of medicines РЛС® [the Electronic resource]. – Access mode: https://www.rlsnet.ru/, free – (February 20, 2017).

## МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ КАРОТИНОИДОВ В ЖЕЛТКЕ ЯЙЦА КУРИНОГО

**Деревянко Ф.А., магистрант 1 года обучения**
Руководитель: **Красильников И.В**., докт. биол. наук, проф.; **Полякова И.Н.**, к.х.н, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** fedr85@list.ru

Рассмотрены методы контроля каротиноидов применимые для количественного определения каротиноидов в желтке яйца куриного.

***Ключевые слова:*** *каротиноиды, ТСХ, ВЭЖХ, спектрофотометрические методы анализа.*

Вакцины для специфической профилактики гриппа получают на основе антигенов из очищенного вируса гриппа типа А и В, одного, двух, трех или четырех штаммов, выращенных раздельно в развивающихся куриных эмбрионах. На производстве яйцо куриное перед инкубированием (получением куриных эмбрионов) подлежит входному контролю, при котором, среди прочего, анализируется количественное содержание каротиноидов.

Анализ каротиноидов крайне сложен из-за разнообразия этих соединений, высокого содержания их произвольных продуктов окисления и изомеризации. Чаще всего в аналитической практике используются спектрофотометрический и хроматографические методы: тонкослойная, бумажная, колоночная и высокоэффективная жидкостная хроматография [1].

ТСХ. Традиционно анализ каротиноидного состава изучаемых объектов исследователи проводят с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ). Основные проблемы при анализе каротиноидов методом ТСХ, являются недостаточные воспроизводимость и селективность. В анализе каротиноидов исследователи используют нормально-фазовую адсорбционную ТСХ, так как разделение проводят на не привитых носителях типа силикагеля, оксида алюминия или оксида магния. Метод ТСХ применяется только для предварительного этапа исследований каротиноидов.

ВЭЖХ. Метод ВЭЖХ позволяет практически одновременно осуществлять идентификацию, количественное определение и, при определенном техническом оснащении, изолировать в чистом виде индивидуальные каротиноиды [2].

Поскольку каротиноиды и продукты их окисления нестабильны, интенсивно поглощают в видимой области спектра, являются смесями сложного состава, их необходимо анализировать методом ВЭЖХ со спектрофотометрическим детектором. В связи с тем, что они плохо растворяются в водосодержащих растворителях, наиболее удобным является метод нормально-фазовой ВЭЖХ, так, как и экстрагент и подвижная фаза могут состоять из одинаковых растворителей, что упрощает пробоподготовку.

Спектрофотометрические методы. Достаточно часто для установления подлинности известных каротиноидов или идентификации вновь полученных индивидуальных представителей этого класса используют метод спектрометрии в инфракрасной области (ИК-спектрометрия), позволяющий подтверждать структурные фрагменты и функциональные группы исследуемых веществ. Все чаще для анализа каротиноидов исследователи применяют методы ближней ИК-спектрометрии (БИК) и спектроскопии комбинационного рассеяния (Raman-спектроскопия).

Спектрофотометрический метод применяют в том случае, когда нет необходимости определения индивидуальных компонентов смеси каротиноидов. Поскольку отдельные представители этого класса соединений обладают сходными спектрами поглощения, в экстрактах определяют их суммарное содержание, основываясь на том, что удельные коэффициенты поглощения наиболее распространенных каротиноидов близки между собой и при 450 нм составляют 250-260 л/(г×см) [1].

Полиеновая структура каротиноидов обусловливает интенсивное поглощение электромагнитного излучения в интервале от 400 до 500 нм, что соответствует окраске, присущей этим соединениям, – желтой, оранжевой, красной или их сочетанию.

Данные литературы свидетельствуют о возможности применения калия дихромата для построения градуировочного графика с целью расчета количественного содержания суммы каротиноидов. Этот прием позволяет избежать необходимости использования дорогостоящих СО каротиноидов [3].

На сегодняшний день при контроле каротиноидов в желтке яйца куриного инкубационного используется методика согласно ОСТ 10 321-2003, которая занимает не менее 2 часов (пример процедуры представлен на рисунке 1) и не обладает достаточной воспроизводимостью. Пример погрешности определения представлен в таблице 1 [4].

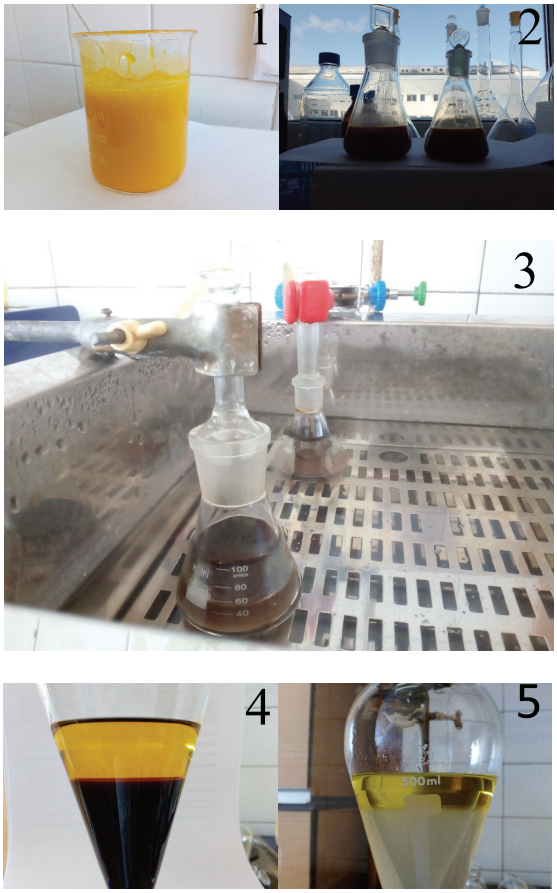



**Рис. 1.** Процесс определения количественного содержания каротиноидов в желтке яйца куриного согласно ОСТ 10 321-2003. Подготовка образца (1), добавление реактивов (2), термостатирование на водяной бане (3), экстракция водного слоя (4) промывание водой эфирного слоя (5)

**Таблица 1**

**ПОГРЕШНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ КАРОТИНОИДОВ В ЖЕЛТКЕ ЯЙЦА КУРИНОГО**

| № п/п | Производитель яйца | Содержание каротиноидов в желтке, мкг/г | Погрешность определения, % |
|---|---|---|---|
| 1 | АО «Птицефабрика Синявинская» (1) | 10,33±0,49 | 4,74 |
| 2 | АО «Птицефабрика Синявинская» (2) | 10,11±0,47 | 4,65 |
| 3 | ОАО «1-я Минская птицефабрика» (1) | 8,58±0,04 | 0,47 |
| 4 | ОАО «1-я Минская птицефабрика» (2) | 10,85±1,08 | 9,95 |
| 5 | ОАО «1-я Минская птицефабрика» (3) | 10,31±1,08 | 10,48 |
| 6 | ООО ППС «Увинский» (1) | 12,18±0,81 | 6,65 |
| 7 | ОАО «1-я Минская птицефабрика» (4) | 7,31±0,60 | 8,20 |
| 8 | СХПК «Племптица-Можайское» (1) | 25,01±1,25 | 5,00 |
| 9 | СХПК «Племптица-Можайское» (2) | 26,31±2,33 | 8,86 |
| 10 | ООО ППС «Увинский» (2) | 7,20±0,44 | 6,11 |
| 11 | ООО ППС «Увинский» (3) | 7,07±0,53 | 7,50 |
| 12 | АО «Птицефабрика Синявинская» (3) | 17,61±1,07 | 6,08 |

• – в скобках указан номер образца

**Вывод**

Для определения более эффективной методики необходимо произвести контроль одной пробы разными методами и подобрать наиболее точный, быстрый и экономичный из представленных.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Ламан Н.А., Копылова Н.А., Беляков В.М. Разработка методик экстракции и количественного определения каротиноидов методом ВЭЖХ в плодах растений. Растительные ресурсы, 2012; 3: 469-475.

2. Курегян А.Г., Печинский С.В. Хроматографические методы, используемые в анализе каротиноидов (Обзор). Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии, 2015; 11:3-16.

3. Курегян А.Г. Спектрофотометрия в анализе. Фундаментальные исследования, 2015;2( 23): 5166-5172.

4. ОСТ 10 321–2003. Яйцо куриное инкубационное. Технические условия. – Введ. 2003–01–04. – Минсельхоз России, 2003. – 15 с.

**SUMMARY**

***METHODS CONTROL OF CAROTHYNOIDSIN THE YOLK OF THE CHICKEN EGG***

**Derevyanko F.A., 1st year master student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The methods control of carotenoids applicable for quantitative determination of carotenoids in yolk of chickens eggs are considered.

***Key words***: carotenoids, TLC, HPLC, spectrophotometric assays.

**REFERENCES**

1. Laman N.A., Kopylov N.A., Belyakov V.M. Development of techniques for the extraction and quantitation of carotenoids by HPLC in plant fruits. Plant Resources, 2012; 3: 469-475 (in Russ.).

2. Kuregyan A.G., Pechinskiy S.V. Chromatographic methods used in the analysis of carotenoids (Review). Questions of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry, 2015; 11: 3-16 (in Russ.).

3. Kuregyan A.G. Spectrophotometry in the analysis of carotenoids. Fundamental research, 2015; 2(23): 5166-5172 (in Russ.).

4. OST 10 321–2003. Egg chicken hatchery. Technical conditions. – Introduced. 2003–01–04. – Ministry of Agriculture of Russia, 2003. – 15 p.

## ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВОДНЫХ И ИЗОТОНИЧЕСКИХ РАСТВОРОВ ЛЕЙКОЦИТАРНОГО АЛЬБУМИНА

**Дурягина Е.Н., маг. 1 года обучения; Новокрещенова И.В., маг. 1 года обучения; Нудельман А.А., маг. 1 года обучения; Сысоев Ю.И., асп. 3 курса**
Руководитель: **Дмитриева И.Б.**, д. хим. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** novoc_97@bk.ru

Изучено влияние концентрации лейкоцитарного альбумина на плотность, поверхностное натяжение, вязкость и мутность водных растворов. Показано, что наиболее значительно влияние солевой фон оказывает на поверхностное натяжение, что, несомненно, отражается на адсорбционные характеристики растворов.

***Ключевые слова:*** *альбумин, лейкоцитарный альбумин, реология, поверхностное натяжение, вязкость, мутность.*

Лейкоциты являются одним из важнейших маркеров состояния человека. Лейкоциты в человеческом организме выполняют важнейшую функцию – защитную. Лейкоциты входят в состав сывороточного альбумина человека.

Альбумин – важнейший транспортный белок. Он транспортирует свободные жирные кислоты, неконъюгированный билирубин, Ca2+, Cu2+, триптофан, тироксин и трийодтиронин. Многие лекарства (аспирин, дикумарол, сульфаниламиды) связываются в крови с альбумином. Благодаря относительно небольшой молекулярной массе и высокой концентрации альбумин обеспечивает до 80% онкотическое давления плазмы [1,2].

Изотонические растворы (изоосмотические растворы) – это растворы, имеющие одинаковое осмотическое давление. Изотонические растворы, попадая в организм, не нарушают нормального функционирования клеток и тканей. Небольшое изменение осмотического давления может привести к серьезным нарушениям: набухание клеток или потеря воды в них. [3]

Таким образом, изучение влияния концентрации лейкоцитарного альбумина на плотность, поверхностное натяжение, вязкость и мутность водных растворов является актуальной темой.

## Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования использовались растворы лейкоцитарного альбумина с концентрацией 1,0; 2,0; 3,0; 5,0; г / 50мл раствора, приготовленный на дистиллированной воде, и с концентрацией лейкоцитарного альбумина 1, 2, 3, 4,75 (г) / 50 мл изотонического раствора. В качестве изотонического раствора использовался раствор натрия хлорида – раствор для инфузий 0,9%, Медполимер, Россия.

Определение поверхностного натяжения жидкости проводилось методом отрыва кольца [4]. Реологические свойства растворов белков изучались методом капиллярной вискозиметрии [4]. Процессы агрегации яичного альбумина в водных растворах исследовались спектрофотометрическим методом [4]. Плотность растворов определяли пикнометрическим методом [5].

Остановимся подробнее на изотерме поверхностного натяжения растворов альбумина в воде (рис. 1.1) и в изотоническом растворе (рис. 1.2). С ростом концентрации альбумина поверхностное натяжение уменьшается вследствие адсорбции альбумина и ориентации молекул полярной частью (карбоксильные и аминогруппы) в водный раствор, а неполярные (углеводородные) в воздух. В изотонических растворах поверхностное натяжение выше, чем в водных вследствие более сильного межмолекулярного взаимодействия между молекулами растворителем и ионами хлорида натрия, чем между молекулами растворителя.

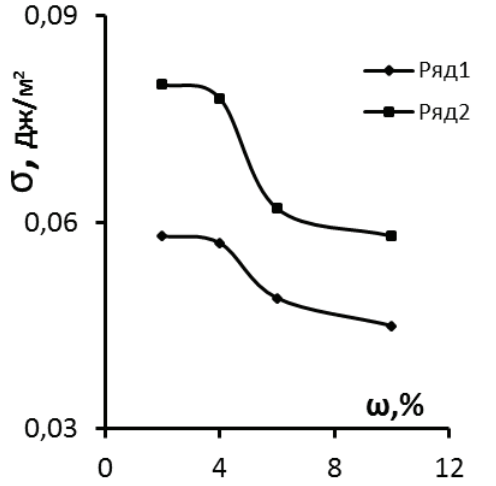



**Рис. 1.** Зависимость поверхностного натяжения от концентрации растворов лейкоцитарного альбумина: 1 – в воде; 2 – в итзотоническом растворе

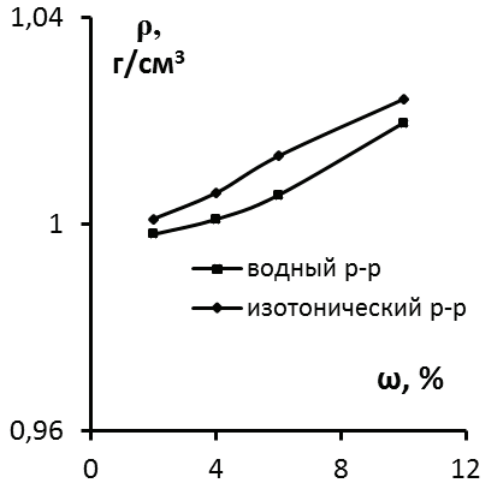



**Рис. 2**. Зависимость плотности растворов от концентрации лейкацитарного альбумина в воде и в изотоническеом растворе

Изучение влияния концентрации белка на плотность растворов представляет интерес для физико-химических параметров крови и в значительной степени определяет реологические и осмотические характеристики крови. Из Рис. 2. видно, что плотность белковых растворов увеличивается с ростом содержания белка и выше в изотонических растворах. Изменения плотности растворов очень незначительные и не превышают 3% с ростом концентрации белка и 1% для белка в изотонических растворах по сравнению с водными растворами.

На рис. 3 представлены данные спектрофотометрического исследования. Видно, что кривая зависимости оптической плотности от концентрации для водных растворов альбумина (ряд 1) идет ниже, чем для альбумина в изотонических растворах (ряд 2). Возрастание оптической плотности происходит вследствие усиления процессов рассеивания света с ростом концентрации растворов альбумина. Вязкости растворов лейкоцитарного альбумина возрастают линейно с повышением концентрации (рис. 4), что свидетельствует о ньютоновском характере исследуемых коллоидных систем в соответствии с уравнением Эйнштейна [4].

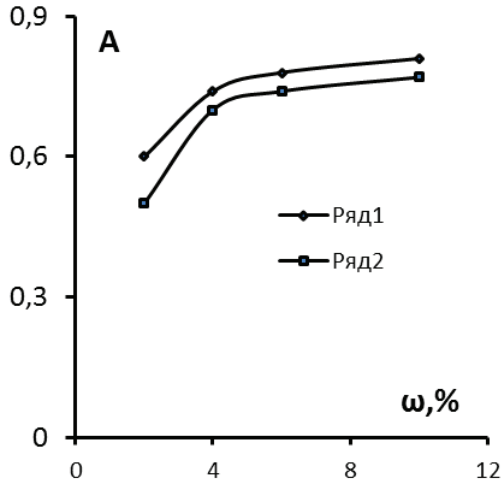



**Рис. 3.** Зависимость оптической плотности от концентрации растворов альбумина:
1 – в воде; 2 – в изотоническом растворе

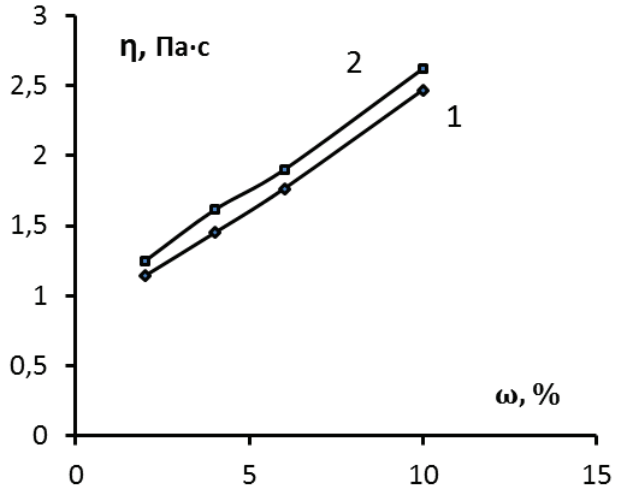



**Рис. 4.** Зависимость вязкости от концентрации растворов альбумина:
1 – в воде; 2 – в изотоническом растворе

**Выводы**

Физико-химические параметры водных растворов лейкоцитарного альбумина приготовленных на дистиллированной воде и изотонических растворах отличаются. Наиболее значительно влияние солевого фона оказывает на поверхностное натяжение, что, несомненно, отражается на адсорбционные характеристики растворов.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Пашина Е.В., Золотавина М.Л. Альбумин в оценке эндогенной интоксикации. Наука и современность, 2014; 33: 23-28.

2. Щейбак В.М. Транспортная функция сывороточного альбумина: цинк и жирные кислоты. Вестник Витебского Государственного Технологического Университета, 2015; 2: 16-22.

3. Созарукова М.М., Проскурнина Е.В., Владимиров Ю.А. Сывороточный альбумин как источник и мишень свободных радикалов в патологии. Вестник РГМУ, 2016; 1: 61-67.

4. Физическая и коллоидная химия. Практикум. / Под ред. Беляева А.П. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2012. – 350 с.

5. Московская Т.Э. Определение плотности тел методом пикнометра. – Иркутск: Из-во ИГУ, 2003. – 16 с.

**SUMMARY**

***PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES OF WATER AND ISOTONIC SOLUTIONS OF LEUKOCYTAR ALBUMINE***

**Duryagina E.N., 1st year master student; Novokreschenova I.V., 1st year master student; Nudelman A.A., 1st year master student; Sysoev Yu.I., 3rd year postgraduate student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The effect of the concentration of leukocyte albumin on the density, surface tension, viscosity and turbidity of aqueous solutions was studied. It is shown that the most significant effect of the salt background is on the surface tension, which undoubtedly affects the adsorption characteristics of the solutions.

***Key words:*** albumin, leukocyte albumin, rheology, surface tension, viscosity, turbidity.

**REFERENCES**

1. Pashina E.V., Zolotavina M.L. Albumin in evaluation of endogenous intoxication. Science and modernity, 2014; 33: 23-28 (in Russ.).

2. Scheybak V.M. Transport function of serum albumin: zinc and fatty acids. Vestnik of Vitebsk State Technological University, 2015; 2: 16-22(in Russ.).

3. Sozarukova M.M., Proskurnina E.V., Vladimirov Y.A. Serum albumin as source and target of free radicals in pathology. Vestnik RSMU, 2016; 1: 61-67 (in Russ.).

4. Physical and colloid chemistry. Practicum. / ed. A.P. Belyaev – M.: GEOTAR-MEDIA, 2012. – 350 p.

5. Moscowskaya T.E. Determination of the density of bodies by the pycnometer method. – Irkutsk: Iz-in IGU, 2003. – 16 p.

## АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИЗГОТОВЛЕННЫХ В АПТЕКЕ

**Евсикова Д.В., студ. 4 курса; Касевич А.О., студ. 4 курса**
Руководитель: **Криштанова Н.А.,** к. фарм. н., доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** darya.evsikova@bk.ru

Потребность в экстемпоральных лекарственных формах, несмотря на широчайший ассортимент лекарственных препаратов промышленного производства, до сих пор сохраняется [1, 2, 3]. В связи с этим на сегодняшний день актуальными вопросами становятся пересмотр методик контроля качества лекарственных средств, изготовленных в условиях аптеки, создание общих фармакопейных статей на экстемпоральные лекарственные формы и внедрение их в Государственную Фармакопею Российской Федерации.

***Ключевые слова:*** *экстемпоральная рецептура, аптечное изготовление лекарственных средств, Государственная Фармакопея, экспресс-анализ.*

В Государственных Фармакопеях многих развитых стран (США, Великобритания, Германия) имеются разделы, посвященные экстемпоральной рецептуре. В Российской Федерации экстемпоральное изготовление и последующий контроль качества регламентирует Приказ Министерства Здравоохранения РФ от 26.10.2015 г. №751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность», который не охватывает всех важных моментов, связанных с аптечным производством, а действующая Государственная Фармакопея XIII издания даже не упоминает

о лекарственных средствах аптечного изготовления. Поэтому мы считаем задачу по введению в Государственную Фармакопею раздела по экстемпоральной рецептуре актуальной, что выведет экспресс-анализ на более высокий уровень.

Начать такой раздел мы предлагаем с общих вопросов, которые возникают при изготовлении любой лекарственной формы в условиях аптеки, таких как требования к помещению аптеки, посуде, оборудованию, упаковке и маркировке. Необходимо создание ОФС на лекарственные средства, изготовленные в аптеках: «Порошки», «Жидкие лекарственные формы», «Мягкие лекарственные формы», «Суппозитории», «Стерильные лекарственные формы». Такие ОФС должны содержать правила изготовления экстемпоральных лекарственных средств, примеры расчетов, сроки годности, контроль качества, особенности упаковки, маркировки и экспресс-анализ.

Экспресс-анализ заключается в использовании приемов, обеспечивающих быстрое проведение контроля при минимальной затрате анализируемых веществ и реактивов. Для установления подлинности реакции выбирают наиболее специфические, чувствительные, отдают предпочтение цветным капельным реакциям и реакциям осаждения. Массу навески лекарственного средства берут минимальную, с учетом предела обнаружения и из такого расчета, чтобы при количественном определении на титрование шло не менее 1 мл и не более 3-5 мл титранта.

Для разработки ОФС на экстемпоральные формы необходимы исследования фундаментального и прикладного характера по направлениям: стандартизация подходов к оценке качества экстемпоральных лекарственных средств, валидация технологического процесса, разработка и валидация методик контроля качества, изучение стабильности и установление сроков годности лекарственных форм аптечного изготовления.

Неотъемлемой частью современных требований к методикам контроля качества лекарственных средств является их обязательная валидация. Процесс валидации предполагает создание документально оформленной доказательной базы, которая с высокой степенью убедительности подтверждает, что тот или иной запланированный процесс будет неуклонно способствовать достижению намеченных конкретных результатов.

Изучение стабильности ЛС аптечного изготовления является важной областью исследования. Сроки годности экстемпоральных лекарственных средств, как правило, не превышают 10-дневный период. Для увеличения сроков годности необходимо проведение экспериментальных исследований и доказательство физической, химической и микробиологической стабильности лекарственных средств. Также стоит уделить внимание упаковке и условиям хранения (температурный режим, качество укупорочных материалов и пр.) экстемпоральных лекарственных средств, поскольку несоблюдение этих параметров может привести к утрате стабильности.

Аптеки с рецептурно-производственными отделами должны существовать, а экстемпоральную рецептуру необходимо сохранить и вернуть к жизни. Для того, чтобы вывести контроль качества лекарственных средств, изготовленных в аптеках, на современный уровень необходимо разработать ОФС на лекарственные формы, а методики экспресс-анализа унифицировать и валидировать. Вместе с этим обязательно проводить изучение стабильности лекарственных средств.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Блинова М.П., Ильина Т.Ю., Котова Н.И., Криштанова Н.А., Подушкин В.Ю. Контроль качества лекарственных средств аптечного изготовления – современное состояние и перспективы развития. Инновации в здоровье нации, 2015: 12-15.

2. Георгиянц В.А., Гризодуб А.И., Здорик А.А., Савченко Л.П. Разработка частных фармакопейных статей на лекарственные средства аптечного приготовления для Государственной фармакопеи Украины. Ведомости НЦЭСМП, 2016; 3: 12-14.

3. Наркевич И.А, Похваленко Е.В. Экстемпоральные лекарственные препараты для новорожденных. Фармация, 2013; 7: 27-29.

**SUMMARY**

***ACTUAL ASPECTS OF QUALITY CONTROL OF THE EXTEMPORAL DOSAGE FORMS***

**Evsikova D.V., Kasevich A.A., 4th year student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The need for extemporal dosage forms, despite the widest range of medicines of industrial production, is still preserved. In connection with this, today, the revision of quality control of medicines manufactured in pharmacies and the creation of common pharmacopoeial articles for extemporal dosage forms and their introduction into the State Pharmacopoeia of the Russian Federation are becoming topical issues.

***Key words:*** extemporal formulation, pharmacy production of medicines, State Pharmacopoeia, express analysis.

**REFERENCES**

1. Blinova M.P., Ilyina T.Yu., Kotova N.I., Krishtanova N.A., Podushkin V.Yu. Quality control of medicines of pharmaceutical manufacture – a modern condition and prospects of development. Innovations in health of the nation, 2015: 12-15 (in Russ.).

2. Georgiyants V.A., Grizodub A.I., Zdorik A.A., Savchenko L.P. Development of private pharmacopoeial articles on pharmaceutical preparations for the State Pharmacopoeia of Ukraine. Vedomosti NTSESMP, 2016; 3:12-14 (in Russ.).

3. Narkevich I.A., Povhvalenko E.V. Extemporal medications for newborns. Pharmacia, 2013; 7: 27-29 (in Russ.).

## ПРАВИЛЬНАЯ РАЗРАБОТКА ПРОЦЕДУР ВАЛИДАЦИИ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК – ОСНОВА СИСТЕМЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Ермишин А.С., студ. 2 курса**
Руководитель: **Царева С.А.**, канд. хим. наук, доц.
Ярославский государственный технический университет,
152023, Ярославль, Московский пр., д. 88, Российская Федерация

***E-mail**:* ermishinas@ystu.ru

В работе раскрыты тенденции в области нормирования и регулирования производства лекарственных средств в РФ и мире, приведен анализ нормативных требований к проведению валидации аналитических методик в соответствии с принципами GMP.

***Ключевые слова:*** *гармонизация требований, лекарственные средства, валидация аналитических методик, GMP.*

Текущей мировой тенденцией в области нормирования и регулирования производства лекарственных средств (ЛС) является глобальная гармонизация требований к их производству на протяжении всего жизненного цикла препарата и акцент на удовлетворенность потребителя в соответствии с его предназначением.

Система обеспечения качества предназначена для того, чтобы любое фармацевтическое предприятие могло гарантировать, что производит свою продукцию с учетом всех необходимых требований.

Одним из требований по обеспечению качества ЛС согласно принципам GMP является валидация аналитических методов (Validation of Analytical Procedures). Они, в свою очередь, являются основными документами, которые должны использоваться в процессе производства препаратов [1].

Валидация аналитических методов заключается в документированном подтверждении соответствия применяемых методов, используемых для контроля процессов, действующим регламентам и/или требованиям нормативной документации.

На практике такое документированное подтверждение состоит в определении точности, воспроизводимости, чувствительности, устойчивости (межлабораторная воспроизводимость), линейности и других метрологических характеристик, а также составлении документации (протоколов, планов и отчетов), аттестующих методы.

До начала валидации аналитических методов следует рассмотреть вопрос о соответствующей квалификации аналитического оборудования на стадиях монтажа (IQ) и функционирования (OQ).

GMP предписывает вести полные протоколы любых изменений валидированного аналитического метода. Такие протоколы должны отражать причину изменения и соответствующие данные для подтверждения того, что изменение приводит к результатам, которые столь же точны и надежны, как и результаты, полученные с помощью принятого метода.

Валидационные протоколы включают в себя информацию об объекте валидации и его идентификацию, дату (период) и место проведения; информацию о виде, стадии и этапе валидации; идентификации валидаторов, сведения о привлеченных организациях или экспертах; информацию о распределении ответственности за подготовку, согласовании, утверждении и хранении протокола; термины и определения; информацию о процедурах и методах валидации (применительно к объекту); критерии оценки условий параметров; ссылки на нормативную документацию; сведения о калибровке/поверке средств измерений, используемых при проведении валидации; о калибровке/поверке средств измерений, установленных в оборудовании, инженерных системах, помещениях и др.; информацию о результатах проверки и оценки тестов (испытаний, измерений, отбора проб и др.); выявленных отклонениях/изменениях и мерах по их корректировке; комментарии и рекомендации, а также вывод по результатам валидации. Протокол должен быть проверен и утвержден.

Валидационный план, согласно требованиям GMP, включает в себя информацию о целях и задачах валидации (политика предприятия в отношении проведения валидации); распределении ответственности за проведение валидации, написание и утверждение валидационных протоколов, и др.; термины и определения; нормативные ссылки; организационную структуру (сценарий) валидации, включая вид, стадии и этапы валидации, а также место и время проведения работ; информацию о привлекаемых сторонних организациях и/или экспертах; формах валидационных протоколов, отчетов, сводных таблиц и др.; информацию о калибровке/поверке средств измерений; перечне работ по валидации методов (при этом обосновывается исключение отдельных процедур валидации); требования к персоналу; условия периодической корректировки валидационного плана; описание аналитического метода (в т.ч. даются ссылки на другие документы); перечень методик проведения испытаний (измерений, отбора проб и др.) и критерии оценки результатов, а также критические условия/параметры; график проведения работ (оформляется в виде таблицы с указанием наименования объекта валидации, стадии/этапов, валидаторов, ответственных за согласование/утверждение протоколов, времени и места, идентификацию стандартных операционных процедур, стоимости и т.п.); необходимые приложения (чертежи, схемы и др.).

В свою очередь, план валидации аналитических методик должен быть обязательно учтен при составлении основного или общего плана валидации (Validation Master Plan) на фармацевтическом предприятии.

Должен быть подготовлен отчет с перекрестными ссылками на протокол валидации, обобщающий полученные результаты, содержащий комментарии относительно любых замеченных отклонений и выводы, включая рекомендуемые изменения, необходимые для устранения отклонений. Любые изменения, внесенные в план, который приведен в протоколе, следует оформлять документально с соответствующим обоснованием.

Проводят валидацию фармакопейных и нефармакопейных методов. Пригодность всех используемых методов испытаний следует проверять в реальных условиях применения и документировать, как того требует GMP.

Валидацию методов следует проводить с учетом характеристик, приведенных в руководствах ICH по валидации аналитических методов или Руководстве по валидации методик анализа ЛС, которое введено в РФ и рекомендовано к использованию Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. Объем проводимой аналитической валидации должен зависеть от цели анализа и стадии технологического процесса производства активных фармацевтических ингредиентов [3].

Отметим, что целью валидации аналитических методик является гарантия того, что избранная аналитическая методика обеспечивает воспроизводимые и достоверные результаты, которые отвечают заданной цели [4].

В статье ОФС.1.1.0012.15 Государственной фармакопеи РФ «Валидация аналитических методик» [5] изложены общие принципы валидации методик. Необходимые критерии приемлемости и процедура проведения валидации должны разрабатываться самими предприятиями для конкретных методик с учетом их специфики. Поэтому могут быть предложены разные критерии и подходы, которые формально не противоречат требованиям Государственной фармакопеи, однако будут давать разные выводы по валидации. Это означает, что в соответствии с одним подходом (производителя) методика может считаться валидированной, а в соответствии с другим (контролера) – нет. Поэтому необходима стандартизация процедуры валидации методик контроля качества ЛС.

В РФ гармонизация требований к производству ЛС природного и синтетического происхождения с международными требованиями до сих пор продвигается проблемно. Главным образом, этим и обусловлена необходимость методически и нормативно-грамотной разработки и валидации аналитических методик.

## ЛИТЕРАТУРА

1. ОСТ 42-510-98. Стандарт отрасли. Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP) (утв. Минздравом РФ 25.02.1998) (ред. от 25.11.2001) / Справочно-правовая система «КонсультантПлюс» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.consultant.ru.

2. МУ 64-04-001-2002. Методические указания. Производство лекарственных средств. Валидация. Основные положения (утв. распоряжением Минпромнауки РФ от 15.04.2003 № Р-13) /Справочно-правовая система «КонсультантПлюс» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.consultant.ru.

3. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств (методические рекомендации) / Под ред.: Н.В. Юргеля, А.Л. Младенцева, А.В. Бурдейна, М.А. Гетьмана, А.А. Малина, В.В. Косенко. – М., 2007. – 48 с.

4. Квалификация и валидация в свете требований GMP. Промышленное обозрение, 2008; 3 (8): 14–17.

5. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII издание. В 3-х томах. Т.1. – М., 2015. – 1294 с.

## SUMMARY

### *THE CORRECT DEVELOPMENT OF PROCEDURES VALIDATION OF ANALYTICAL METHODS – BASIS OF SYSTEM OF QUALITY ASSURANCE OF MEDICINES*

**Ermishin A.S., 2 nd year student**
**Yaroslavl State Technical University;**
**88, Moscow prospect, Yaroslavl, 152023, Russian Federation**

The paper reveals the trends in the field of harmonization and regulation of drug production in the Russian and the world, the analysis of regulatory requirements for validation analytical techniques in accordance with the principles of GMP.

***Key words:*** harmonization of requirements, medicines, validation of analytical methods, GMP.

## REFERENCES

1. OST 42-510-98. Industry standard. Rules of organization of production and quality control of medicines (GMP) (app. The Ministry of health of the Russian Federation 25.02.1998) (as amended on 25.11.2001) / Reference legal system «ConsultantPlus» [Electronic resource]. Mode of access: http://www.consultant.ru.

2. MU 64-04-001-2002. Methodical instructions. The production of medicines. Validation. Key provisions (resp. order of the Ministry of industry and science of the Russian Federation of 15.04.2003 № R-13) / Reference and legal system «ConsultantPlus» [Electronic resource]. Access mode: http://www.consultant.ru.

3. Manual validation of methods of analysis of medicines (methodological guidelines) / Under the editorship: N.V. Yurgel, A.L. Mladentseva, A.V. Burdeina, M.A. Getman, A.A. Malina, V.V. Kosenko. M., 2007. – 48 p.

4. Qualification and validation in light of GMP requirements / Promyshlennoe obozrenie, 2008; 3 (8): 14–17 (in Russ.).

5. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIII edition. In 3 volumes. Vol.1. Moscow, 2015. – 1294 p.

# ИССЛЕДОВАНИЕ НАЗАЛЬНЫХ ЖИДКОСТЕЙ МЕТОДОМ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА

**Жукова С.М., студ. 4 курса**
Руководитель: **Михайлова Н.В.**, кандидат хим. наук, доцент.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* sofya_zhukova_96@mail.ru

Осуществлен поиск оптимальных условий определения хлорид – ионов в назальных жидкостях методом капиллярного электрофореза. Исследовано влияние напряжения, времени ввода пробы на величину площади пика на электрофореграмме.

***Ключевые слова:*** *капиллярный электрофорез, хлорид-ионы, назальные жидкости.*

Анализ рынка фармацевтической продукции выявил широкий спектр назальных жидкостей. Одними из основных компонентов подобных средств являются хлорид-ионы. Это связано с тем, что хлорид – ионы способны проникать через мембрану клеток, поддерживая осмотическое давление, регулируя водно-солевой обмен и стабилизируя мембранный потенциал. Пересушенная слизистая поверхность носа становится уязвимой перед патогенными микроорганизмами. Чтобы восстановить естественную защиту организма, в состав назальные жидкости вводят хлорид натрия. В связи с этим возникает потребность в контроле содержания хлорид-ионов в назальных жидкостях. Государственная фармакопея рекомендует для количественного анализа хлорид-ионов определение мутности или опалесценции раствора [1]. Определение основано на рассеивании или поглощении электромагнитного излучения коллоидными частицами, образованными ионами серебра и хлорид -ионами. Основным недостатком используемого нефелометрического или турбидиметрического определения является коллоидная анализируемая среда, обладающая значительной нестабильностью, трудностью получения частиц одинакового размера и, как следствие, плохая воспроизводимость. В последнее время в мире отмечен активный интерес к новому, интенсивно развивающемуся методу разделения сложных смесей – капиллярному электрофорезу, позволяющему анализировать ионные и нейтральные компоненты различной природы с высокой экспрессностью и уникальной эффективностью. Капиллярный электрофорез находит все более широкое применение в отечественном фармацевтическом анализе. В октябре 2015 года Государственная Фармакопея Российской Федерации – ГФ РФ XIII впервые включила метод капиллярного электрофореза в свои статьи [2]. Капиллярный электрофорез – это комбинированный метод химического анализа, основанный на миграции внутри капилляра заряженных частиц в растворе электролита под влиянием приложенного электрического поля. Данная работа посвящена поиску оптимальных условий определения хлорид – ионов в назальных жидкостях методом капиллярного электрофореза.

## Экспериментальная часть

В работе использовались система капиллярного электрофореза «Капель-103РТ», раствор хлорида натрия 0.09%, оксид хрома (III), триэтаноламин (ТЭА), цетилтриметиламмония бромид (ЦТАБ), глутамат кальция, сульфат натрия, раствор соляной кислоты 0.1н, раствор гидроксида натрия 0.1н, назальный спрей «Африн». Условия проведения анализа представлены в таблице 1.

**Таблица 1**

**УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ АНАЛИЗА МЕТОДОМ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА**

| **Буфер** | **$CrO_3$ – 0.07М, ТЭА – 0.3М, ЦТАБ – 0.073М, CaGly – 0.01076М** |
|---|---|
| Проба | Модельный раствор, спрей «Африн» |
| Капилляр | L эфф/L общ = 50/60 см ID = 75мкм |
| Ввод пробы | 30 мбар* (5с – 15с) |
| Напряжение | -17 – (-25) кВ |

| **Буфер** | **$CrO_3$ – 0.07М, ТЭА – 0.3М, ЦТАБ – 0.073М, CaGly – 0.01076М** |
|---|---|
| Детектирование | 254 нм, косвенное |
| Температура | +20С |

При изучении возможности определения хлорид – ионов методом капиллярного электрофореза в капилляр вводили пробы в диапазоне концентраций хлорид – ионов от 0,02 до 0,16 моль/л. В качестве количественной характеристики использовали площадь пика на электрофореграмме, пропорциональную концентрации вещества. В диапазоне концентаций от 0.02 до 0.08 моль/л наблюдалась линейная зависимость площади пика от концентрации хлорид-ионов (рис. 1).

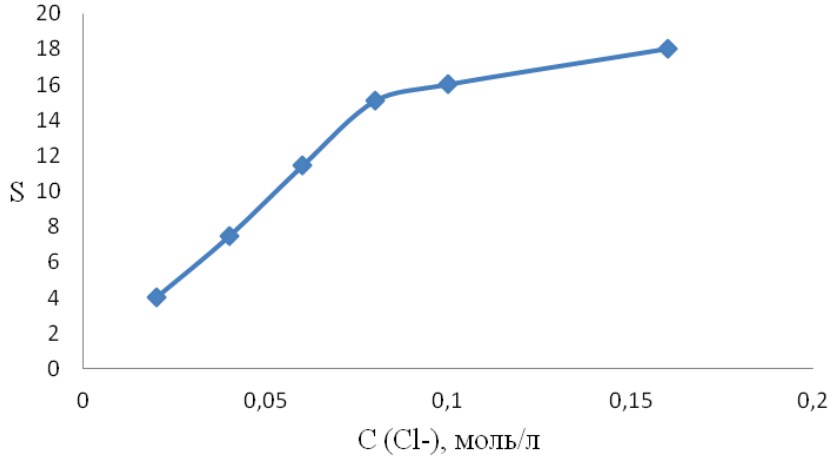



**Рис. 1.** Градуировочная зависимость площади пика от концентрации хлорид-ионов

Изучение влияния времени ввода пробы на величину площади пика при постоянном значении произведения концентрации хлорид – ионов (С) на время ввода пробы (t) представлено На рис. 2.

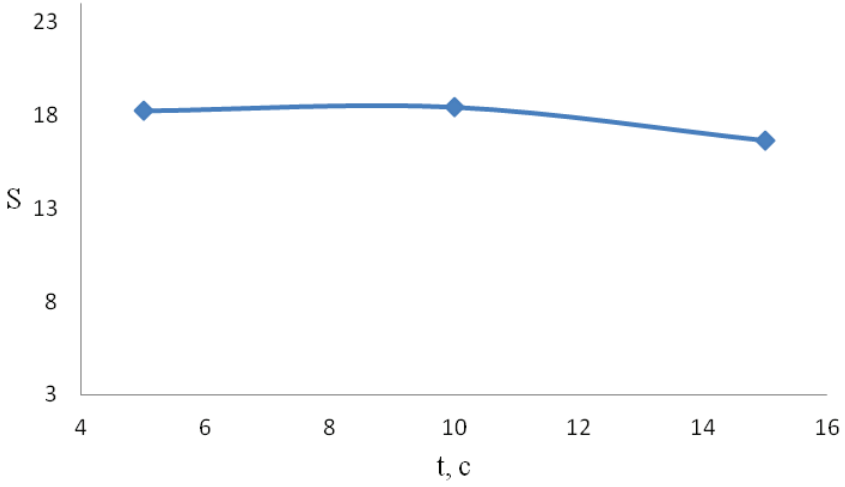



**Рис. 2.** Зависимость площади пика от времени ввода пробы ($C(Cl^-)\times t$= constant)

На основании полученной зависимости можно заключить, что время ввода пробы выбранного диапазона при постоянстве $C(Cl^-)\times t$ = constant практически не влияет на изменение площади пика. При поиске оптимальных условий разделения напряжение варьировали в следующем диапазоне: -17–(-25) кВ (рис. 3).

На основании проведенных исследований были выбраны следующие условия проведения анализа: напряжение – 17 кВ; время ввода пробы – 5 с.

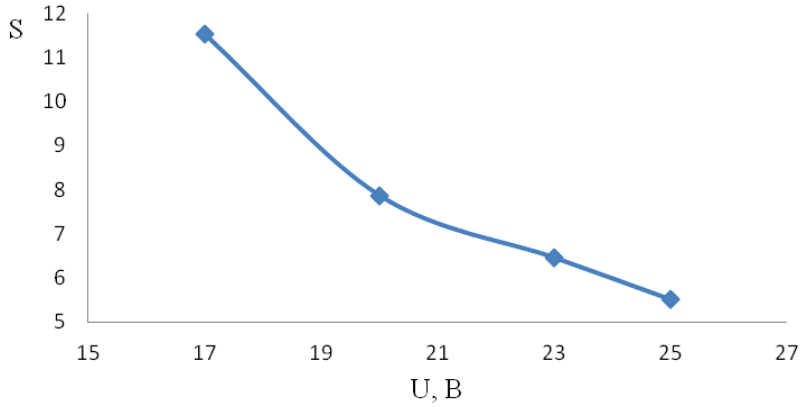



**Рис. 3.** Зависимость площади пика от напряжения

Кроме хлорид – ионов в состав назальных жидкостей входят сульфат-ионы. Сульфат-ионы находятся в назальных жидкостях в таких низких концентрациях, что практически не изменяют величину пика хлорид-инов, отклонение пика укладывается в норму допустимых отклонений.

Для учета мешающего влияния сопутствующих анионов определение хлорид – ионов в назальном спреях «Африн» и «Назол АКВА» проводили методом добавок. Результаты представлены в таблице 2.

**Таблица 2.**

**РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ХЛОРИД-ИОНОВ В НАЗАЛЬНЫХ СПРЕЯХ МЕТОДОМ ДОБАВОК**

| **Введено $Cl^-$, моль/л** | **Найдено $Cl^-$, моль/л** |
|---|---|
| Назальный спрей «Африн» без добавки | 0,016 ± 0,003 |
| Назальный спрей «Африн» с добавкой 0,020 моль/л | 0,040 ± 0,004 |
| Назальный спрей «Назол АКВА» без добавки | 0,020 ± 0, 001 |
| Назальный спрей «Назол АКВА» с добавкой 0,020 моль/л | 0,041 ± 0,001 |

Полученные данные согласуются с данными, приведенными в инструкции по применению назальных спреев «Африн» и «Назол АКВА».

## Выводы

Осуществлен поиск оптимальных условий определения хлорид – ионов в назальных жидкостях методом капиллярного электрофореза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея 13 издания. ОФС 1.2.2.2.0009.15.
2. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издания.
3. ОФС.1.2.1.0022.15.

## SUMMARY

***RESEARCH OF NASAL FLUIDS BY CAPILLARY ELECTROPHORESIS***

**Zhukova S.M., 4th year student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The search of optimal conditions for determination of chloride ions in nasal fluids by capillary electrophoresis was carried out . The effect of voltage, time of sample injection on the area of the peak on the electrophoregram was investigated.

***Key words:*** capillary electrophoresis, chloride ions, nasal fluids.

**REFERENCES**

1. State Pharmacopoeia 13 edition of the OFS. 1.2.2.2.0009.15
2. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIII edition OFS.1.2.1.0022.15

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАЧЕСТВА ВОДЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

**Загорулько А.В., студ. 3 курса**
Руководитель: **Зубкова Л.Н.**
Курский государственный медицинский университет
Медико-фармацевтический колледж,
305029, г. Курск, ул. Карла Маркса, д.69, Российская Федерация

***E-mail:*** zagorulko.albina@mail.ru

Проведен анализ воды для инъекций по показателям «pH», «Электропроводность», «Сухой остаток» с целью выявления фальсифицированной фармацевтической продукции в аптеках г. Курска.

***Ключевые слова:*** *фальсифицированная продукция, электропроводность, кондуктометр, сухой остаток.*

Одной из наиболее значимых проблем современного фармацевтического рынка является присутствие фальсифицированных лекарственных средств. Лекарственные средства являются специфическим продуктом производства, качество которого потребитель не может оценить самостоятельно, поэтому одной из основных задач государства в области охраны здоровья населения является гарантия качества лекарственных средств производимых не только на территории России, но и ввозимых из-за рубежа.

Основным документом, регламентирующим фармацевтический анализ, является Государственная фармакопея, которая содержит общие требования к лекарственным средствам и методам контроля их качества.

В настоящее время на фармацевтическом рынке России отечественными и зарубежными фирмами – производителями предлагается более 22000 наименований препаратов и субстанций. Обязательным требованием для реализации готовых лекарственных препаратов является подтверждение их качества на соответствия требованиям нормативной документации. Это обеспечивает безопасность потребления лекарственных средств населения и лечебными учреждениями. В связи с этим оценка качества лекарственных средств является актуальной [1].

Объектами исследования служила вода для инъекций изготовителей: ООО «Гротеск» г. Москва РФ; ОАО «Биохимик» г. Саранск РФ; ОАО «Курская фармация» филиал – аптека № 122 г. Курск.

Анализ был проведен согласно требованиям ГФ XIII. Образцы приобретены в аптечных учреждениях г. Курска, имеющих соответствующие лицензии, что является гарантией их качества.

На первом этапе определялось значение величины pH на pH-метре с постоянным измерением температуры «Мультитест». Прибор включали в сеть, открывали заслонку, а затем 100 мл воды для инъекций наливали в стакан, в который опускались электроды. На дисплее отображались результаты, представленные в таблице 1.

**Таблица 1**

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ВОДЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ ПО ПОКАЗАТЕЛЮ «pH»**

| Объект исследования | pH по ГФ XIII | pH исследуемых объектов |
|---|---|---|
| Вода для инъекций 2 мл. №10, изготовитель ООО «Гротеск», г. Москва РФ | 5,0-7,0 | 5,2 |
| Вода для инъекций изготовитель ОАО «Биохимик», г. Саранск РФ | 5,0-7,0 | 5,1 |

| Объект исследования | pH по ГФ XIII | pH исследуемых объектов |
|---|---|---|
| Вода для инъекций<br>изготовитель ОАО «Курская фармация»<br>филиал-аптека №122, г. Курск | 5,0-7,0 | 5,1 |

Как видно из таблицы 1, значения pH всех образцов соответствуют требованиям ГФ XIII.

Затем с помощью прибора кондуктометра КП-150МИ определяли электропроводность исследуемых образцов. Исследование включало 3 стадии.

На первой стадии измерили электропроводность без температурной компенсации с одновременной регистрацией температуры. Для этого прибор и посуда были тщательно промыты водой очищенной. Затем 100 мл воды всех образцов поместили в стакан, куда опустили электрод. На дисплее отобразился результат измерения электропроводности и температуры. Их значения представлены в таблице 2.

**Таблица 2**

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ВОДЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ ПО ПОКАЗАТЕЛЮ «ЭЛЕКТРОПРОВОДНОСТЬ»**

| Результаты / Объекты исследования | I стадия | II стадия | III стадия | |
|---|---|---|---|---|
| | Электро-проводность мкСм/см $t=25^0$ C | Электро-проводность мкСм/см t =25±1$^0$C | pH | Электро-проводность мкСм/см |
| Вода для инъекций 2 мл. №10,<br>ООО «Гротеск»<br>г. Москва РФ | 5,893 | 5,911 | 5,2 | 3,6 |
| Вода для инъекций 5 мл № 10<br>ОАО «Биохимик»<br>г. Саранск РФ | 3,923 | 3,992 | 5,1 | 4,1 |
| Вода для инъекций<br>ОАО «Курская фармация»<br>филиал-аптека №122 г. Курск | 4,085 | 4,092 | 5,1 | 4,1 |

Как видно из таблицы 2, полученные результаты значительно превышают предельно допустимое значение электропроводности при данной температуре согласно фармакопейной статьи – 1,3 мкСм/см, поэтому испытание было продолжено.

На второй стадии при постоянном перемешивании установили температуру в пределах 25 ± 1 °С и измеряли электропроводность через каждые 5 мин до тех пор, пока изменение электропроводности за 5 мин не составило менее 0,1 мкСм/см. Значение электропроводности фиксировали. Их значения представлены в таблице 2.

По результатам второй стадии было выявлено, что полученные значения электропроводности всех образцов составляют более 2,1 мкСм/см, что не удовлетворяет требованиям ГФ XIII.

На третьей стадии продолжили испытания, поддерживая температуру в пределах 25 ± 1 °С. К образцам № 1, 2, 3 прилили свежеприготовленный насыщенный раствор калия хлорида (0,3 мл на 100 мл воды для инъекций) и определили pH с точностью до 0,1. Затем находили значение электропроводности по таблице «Предельно допустимые значения электропроводности воды для инъекций в зависимости от pH» (ГФ XIII) и если значение электропроводности, полученное на стадии 2, не превышает своего значения при pH измеренной в стадии 3, то вода для инъекций удовлетворяет требованиям ГФ XIII.

Как видно из таблицы 2 электропроводность воды для инъекций 200 мл, ОАО «Курская фармация» филиал-аптека №122 и воды для инъекций 5 мл № 10 ОАО «Биохимик» г. Саранск РФ удовлетворяют требованиям ГФ XIII, а вода для инъекций 2 мл. №10, ООО «Гротеск» этим требованиям не удовлетворяет.

На заключительном этапе провели определение сухого остатка образцов № 1, 2, 3. Для этого три колбы высушили в сушильном шкафу до постоянной массы. Затем в каждую из колб налили около 100мл воды для инъекций. Измерили массу колбы с водой на аналитических весах до четвертого знака.

Колбы поместили в сушильный шкаф при температуре $110^0$С на 6 часов. Затем провели измерение массы колбы с сухим остатком с последующим досушиванием до тех пор, пока масса оставалась неизменной. По разнице показателей нашли массу сухого остатка и его процент от взятой массы. Согласно ГФ XIII сухой остаток составляет не более 0,001% [2].

Сухой остаток воды для инъекций ООО «Гротеск» составил 0,0052%, что не удовлетворяет требованиям ГФ XIII, а воды для инъекций ОАО «Курская фармация» филиал-аптека №122 – 0,0009%, воды для инъекций «Биохимик» г. Саранск – 0,0008%. Данные результаты удовлетворяют требованиям ГФ XIII.

Таким образом, проведенный нами анализ воды для инъекций по показателям «pH», «Электропроводность», «Сухой остаток» показал, что вода для инъекций 2 мл. №10, ООО «Гротеск» г. Москва РФ не выдержала испытаний по показателям «Электропроводность», «Сухой остаток», что свидетельствует о возможности попадания фальсифицированной фармацевтической продукции в аптеки г. Курска.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Плетнева Т.В., Успенская Е.В., Мурадова Л.И. Контроль качества лекарственных средств: Учеб, пособие – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2015. – 555с.

2. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издание. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: свободный http://www.fptl.ru/biblioteka/farmakopei/GF-13_tom 1.pdf.

**SUMMARY**

***DETERMINATION OF WATER QUALITY FOR INJECTIONS***

**Zagorulko A.V., 3rd year student**
**Kursk State Medical University;**
**69, Karl Marks St., Kursk, 305029, Russian Federation**

The analysis of water for injections in terms of «pH», “Electrical conductivity”, “Dry residue” is carried to identify falsified pharmaceutical products in Kursk pharmacies.

***Key words:*** falsified products, conductivity, conductometer, dry residue.

**REFERENCES**

1. Pletneva T.V., Uspenskaya E.V., Muradova L.I. Quality Control of medicines: Textbook, manual – M.: “GEOTAR-Media”, 2015. – 555 p.

2. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIII edition. [Electronic resource]. – URL access Regimen: free http: //www.fptl.ru \ biblioteka \ farmakopei \ GF-13_tom1.pdf.

## АДСОРБЦИЯ АНТИБИОТИКОВ НА ГИДРОКСИАПАТИТЕ

**Замятина А.В., студ. 4 курса**
Руководитель: **Гришин В.В.,** канд. хим. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail:*** anna.zamjatina@pharminnotech.com

Осуществлен химический синтез нанокристаллического гидроксиапатита и проведено исследование процесса его взаимодействия с антибиотиками спектрофотометрическим методом. Отмечено изменение спектров в ультрафиолетовой области продуктов взаимодействия суспензии гидроксиапатита с раствором

антибиотиков по сравнению со спектром исходного антибиотика. Биологическую активность проверяли на культуре *Staphylococcus aureus* в сравнении с чистым антибиотиком.

***Ключевые слова:*** *нанокристаллический гидроксиапатит, антибиотики, спектрофотомерия, биологическая активность*.

В настоящее время большой интерес представляют работы, направленные на разработку пролонгированных лекарственных форм.[1] Это обусловлено рядом преимуществ данных форм: отсутствие резких перепадов концентраций активного вещества в организме, уменьшением или полным устранением побочных явлений, оптимизации режима дозирования.[2]

Одним из направлений данных разработок введение разработка иммобилизованной лекарственной формы. Это может обеспечиваться за счет взаимодействий действующего вещества с вспомогательным компонентом, который в данной форме инертен и не влияет на активность основного вещества. Целью данной работы является исследование процесса взаимодействия гидроксиапатита с антибиотиками с целью создания пролонгированной формы антибиотиков.

## Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования были выбраны антибиотики левофлоксацин и бензилпенициллин. Все препараты были проанализированы по соответствующей фармацевтической статье. Наногидроксиапатит был получен жидкофазным химическим синтезом [3]. Спектры снимали в дистиллированной воде на спектрофотометре СФ2000 производства ОКБ «Спектр» в кюветах толщиной 1 см.

По рекомендации ГФ оптимальная концентрация антибиотика не должна превышать значение, при котором оптическая плотность превышает 0,7. Согласно данному правилу подбирались оптимальные значения концентрации для каждого вида антибиотиков: левофлоксацин =0,01 мкг/мл, бензилпенициллин = 0,005 мкг/мл.

Левофлоксацин имел несколько пиков при разных длинах волн, значение которых изменилось в комплексе при соотношении 1:2 «антибиотик-гидроксиапатит». Значения занесены в таблицу 1. Исследования проводились на участке длин волн 200-400 нм.

**Таблица 1**

**ЗНАЧЕНИЕ ИНТЕНСИВНОСТИ ПОГЛОЩЕНИЯ В ТОЧКАХ ЭКСТРЕМУМА**

| № | Левофлоксацин | | Комплекс | |
|---|---|---|---|---|
| | Длина волны, нм | Экстремум оптической плотности | Длина волны, нм | Экстремум оптической плотности |
| 1 | 227,4 | 0,3733 | 227,6 | 0,3889 |
| 2 | **287,6** | **0,6052** | **289,0** | **0,6278** |
| 3 | 327,6 | 0,2606 | 328,0 | 0,2629 |
| 4 | - | - | 375,6 | 0,0229 |

Произошло небольшое изменение, как в интенсивности поглощения, так и сдвиг длины волны в комплексе, относительно антибиотика. В комплексе произошло увеличение оптической плотности в точках экстремума.

Бензилпеницилин проверяли при длинах волн в диапазоне 180-300 нм при соотношении в составе комплекса 1:1. Результаты занесены в таблицу 2.

**Таблица 2**

**ЗНАЧЕНИЕ ИНТЕНСИВНОСТИ ПОГЛОЩЕНИЯ В ТОЧКАХ ЭКСТРЕМУМА**

| № | Бензилпеницилин | | Комплекс | |
|---|---|---|---|---|
| | Длина волны, нм | Экстремум оптической плотности | Длина волны, нм | Экстремум оптической плотности |
| 1 | - | - | 183,0 | 0,4244 |

| № | Бензилпенициллин | | Комплекс | |
|---|---|---|---|---|
| | Длина волны, нм | Экстремум оптической плотности | Длина волны, нм | Экстремум оптической плотности |
| 2 | **189,8** | **0,7070** | **189,9** | **0,5967** |
| 3 | - | - | 231,8 | 0,0205 |

Значение аналитической длины волны антибиотика и комплекса не изменились, но произошло изменение в интенсивности поглощения. Оптическая плотность комплекса ниже оптической плотности чистого бензилпенициллина.

Исходя из анализа спектров видно, что происходят изменения, приводящие к снижению оптической плотности. Данные изменения обусловлены межмолекулярным взаимодействием гидроксиапатита и антибиотика, которые ведут к изменению электронного строения антибиотика. В примере с избытком гидроксиапатита происходит увеличение оптической плотности, которое можно объяснить образованием двойных или более комплексов с гибридизацией части электронной плотности гидроксиапатита в электронную систему молекулы антибиотика. По величинам сдвигов можно судить о физико-химическом характере связей и можно ожидать, что данные взаимодействия приводят к уменьшению подвижности антибиотика.

В микробиологическом контроле проводили проверку левофлоксацина, гидроксиапатита и комплекса антибиотика-гидроксиапатита в соотношении 1:2. Исследовались концентрации 5 мкг/мл, 10 мкг/мл и 15 мкг/мл методом диффузии в агар. В качестве тест-микроорганизма использовался *S. aureus*. Результаты занесены в таблицу 3.

**Таблица 3**

**ЗАВИСИМОСТЬ ЗОН ЛИЗИСА ОТ КОНЦЕНТРАЦИИ ВЕЩЕСТВ**

| Концентрация, мкг/мл | Левофлоксацин | Гидроксиапатит | Комплекс |
|---|---|---|---|
| 5 | 0,5 см | 0 см | 0,2 см |
| 10 | 1 см | 0 см | 0,5 см |
| 15 | 1,5 см | 0 см | 1 см |

Данные микробиологического теста показывают уменьшение размеров зон лизиса, которые обусловлены не уменьшением биологической активности, а изменением подвижности антибиотика в комплексе, которое проявляется в уменьшении количества диффундирующих в гелевой матрице молекул.

**Выводы**

На основании проведенных исследований можно констатировать образование промежуточных комплексов гидроксиапатита и соответствующих антибиотиков. Микробиологические тесты показали, что активность антибиотиков в комплексе с гидроксиапатитом не снижают биологическую активность, а уменьшении зоны подавления определяется уменьшением диффузии, что является предпосылкой для пролонгированной формы.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Natarajan J.V., Nugraha C.,. Ng X.W, Venkatraman S. Sustained-release from nanocarriers: a review. J. Controlled Release, 2014; 193: 122–138.

2. Sanchis J., Canal F., Lucas R., Vicent M.J. Polymer-drug conjugates for novel molecular targets. Nanomedicine, 2010; 5(6): 915-935.

3. Жибарев А.М.,. Ахметшин Э.А, Жариков Е.В. Синтез гидроксиапатита для биоактивных покрытий. Журнал неорганической химии, 2013; 58(12): 1573-1576.

**SUMMARY**

***ADSORPTION OF ANTIBIOTICS ON THE HYDROXYAPATITE***

**Zamyatina A.V, 4th year student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Chemical synthesis of nanocrystalline hydroxyapatite is carried out and the process of its interaction with antibiotics by spectrophotometric method is investigated. The change of spectra in the ultraviolet region of products related to antibiotic protection was noted. Biological activity was tested on the culture of Staphylococcus aureus versus pure antibiotic.

***Key words:*** nanocrystalline hydroxyapatite, antibiotics, spectrophotometry, biological activity.

**REFERENCES**

1. Natarajan J.V., Nugraha C., Ng X.W, Venkatraman S. Sustained-release from nanocarriers: a review. J. Controlled Release, 2014; 193: 122–138.

2. Sanchis J., Canal F., Lucas R., Vicent M.J. Polymer-drug conjugates for novel molecular targets. Nanomedicine, 2010; 5(6): 915-935.

3. Zubarev A.M., Akhmetshin E.A., Zharikov E.V. Synthesis of hydroxyapatite for a bioactive coating. Journal of inorganic chemistry, 2013; 58(12): 1573-1576 (in Russ.).

## ФИТОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКИ И СТАНДАРТИЗАЦИИ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ЗУБНОЙ ПАСТЫ НА РАСТИТЕЛЬНОЙ ОСНОВЕ

**Зименкина Н.И., студ. 4 курса; Бубнович И.С., студ. 4 курса**
Руководитель: **Варина Н.Р.,** канд. фарм. наук;
**Куркин В.А.,** д. фарм. наук, проф.; **Авдеева Е.В.,** д. фарм. наук, проф.
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
443099, г. Самара, ул. Чапаевская 89, Россия

***E-mail***: shagalieva.nr@mail.ru

В результате исследования разработан состав, обоснованы подходы к стандартизации и предложены методики качественного и количественного анализа лечебно-профилактической зубной пасты на растительной основе.

***Ключевые слова:*** *лечебно-профилактическая зубная паста, разработка и стандартизация фитопрепаратов*, *инфекционно-воспалительные заболевания ротовой полости, фенилпропаноиды.*

На современном этапе развития медицины и фармации создание лекарственных препаратов (ЛП) на основе лекарственных растений является перспективным направлением, поскольку фитопрепараты имеют ряд преимуществ по сравнению с синтетическими ЛС: широта терапевтического спектра и мягкость воздействия, минимальный риск развития микробной резистентности, возможность включения в комплексные схемы лечения в комбинации с синтетическими ЛП, возможность длительного применения (что особенно актуально для лечения хронических заболеваний) и др. С этой точки зрения, актуальной представляется разработка лекарственных средств растительного происхождения для профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний слизистой оболочки ротовой полости, таких как стоматит, гингивит, пародонтит и др., развитие которых часто сопровождается появлением очагов хронической инфекции, дисбиозом, развитием аллергических реакций, снижением реактивности организма и другими проявлениями. Кроме того, анализ номенклатуры ЛС для местного лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и горла, представленных на современном фармацевтическом рынке Российской Федерации, показал преобладание ЛС синтетического происхождения и доминирование импортной продукции [1].

В соответствии с вышесказанным, целью работы являлась разработка состава и обоснование подходов к стандартизации лечебно-профилактической зубной пасты, включающей в свой состав фитокомпозицию «Дентос» (разработка кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии СамГМУ, представляющая собой сложную настойку из основе пяти фармакопейных видов лекарственного растительного сырья (ЛРС): листьев эвкалипта прутовидного (*Eucalyptus viminalis* Labill.), травы эхинацеи пурпурной (*Echinacea purpurea* (L.) Moench.), цветков календулы лекарственной (*Calendula officinalis* L.), коры дуба черешчатого (*Quercus robur* L.), а также масла гвоздичного дерева (*Caryophyllus aromaticus* L.)., оказывающих комплексное лечебно-профилактическое воздействие (антимикробное, вяжущее, кровоостанавливающее, дезодорирующее, противовоспалительное, иммуномодулирующее и местное анестезирующее).

**Экспериментальная часть**

По результатам экспериментального изучения различных параметров и характеристик образцов зубной пасты, полученных в лабораторных условиях, в качестве оптимальной основы для фитокомпозиции «Дентос» была выбрана натрий-карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ). Образец на ее основе проявил наиболее высокую стабильность при хранении и проявил самые высокие показатели качества, в том числе сохраняющиеся во времени гомогенность и однородность.

Вопросы стандартизации многокомпонентных ЛП в фармацевтической практике являются традиционно сложной задачей. В случае анализа фитопрепарата «Дентос», содержащего комплекс различных по физико-химическим характеристикам групп биологически активных соединений (БАС), – что представляло собой определенные сложности в плане анализа, предлагался комплексный многоуровневый аналитический подход (определение четырех групп БАС вместе и по отдельности и некоторых индивидуальных веществ). В случае лечебно-профилактической зубной пасты на основе «Дентос» в качестве основных нами были выбраны две группы БАС – фенилпропаноиды и фенолальдегиды терпеноидов. Они вносят наиболее весомый вклад в биологическую активность зубной пасты, обеспечивая антимикробную и противовоспалительную активность (поскольку в ходе фитохимических экспериментов была доказана сохранность и идентичность всего нативного комплекса БАС фитокомпозиции «Дентос» для зубной пасты на его основе).

Для проведения стандартизации разработанной лекарственной формы (ЛФ) необходимо проведение предварительной пробоподготовки для извлечения суммы БАС из основы.

Контроль за высвобождением БАС проводился методами ТСХ в различных системах растворителей и спектрофотометрически. В соответствии с принципом унификации и гармонизации методик в ряду «ЛРС – лекарственная субстанция – лекарственный препарат» для решения проблемы стандартизации разработанной ЛФ предлагается унифицированный подход в ряду «ЛРС-настойка «Дентос» – зубная паста «Дентос». Для целей качественного анализа (после предварительной пробоподготовки разработанной ЛФ) нами предлагается оценка характера УФ-спектра и качественные реакции, для целей количественного определения – прямая спектрофотометрия. Для определения предложенных нами параметров качества лечебно-профилактической зубной пасты с позиций химического состава разработано несколько методик.

Определение подлинности:

1. Качественные реакции:

1) В пробирку помещают 2 мл полученного для количественного определения раствора А, прибавляют 2 мл 1 % раствора алюминия хлорида (III), появляется ярко-желтое окрашивание (флавоноиды).

2) В пробирку помещают 1 мл раствора и прибавляют несколько капель раствора железоаммонийных квасцов или хлорида окисного железа. Появляется черно-зеленое окрашивание (дубильные вещества преимущественно конденсированной природы).

2. Оценка характера УФ-спектра:

УФ-спектр спиртового раствора (95% спирт этиловый, разведение 1:500) в диапазоне от 200 нм до 400 нм имеет основной максимум поглощения при 275 нм ± 3 нм (комплекс фенолальдегидов эвкалипта, флавоноидов календулы, эхинацеи и эвкалипта, дубильных веществ дуба и эвкалипта) и плечо при 330 нм ± 3 нм (фенилпропаноиды – гидроксикоричные кислоты эхинацеи и календулы).

Содержание БАС:

Количественное определение:

1.УФ-спектроскопия фенилпропаноидов (прямой вариант).

Содержание суммы фенилпропаноидов в пересчете на кофейную кислоту – не менее 0,03%.

**Выводы**

1. В результате комплексных технологических, фитохимических, аналитических исследований разработана лечебно-профилактическая зубная паста с антимикробными и противовоспалительными свойствами, являющаяся полностью натуральным продуктом (без синтетических добавок, красителей, ароматизаторов и т.д.).

2. Предложены подходы к решению вопросов стандартизации зубной пасты: обоснованы параметры качества и методы их оценки, разработаны методики определения подлинности и качества: для целей качественного анализа многокомпонентного состава действующих веществ предлагается использовать химические реакции и оценку характера УФ-спектра (максимум поглощения при 275 нм ± 3 нм и «плечо» при 330 нм ± 3 нм), количественную оценку содержания суммы фенилпропаноидов в пересчете на кофейную кислоту предложено осуществлять методом УФ-спектроскопии (прямой вариант), нижний предел содержания – не менее 0,03%.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Рязанова Т.К., Варина Н.Р., Куркин В.А., Петрухина И.К., Авдеева Е.В., Климова Л.Д., Лапина А.С. Исследование номенклатуры лекарственных средств для местного лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и горла, представленных на фармацевтическом рынке Российской Федерации. Медицинский альманах, 2016; 5(45): 207-210.

**SUMMARY**

***THE PHYTOCHEMICAL ASPECTS OF THE DEVELOPMENT AND STANDARDIZATION OF THE PROPHYLACTIC AND TREATMENT TOOTH PASTE ON HERBAL BASE***

**Zimenkina N.I., 4th year student; Bubnovich I.S., 4th year student,**
**Samara State Medical University, Samara, 443099 Samara, Chapaevskaya St., 89, Russian Federation**

As a result of the research there were developed the composition, approaches to standardization and methods of the qualitative and quantitative analysis of the prophylactic and treatment toothpaste on a medicinal plant base.

***Key words**:* prophylactic and therapeutic toothpaste, development and standardization of phytopharmaceuticals, infectious and inflammatory diseases of the mouth, phenylpropanoids.

**REFERENCES**

1. Ryazanov T.K., Varina N.R., Kurkin V.A., Petrukhina I.K., Avdeeva E.V., Klimova L.D., Lapina A.S. The study of the range of medicines for local treatment of infectious-inflammatory diseases of the mouth and throat, represented at the pharmaceutical market of the Russian Federation. Medical almanach, 2016; 5(45): 207-210 (in Russ.).

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГЕМОГЛОБИНА И АЛЬБУМИНА

**Ильющенко А.И., студ. 2 курса; Романова Д.А., студ. 2 курса**
Руководитель: **Павлова Е.Ю.,** канд. хим. наук
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** basilik8@gmail.com

В данной работе исследовалось влияние бычьего альбумина на свойства водных дисперсий альбумина: вязкость, оптическую плотность, pH и электрокинетический потенциал. Показано, что альбумин влияет на pH растворов и через изменение pH на электрокинетический потенциал и оптическую плотность. Зависимость вязкости водных дисперсий гемоглобина и альбумина проходит через максимум при концентрации альбумина $5 \cdot 10^{-5}$ моль/л.

***Ключевые слова:*** *спектрофотометрия, электронные спектры поглощения, реология, вязкость, электрокинетический потенциал, альбумин, гемоглобин.*

Белки являются одним из основных классов биомолекул. Белками или протеинами называют высокомолекулярные азотсодержащие биологически активные природные соединения. Структурным элементом белков является аминокислоты, содержащие в своем составе карбоксильные и аминогруппы, участвующие в образовании различных структур белка.

Различают простые и сложные белки. К простым белкам относятся те, которые состоят только из аминокислот (альбумины, глобулины). Сложные белки, в свою очередь, состоят из глобулярных белков и небелкового материала (фосфопротеины, гемоглобин) [1]. Белки способны вступать в активное взаимодействие друг с другом. Так называемое белок-белковое взаимодействие представляет собой физические контакты, обладающие высокой специфичностью, между двумя и более белками. Эти контакты образуются в результате биохимических процессов с помощью электростатических взаимодействий, в том числе гидрофобного эффекта. Для участия в жизненно важных процессах внутри клетки, с помощью ковалентных и нековалентных связей белки образуют мультибелковые комплексы, которые могут быть постоянными или временными. Макромолекулярные комплексы, состоящие только из одного типа белковых субъединиц носят название гомоолигомеров. Если же белковые цепи не являются идентичными, то такой комплекс называется гетероолигомером [2].

Изучение белок-белкового взаимодействия представляет огромный интерес, который объясняется тем, что мультибелковые комплексы принимают участие во многих биологических процессах, таких как транспорт газов, токсикация, ферментация, иммунная защита.

## Экспериментальная часть

Измерения проводились для водных растворов гемоглобина с концентрацией 3,3 г/л, приготовленных с добавлением бычьего альбумина $1{,}7\cdot10^{-5}$, $3{,}3\cdot10^{-5}$, $5\cdot10^{-5}$, $6{,}7\cdot10^{-5}$, $1\cdot10^{-4}$, $1{,}3\cdot10^{-4}$ моль/л соответственно. Для измерения вязкости использовался капиллярный вискозиметр, измерение оптической плотности проводилось на спектрофотометре СФ 2000, для определения pH – pHметр Mettler Toledo, для измерения электрокинетического потенциала – установка для макроэлектрофореза [3].

На рис. 1. приведены зависимости pH от концентрации альбумина для водных и изотонических растворов. Понижение pH связано с сорбцией положительно заряженных форм альбумина, идущее с вытеснением (обменом) ионов водорода. Напомню, что в растворах белков и аминокислот одновременно существуют различные ионные формы – катионная, анионная и цвиттер-ионная [1]. Эти результаты согласуются с данными электрофореза (рис. 2). С увеличением концентрации альбумина растут положительные значения электрокинетического потенциала (ζ-потенциала) гемоглобина в водных растворах. Это происходит вследствие увеличения положительного заряда гемоглобина с уменьшением pH и возрастания сорбции катионных форм альбумина [1]. В изотонических растворах гемоглобина вследствие сжатия двойного электрического слоя в области высоких концентрация электролита значения ζ-потенциала близки к нулю.

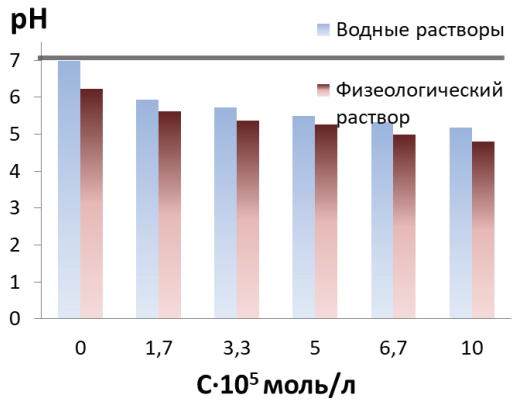



**Рис. 1.** Влияние концентрации альбумина на pH водных и изотонических растворов гемоглобина

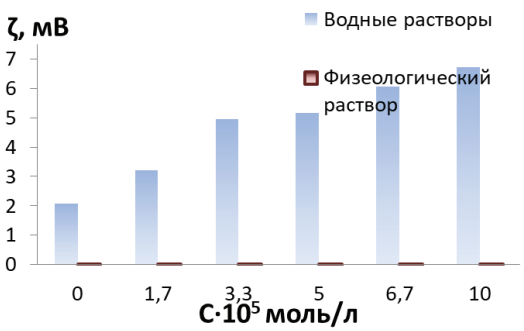



**Рис. 2.** Влияние концентрации альбумина на абсолютные значения электрокинетического потенциала водных и изотонических растворов гемоглобина

Анализ результатов измерения вязкости растворов гемоглобина в воде (рис. 3) показывает, что в диапазоне концентраций альбумина от (0 до 5)·$10^{-5}$ моль/л вязкость растет в соответствии с ростом ζ- потенциала из-за усиление сил отталкивания между цепями белка и увеличения объёма молекул, а также за счет возрастания степени гидратации белка. Понижение вязкости растворов с дальнейшим возрастанием добавок альбумина трудно объяснить и для объяснения этого факта требуются дополнительные исследования.

На рис. 4 показаны электронные спектры поглощения исследуемых систем. Как видно из зависимости оптической плотности от длины волны (D – λ) максимум поглощения не смещается при добавлении альбумина, это свидетельствует, что взаимодействие между альбумином и гемоглобином происходит не за счет образования связи между гемом и альбумином, а, по-видимому, вследствие взаимодействия альбумина с белковой составляющей гемоглобина (глобина).

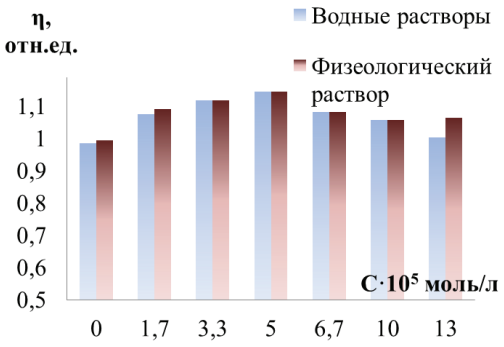



**Рис. 3.** Влияние концентрации альбумина на вязкость водных растворов гемоглобина и изотонических растворов гемоглобина

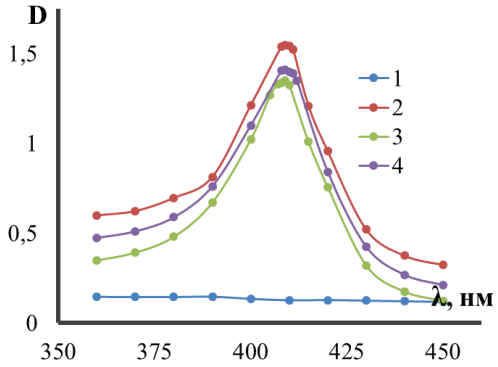



**Рис. 4. D – λ:** 1 – водных растворов альбумина, 2 – водных растворов гемоглобина, 3 – изотонического раствора гемоглобина, 4 – изотонического раствора гемоглобина с добавлением альбумина

## Выводы

Проведённые исследования позволили установить, что с увеличением концентрации альбумина растут положительные значения электрокинетического потенциала гемоглобина в водных раствора вследствие увеличения положительного заряда гемоглобина с уменьшением pH, и возрастания сорбции катионных форм альбумина. В изотонических растворах гемоглобина из-за сжатия двойного электрического слоя в области высоких концентрация электролита значения ζ- потенциала близки к нулю.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Родионова Е.Ю., Дмитриева И.Б., Чухно А.С. Электрокинетические свойства гемоглобина в водных растворах 1-, 2- и 3-зарядных ионов. Бутлеровские сообщения, 2013; 34 (6): 135-140.

2. Dibbern H.W., Muller R.M., Wirbitzky E. UV and IR spectra: pharmaceutical substances (UV and IR) and pharmaceutical and cosmetic excipients (IR). – Aulendorf (Germany): ECV, Editio Cantor-Verl., 2002. – 1764 p.

3. Физическая и коллоидная химия. Практикум. / Под ред. *Беляева А.П.* – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2012 – 350 с.

## SUMMARY

### *INTERACTION OF HEMOGLOBIN AND ALBUMINE*

**Ilyuschenko A.I., 2nd year student; Romanova D.A., 2nd year student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

In this paper we investigated the effect of bovine albumin on the properties of aqueous albumin dispersions: viscosity, optical density, pH and electrokinetic potential. It was shown that albumin affects the pH of solutions

and through the change in pH to the electrokinetic potential and optical density. The dependence of the viscosity of aqueous dispersions of hemoglobin and albumin passes through a maximum at an albumin concentration of 5 · 10-5 mol / l.

***Key words:*** spectrophotometry, electronic absorption spectra, rheology, viscosity, electrokinetic potential, albumin, hemoglobin.

**REFERENCES**

1. Rodionova E.Y., Dmitrieva I.B., A.S. Chukhno. Electrokinetic properties of hemoglobin in aqueous solutions of 1-, 2- and 3-charged ions. Butlerov Communications, 2013; 34 (6): 135-140(in Russ.).

2. Dibbern H.W., Muller R.M., Wirbitzky E. UV and IR spectra: pharmaceutical substances (UV and IR) and pharmaceutical and cosmetic excipients (IR). – Aulendorf (Germany): ECV, Editio Cantor-Verl., 2002. – 1764 p.

3. Physical and colloid chemistry. Practicum. / ed. A.P. Belyaev – M.: GEOTAR-MEDIA, 2012. – 350 p.

## АДСОРБЦИЯ ЦИПРОФЛОКСАЦИНА НА АКТИВИРОВАННОМ УГЛЕ

**Коряковская М.О., студ. 3 курса; Пюрбеева А.А., студ. 3 курса**
Руководитель: **Эрдни-Гаряев С.Э.,** асп. 3 года обучения
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** maria-field@yandex.ru

Исследован процесс адсорбции ципрофлоксацина на активированном угле. Количество адсорбированного ципрофлоксацина определяли по изменению концентрации растворов до адсорбции и после адсорбции спектрофотометрическим методом.

***Ключевые слова:*** *адсорбция, ципрофлоксацин, активированный уголь, спектрофотометрия.*

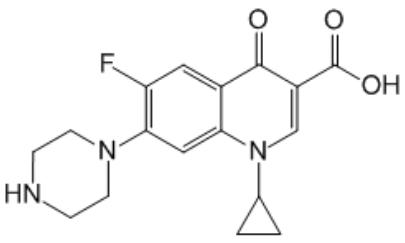
Антимикробные средства из группы фторхинолонов представляют собой группу лекарственных средств, которые применяются в клинической практике с 60х годов. Большая «популярность» лекарственных средств из группы фторхинолонов объясняется тем, что они по механизму действия принципиально отличаются от других антимикробных средств, что обеспечивает их активность в отношении устойчивых, в том числе полирезистентных, штаммов микроорганизмов.

Ципрофлоксацин является синтетическим антибактериальным препаратом широкого спектра действия из группы фторхинолонов. Применяется при неосложненных и осложненных инфекциях, вызванных чувствительными к ципрофлоксацину микроорганизмами.

Целью данного исследования является изучение сорбционного метода очистки сточных вод от ципрофлоксацина на поверхности активированного угля.

### Экспериментальная часть

В качестве объекта исследования использовался препарат ципрофлоксацин: 1-Циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1пиперазинил)-3-хинолинкарбоновая кислота. – $C_{17}H_{18}FN_3O_3$, молекулярная масса – 331,346 в виде лекарственной формы – раствор для инфузий «Ципрофлоксацин» 2 мг/мл 100мл производства ОАО «Синтез».



Количество адсорбированного ципрофлоксацина определяли по изменению концентрации растворов до адсорбции и после адсорбции спектрофотометрическим методом [3].

Для определения адсорбции в 5 колб вводилось по 50 мл растворов ципрофлоксацина различной концентрации (0,002%, 0.004%, 0.006%, 0.008%, 0,010%), затем в каждую колбу добавлялось по 0,5 г. активированного угля, растворы выдерживались более часа. Растворы периодически перемешивались, затем отфильтровывались и определялись концентрации исходных растворов и растворов после адсорбции спектрофотометрическим методом [3]. Измерения проводились на спектрофотометре СФ 2000. Предварительно найдена аналитическая длина волны для водного раствора ципрофлоксацина – 276 нм. Далее проводились измерение оптической плотности (D) исследуемых растворов при длине волны 276 нм.

Построен калибровочный график D – C. График отражает линейный характер зависимости. Определены концентрации ципрофлоксацина в растворах до адсорбции и после адсорбции. По разнице концентраций растворов ципрофлоксацина до адсорбции и после адсорбции рассчитывали количество адсорбированного препарата [3]. Результаты расчетов представляли в графической форме (рис. 1).

Из графика видно, что количество адсорбированного ципрофлоксацина резко возрастает с увеличением концентрации и не достигает насыщения. Сопоставление с данными по сорбции диклофенака [4] показывает низкую сорбционную активность ципрофлоксацина. Степень извлечения из водных растворов составляет менее 50 %.

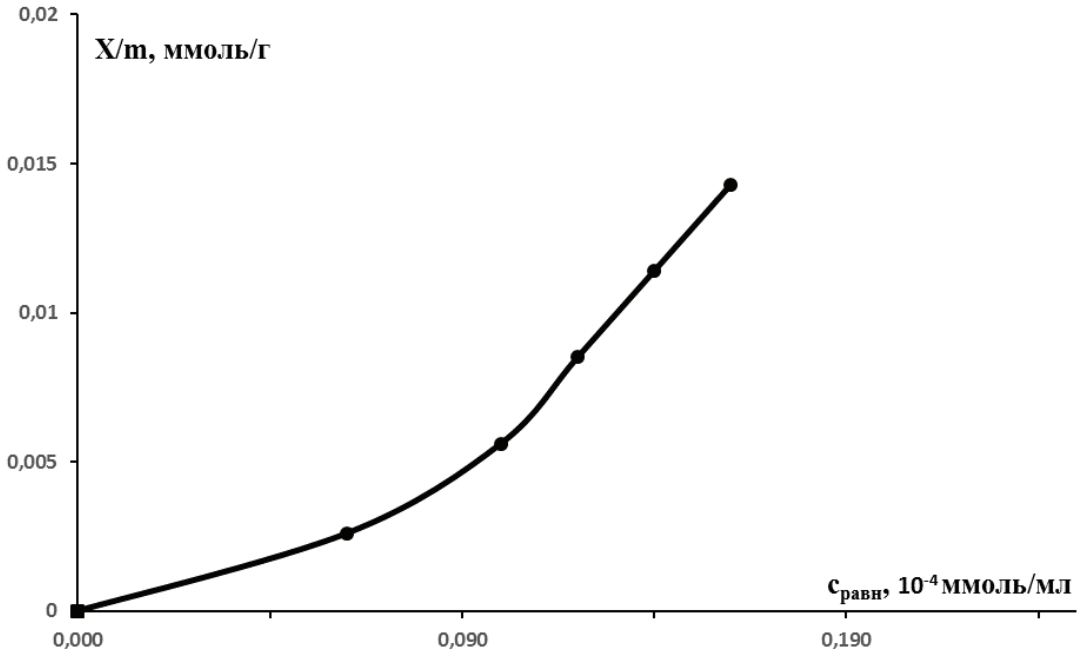



**Рис. 1.** Зависимость изотермы адсорбции ципрофлоксацина на угле от концентрации

## Выводы

В работе установлена низкая сорбционная способность активированного угля к ципрофлоксацину, степень извлечения из водных растворов составляет менее 50 %.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Judd S., Judd C. The MBR Book: Principles and Applications of Membrane Bioreactors in Water and Wastewater Treatment. – Great Britain; Elsevier Ltd. 2006. – 342 p.

2. Case Studies GE Water & Process Technologies / pharmaceutical wastewater treatment, Electronic resource, View at :http://www.gewaterxom/pd^Case%20StudiesCust/Americas/English/CS-PHAR-INDWW-EN-1106-NA%20GE%20Logo.pdf.

3. Физическая и коллоидная химия. Практикум. / Под ред. Беляева А.П. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2012, 350 с.

4. Коряковская М.О., Пюрбеева А.А. Адсорбция диклофенака натрия на активированном угле и оксиде железа (III). Сборник трудов VII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», апрель 2017: 862-864.

**SUMMARY**

***ADSORPTION OF « CIPROFLOXACIN» ON ACTIVATED CARBON***

**Koryakovskaya M.O., 3rd year student; Pyurbeeva A.A., 3rd year student.**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The process of adsorption of ciprofloxacin was studied on activated carbon. The amount of adsorbed ciprofloxacin was determined by the change of solution concentration before adsorption and after adsorption by spectrophotometry.

***Key words**:* adsorption, ciprofloxacin, activated carbon, spectrophotometry.

**REFERENCES**

1. Judd S., Judd C. The MBR Book: Principles and Applications of Membrane Bioreactors in Water and Wastewater Treatment. – Great Britain; Elsevier Ltd. 2006. – 342 p.

2. Case Studies GE Water & Process Technologies / pharmaceutical wastewater treatment, Electronic resource, View at. :http://www.gewaterxom/pd^Case%20StudiesCust/Americas/English/CS-PHAR-INDWW-EN-1106-NA%20GE%20Logo.pdf.

3. Physical and colloid chemistry. Practicum. / ed. A.P. Belyaev – M.: GEOTAR-MEDIA, 2012. – 350 p.

4. Koryakovskaya M.O, Pyurbeeva A.A. Adsorption of sodium diclofenac on activated carbon and oxide of iron (III). The collection of works VII of the All-Russian scientific conference of students and graduate students with the international participation «Young pharmacy – future potential», April, 2017: 862-8649 (in Russ.).

## ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДИКИ ФЕРМЕНТАТИВНОГО ГИДРОЛИЗА ДЛЯ ИЗОЛИРОВАНИЯ ДИМЕДРОЛА ИЗ ПРИРОДНО ОКРАШЕННОЙ И ОБЕСЦВЕЧЕННОЙ ШЕРСТИ ДЛЯ ЦЕЛЕЙ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

**Крысько М.В., асп. 2 года обучения; Сивакова М.А., студ. 5 курса**
Руководитель: **Стрелова О.Ю.**, канд. хим. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** krysko.marina@pharminnotech.com

Определялось влияние природной матрицы на возможность обнаружения лекарственных веществ в природно окрашенной и искусственно обесцвеченной шерсти с применением методик гидролиза протеолитическими ферментами. В эксперименте были использованы лабораторные животные: рыжие морские свинки, модельным лекарственным веществом являлся димедрол.

***Ключевые слова**: природно рыжие волосы, искусственно обесцвеченные волосы, ферментативный гидролиз, химопсин, химотрипсин, папин, трипсин.*

Специалисты судебной и клинической токсикологии в последнее время используют волосы в качестве биообъекта для обнаружения наркотических средств, психотропных и других лекарственных веществ в организме человека. Разработаны методики ферментативного гидролиза для изолирования лекарственных веществ из природных белых и черных волос (шерсти лабораторных животных) [4].

В современном мире волосы ежедневно подвергаются различным механическим, термическим и химическим воздействиям. Всё это может сказаться на их структуре, а краситель может оказывать

влияние на результаты анализы [2]. Из вышесказанного следует, что исследование лекарственных веществ в искусственно окрашенных волосах требует особого подхода к анализу и интерпретации результатов.

**Цель исследования.** Разработка методологических подходов к анализу природно окрашенных (рыжих) и искусственно обесцвеченных волос как объектов химико-токсикологического анализа на примере обнаружения дифенгидрамина.

Экспериментальная часть

Определялось влияние природной матрицы (рыжей шерсти и рыжей шерсти после обесцвечивания) на возможность обнаружения лекарственных веществ. Эксперимент проводили на лабораторных животных – морских свинках рыжей окраски. Средняя масса 764 г. В течение 6 месяцев ежедневно внутрижелудочно через зонд вводили по 2 мл раствора (10 мг/кг раствора) дифенгидрамина, что соответствует суточной дозе для человека.

Забор шерсти проводили на каждый 28 день эксперимента. Обесцвечивание проводили непосредственно перед забором шерсти при помощи микрогранулированной пудры для обесцвечивания волос (до 7 тонов) Estel Princess Essex и 6%, оксигента Estel Princess Essex по процедуре, описанной в инструкции. После обесцвечивания шерсть тщательно промывали водой, затем шампунем и бальзамом-стабилизатором цвета. Окрашивание проводили следующим образом: половина спинки животного и один бок обесцвечивались, другая половина туловища была не окрашена. Отбор шерсти, исследование смывов и подготовку образцов, проводили по описанной методике [4].

Ферментативный гидролиз химопсином, трипсином и химотрипсином выполняли в следующих условиях: к навеске около 0,3 г (точная навеска) порошка шерсти помещали в коническую пробирку, добавляли 4 мл фосфатного буферного раствора, содержащего фермент в концентрации 0,5 мг/мл, плотно укупоривали и термостатировали при 37 $^0$C 3 ч. По окончанию гидролиза пробы центрифугировали при 4600 об/мин 10 мин, центрифугат отбирали. К осадку добавляли вторую порцию раствора фермента в указанном объеме, перемешивали и термостатировали следующий 3 ч в аналогичных условиях. По окончанию гидролиза пробы центрифугировали, центрифугат отбирали. Общее время гидролиза составило 6 ч. К центрифугату добавляли 25% раствор аммиака до pH 10-11, экстрагировали порциями хлороформа по 2 мл 3 раза. Сухой остаток объединенной вытяжки растворяли в 600 мкл комплексного растворителя (дихлорметан, дихлорэтан, гептан, пропанол-2) и исследовали методом газовой хроматографии на хроматографе Agilent 7890 A с масс-селективным детектором 5977 MSD. Пробы вводили автоматически. Условия анализа: газ-носитель гелий, скорость потока через колонку 0,8 мл/мин, температура испарителя 280 $^0$C, температура интерфейса МС детектора 290 $^0$C, температура колонки программируемая: начальная – 80 $^0$C в течение 0,4 мин, нагревание со скоростью 50 $^0$C/мин до 100 $^0$C, далее 30$^0$ C/мин до 300 $^0$C с выдержкой при конечной температуре 5 мин. Режим сканирования: по полному ионному току (SCAN) в диапазоне масс m\z 40-500 а.е.м. В газовый хроматограф автоматически с помощью автосамплера вводили 1 мкл исследуемого раствора в комплексном растворителе [2,3].

На хроматограммах экстрактов после ферментативного гидролиза за 6 ч из исследуемых проб шерсти наблюдали пик со временем удерживания около 8 мин. В масс-спектрах, соответствующих данным пикам, отмечали базовый ион с m/z 58 (100) и осколочные ионы с m/z 73, 165, что совпадает с библиотечными данными и соответствует основанию димедрола – дифенгидрамину (рис. 1, Рис. 2). На полученных хроматограммах не были обнаружены пики основных метаболитов димедрола: бензгидрола и N,N-диметил-2-аминоэтанола. Обработка полученных хроматограмм для количественного определения дифенгидрамина в анализируемых пробах проводили по градуировочному графику в программе Quantitative MassHunter Analysis. Расчет количественного содержания дифенгидрамина (таб. 1.) вели по градуировочному графику, построенному по стандартным растворам субстанции димедрола.

Ферментативный гидролиз папаином выполняли в следующих условиях: навеску фермента растворяли в ацетатном буфере с pH 4,7 среды, содержащим 0,1% раствор трилона Б и 0,1% раствора цистеина. После этого ферментативный гидролиз проводили по методике описанной выше. Сухой остаток растворяли в 600 мкл комплексного растворителя и исследовали методом ГХ-МС в условиях, описанных выше [2,3]. На хроматограммах экстрактов после гидролиза папаином наблюдали картину, описанную выше.

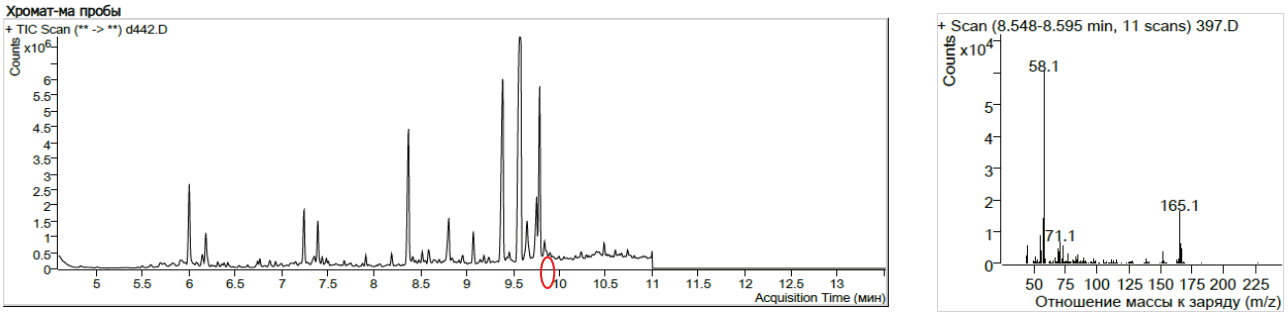



**Рис. 1.** Хроматограмма и масс-спектр из извлечения природно рыжей шерсти после ферментативного гидролиз

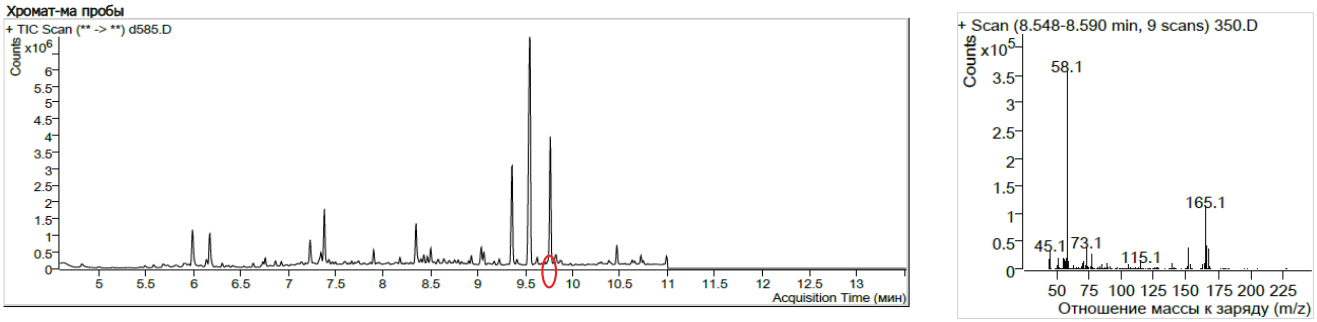



**Рис. 2.** Хроматограмма и масс-спектр из извлечения обесцвеченной рыжей шерсти после ферментативного гидролиз

**Таблица 1**

**РЕЗУЛЬТАТЫ СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ДАННЫХ КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ ДИФЕНГИДРАМИНА В ОБРАЗЦАХ РЫЖЕЙ И ОБЕСЦВЕЧЕННОЙ ШЕРСТИ ПОСЛЕ ФЕРМЕНТАТИВНОГО ГИДРОЛИЗА** (n=6, P=95%)

| Фермент | Количественное содержание | Метрологические характеристики | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | С, нг/мг | n | f | $\bar{X}$ | $S^2$ | S | Sx | ΔX | ε% | $\overline{\Delta X}$ | $\overline{\varepsilon\ \%}$ | CV% |
| | **рыжая шерсть** | | | | | | | | | | | |
| Химопсин | 22,64; 24,09; 22,71; 26,03; 26,48; 25,13 | 6 | 5 | 24,51 | 36,34 | 1,642 | 0,670 | 4,22 | 17,22 | 1,72 | 7,03 | 6,70 |
| Химотрипсин | 22,17; 21,87; 21,61; 22,21; 21,99; 22,65 | 6 | 5 | 22,08 | 0,077 | 0,352 | 0,144 | 0,90 | 4,10 | 0,37 | 1,67 | 1,59 |
| Трипсин | 23,49; 23,07; 23,10; 22,37; 22,14; 21,59 | 6 | 5 | 22,63 | 1,287 | 0,712 | 0,291 | 1,83 | 8,09 | 0,75 | 3,30 | 3,15 |
| Папаин | 25,22; 21,88; 22,56; 25,15; 22,66; 22,70 | 6 | 5 | 23,36 | 0,60 | 1,445 | 0,590 | 3,71 | 15,90 | 1,52 | 6,49 | 6,19 |
| | **рыжая обесцвеченная шерсть** | | | | | | | | | | | |
| Химопсин | 22,99; 25,29; 25,62; 23,26; 23,47; 24,29 | 6 | 5 | 24,15 | 7,40 | 1,103 | 0,45 | 2,84 | 11,74 | 1,16 | 4,79 | 4,57 |
| Химотрипсин | 24,77; 24,86; 25,08; 27,53; 26,76; 23,44 | 6 | 5 | 25,41 | 0,674 | 1,485 | 0,606 | 3,82 | 15,02 | 1,56 | 6,13 | 5,84 |
| Трипсин | 24,86; 23,70; 23,37; 22,90; 22,65; 23,27 | 6 | 5 | 23,46 | 1,84 | 0,779 | 0,318 | 2,00 | 8,54 | 0,82 | 3,48 | 3,32 |
| Папаин | 27,56; 27,68; 28,21; 27,48; 28,49; 28,11 | 6 | 5 | 27,92 | 0,136 | 0,406 | 0,166 | 1,04 | 3,74 | 0,43 | 1,53 | 1,45 |

Гидролиза в течение 6 ч показал, что наилучшие результаты получены после гидролиза папаином, содержание дифенгидрамина в образцах рыжей шерсти составило в среднем 23,36 нг/мг и в образцах обесцвеченной шерсти – 29,7 нг/мг.

**Выводы**

Полученные результаты показали, что пики эндогенных веществ природно рыжей и обесцвеченной шерсти не совпадают по времени удерживания с пиком дифенгидрамина. Продукты деградации природного пигмента и искусственные красители не оказывают влияние на интерпретацию результатов анализа.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Слустовская Ю.В., Крысько М.В. Определение производных барбитуровой кислоты в волосах с использованием методики кислотного и ферментативного гидролиза. Молодая фармация – потенциал будущего: материалы научной конференции. Санкт-Петербург, 25-26 апреля 2016 г.- СПб.: СПХФА, 2016. – С. 704-707.

2. Плотникова И.Ю., Черниченко Т.А.. Технология парикмахерских работ: учебное пособие для нач. проф. Образования. 9-е изд., стер. – М.: Издательский центр «Академия», 2013. – 189 с.

3. Чувина Н.А. Изолирование лекарственных средств из плазмы крови с применением протеолитических ферментов : автореф. Дис. На соиск. Учен. Степ. Канд. Фарм. Наук: 14.04.02 – Санкт-Петербург; изд. СПХФА, 2013. – 122с.

4. Слустовская Ю.В., Стрелова О.Ю. Ферментативный гидролиз как метод изолирования токсических веществ из волос. Материалы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Проблемы злоупотребления лекарственными препаратами и новыми психоактивными веществами». – Пермь., 2017. – С. 214–223.

**SUMMARY**

***APPLICATION OF THE METHOD OF ENZYMATIC HYDROLYSIS FOR THE EXTRACTION OF DIMEDROLE FROM NATURAL AND DYED HAIR FOR CHEMICAL-TOXICOLOGICAL ANALYSIS***

**Krys'ko M.V., 2nd year postgraduate student; Sivakova M.A., 5th year student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg 197376, Russian Federation**

The influence of the natural matrix on the possibility of detecting medical substances in naturally and dyed hair was determined using the methods of hydrolysis with proteolytic enzymes. Laboratory animals that were used in the experiment are ginger guinea pigs. The model drug was dimedrole.

***Key words***: natural and dyed hair, enzymatic hydrolysis, himopsin.

**REFERENCES**

1. Slustovskaya Y.V., Krysko M.V. Definition of derivatives of barbituric acid in hair using the methodic of acid and enzymatic hydrolysis. Young pharmacy – the potential of the future : the materials of science conference. Saint-Petersburg, 25-26 of April 2016. – SPb.: SPCPA, 2016. – P. 704-707. (In Russ.)

2. Plotnikova I.Y., Cherchenko T.A. The technology of hairdressing works: tutorial for initial vocational training. 9th edition, ster. – M.: Publishing center «Academy», 2013. – 189 p.

3. Chuvina N. Izolirovanie lekarstvennykh sredstv iz plazmy krovi s primeneniem proteoliticheskikh fermentov: Avtoref. dis. … kand. farm. nauk. SPb. 2013. – 122p. (In Russ.)

4. Slustovskaya Yu.V., Strelova O.Yu. Enzymatic hydrolysis as a method of isolating toxic substances from hair. Proceedings of the III All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation «Problems of abuse of medicines and new psychoactive substances». – Perm., 2017. – P. 214-223. (In Russ.)

# РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОНТРОЛЯ ПРИМЕСИ 4-АМИНОФЕНОЛА В ПРОЦЕССЕ ПРОИЗВОДСТВА ПАРАЦЕТАМОЛА

**Кузьмин Д.С., студ. 4 курса**
Руководитель: **Генералова Ю.Э.**, асс. каф. аналитической химии;
**Фридман И.А.,** д.т.н., профессор каф. химической технологии лекарственных веществ
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** denis.kuzmin022@gmail.com

Разработана методика идентификации и количественного определения примеси 4-аминофенола методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в ходе оптимизации технологии получения субстанции парацетамола.

***Ключевые слова:*** *ВЭЖХ; примесь; 4-аминофенол; парацетамол; анализ.*

На сегодняшний день, производство субстанции парацетамола является важной задачей, так как он входит в состав многих лекарственных средств, в качестве анальгетика и антипиретика. Синтез парацетамола можно осуществлять разными способами. Сотрудниками кафедры ХТЛВ Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии был предложен метод ацилирования 4-аминофенола (4-АФ) уксусной кислотой и последующим усовершенствованием технологии путём разработки непрерывной схемы производства.

Целью данной работы стала идентификация и количественное определение примеси 4-АФ, который не вступил в реакцию ацилирования. Схема синтеза представлена на рисунке 1.

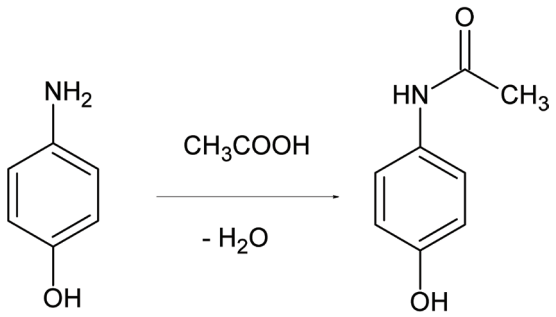



**Рис. 1.** Схема синтеза парацетамола

## Экспериментальная часть

Исходя из цели данной работы, аналитическая методика должна быть легко воспроизводимой, экспрессной и универсальной.

Контроль содержания посторонних примесей в субстанции парацетамола регламентирует частная фармакопейная статья [1], в соответствии с которой для определения примесей используют метод ВЭЖХ в обращённо-фазовом варианте с фотометрическим детектированием. Однако представленная методика имеет несколько недостатков: большое время анализа, высокая концентрация анализируемого раствора, сама методика применима к технологии синтеза парацетамола, отличающейся от предложенной. В связи с этим необходимо было решить следующие задачи: нахождение оптимальных условий анализа и оценка валидационных характеристик.

4-АФ является неустойчивым соединением, как в порошкообразном виде, так и в виде растворов, образуя окрашенные примеси. Поэтому в ходе работы использовали только свежеприготовленные растворы.

При выборе аналитической длины волны, регистрировали ультрафиолетовые спектры поглощения 0,01 мг/мл растворов рабочих стандартных образцов 4-АФ и парацетамола. Длины волн исследуемых соединений в соответствующих растворителях приведены в таблице 1.

**Таблица 1**

**ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛИНЫ ВОЛН $\lambda_{max}$ ИССЛЕДУЕМЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

| Растворитель | $\lambda_{max}$, нм | |
|---|---|---|
| | 4-Аминофенол | Парацетамол |
| Этиловый спирт | 234,0<br>300,0 | 248,5 |
| Ацетонитрил | 239,0<br>309,0 | 246,5<br>288,5 |
| 0,05% раствор трифторуксусной кислоты (ТФУ) | 217,0<br>271,5 | 242,5 |
| Фосфатный буфер:ацетонитрил (90:10) | 218,5<br>271,5 | 242,5 |

Параллельно исследовали влияние состава подвижной фазы и природы сорбента на хроматографические характеристики анализируемых соединений.

Анализ проводили на высокоэффективном жидкостном микроколоночном хроматографе «Милихром А-02», оснащённом ультрафиолетовым детектором.

В первой серии экспериментов использовали колонку ProntoSIL 120-5-C18 AQ 75 мм × 2 мм × 5 мкм. На основании данных о pKa 4-АФ и парацетамола [2] подбирали разные смеси подвижных фаз.

Модельная смесь парацетамола и 4-АФ была проанализирована с использованием нескольких элюентов: смесь 0,05 % раствора ТФУ с ацетонитрилом (90:10) и смесь перхлорат лития с ацетонитрилом (90:10) не пригодны для использования, так как не достигается необходимого разрешения, пики характеризуются большой асимметрией и низкой эффективностью. Хорошие результаты эффективности и селективности разделения показала система фосфатный буфер (pH 3.0):ацетонитрил в соотношении 90:10, но имела низкие коэффициенты ёмкости.

В связи с этим, во второй серии экспериментов использовали колонку Диасфер-110 CN 75 мм × 2 мм × × 5 мкм, увеличивающую времена удерживания полярных соединений. Исследования были проведены с теми же составами подвижных фаз, что и в первом случае, из которых наиболее оптимальной также оказалась система фосфатный буфер (pH 3.0):ацетонитрил в соотношении 90:10, а коэффициенты ёмкости увеличились.

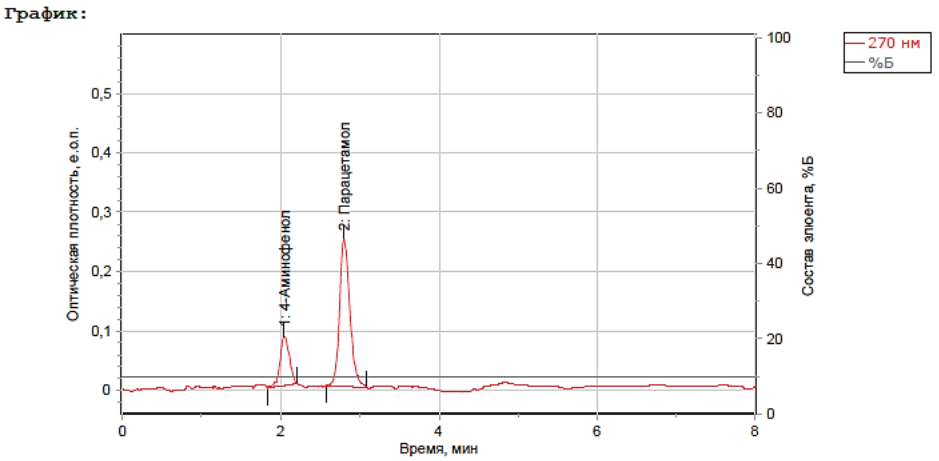
Таким образом, установили следующие параметры хроматографической системы:

| | |
|---|---|
| Колонка | Диасфер-110 CN 75 мм × 2 мм × 5 мкм |
| Подвижная фаза | фосфатный буфер pH 3.0: ацетонитрил (90:10) |
| Скорость потока | 0,1 мл/мин |
| Температура колонки | 40° C |
| Длина волны детектора | 270 нм |
| Объём пробы | 2 мкл |

Пример хроматограммы модельной смеси в приведённых условиях представлен на рисунке 2.

Далее установили концентрацию раствора 4-АФ, соответствующую пределу количественного определения (ПКО), для которой должно выполняться требование $S/N \geq 10$. Она составила 0,02 мг/мл.

Для проверки линейной зависимости отклика детектора от концентрации 4-АФ, хроматографировали градуировочные растворы в диапазоне концентраций от ПКО до 0,2 мг/мл. Градуировочный график представлен на рисунке 3, статистическая обработка приведена в таблице 2.




| No. | Tr мин | h е.о.п. | S мкл*е.о.п. | k | Rs | N т.т. | A | Имя |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2,04 | 0,083 | 1,1431 | 0,36 | 3,40 | 1441 | 1,03 | 4-Аминофенол |
| 2 | 2,80 | 0,251 | 3,7886 | 0,87 | | 2353 | 1,23 | Парацетамол |
| Сумма | | | 4,9317 | | | | | |

**Рис. 2.** Хроматограмма модельной смеси

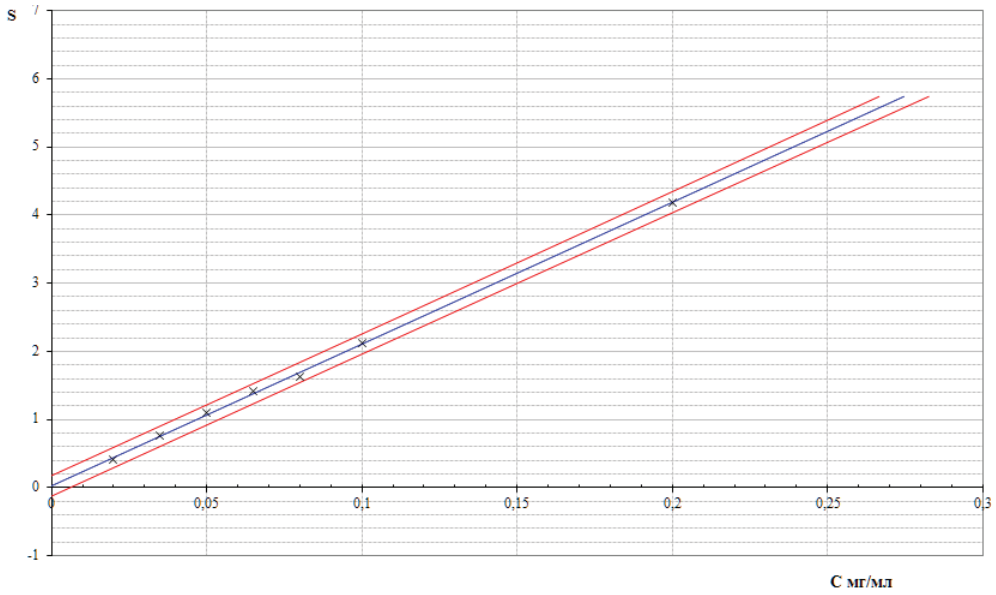



**Рис. 3.** Градуировочный график зависимости площади пика 4-АФ от его концентрации в растворе

**Таблица 2**

**СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ АНАЛИЗА (P=0.95, n=5)**

| | |
|---|---|
| Уравнение прямой | y = 20,812x + 0,0271 |
| Коэффициент корреляции, R | 0,99956 |
| Доверительный интервал отрезка | 0,03946 |
| Предел обнаружения (ПО) | 0.0034 мг/мл |

При определении ПО экспериментально было показано, что условие отношения $S/N \geq 3$, выполняется для концентрации 0,008 мг/мл.

**Выводы**

Таким образом, в ходе эксперимента разработана методика определения примеси 4-АФ в субстанции парацетамола, позволяющая проводить контроль примеси как в готовом продукте, так и в ходе синтеза.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. XII издание. Часть 1. – М.: «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. – С. 611.

2. Octavian Călinescu, Irinel A. Badea; Luminiţa Vlădescu; Viorica Meltzer; Elena Pincu.; HPLC Separation of Acetaminophen and its Impurities Using A Mixed-mode Reversed-Phase/Cation Exchange Stationary Phase; Journal of chromatographic science, 2012; 50(4):335-342.

**SUMMARY**

***DEVELOPMENT OF THE METHOD OF CONTROL OF THE IMPURITY OF 4-AMINOPHENOL IN THE PROCESS OF PARACETAMOL PRODUCTION***

**Kuzmin D.S., 3 rd year student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The method of qualitative and quantitative determination of impurity of 4-aminophenol by high-performance liquid chromatography (HPLC) in the process of the technology for obtaining paracetamol substance was developed.

***Key words:*** HPLC; impurity; 4-aminophenol; paracetamol; analysis.

**REFERENCES**

1. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation XII edition. Volume– M.: "Scientific Center for Expertise of Medical Products", 2008. – P. 611.

2. Octavian Călinescu, Irinel A. Badea; Luminiţa Vlădescu; Viorica Meltzer; Elena Pincu.; HPLC Separation of Acetaminophen and its Impurities Using A Mixed-mode Reversed-Phase/Cation Exchange Stationary Phase; Journal of chromatographic science, 2012; 50(4): 335-342.

## ВЛИЯНИЕ РЕЖИМОВ СУШКИ НА СОДЕРЖАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В СЫРЬЕ ДОННИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО, ОВСА ПОСЕВНОГО И СИНЮХИ ГОЛУБОЙ

**Лебедькова А., студ. 5 курса**
Руководитель: **Повыдыш М.Н.**, д. б. н.
Санкт-Петербургский Государственный Химико-Фармацевтический Университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14

***E-mail:*** lanas_95@mail.ru

Проведено сравнительное исследование влияния типа сушки на содержание целевых биологически активных веществ в сырье синюхи голубой (*Polemonium caeruleum),* донника лекарственного *(Melilotus officinalis)* и овса посевного *(Avena sativa).* Оптимальным типом сушки для сырья синюхи голубой и овса посевного является воздушно-теневая, для донника лекарственного – инфракрасная.

***Ключевые слова:*** *сушка лекарственного растительного сырья, синюха голубая, донник лекарственный, овес посевной, флавоноиды, тритерпеновые сапонины, полисахариды.*

На сегодняшний день метаболические заболевания, наряду с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и инфекционными заболеваниями, являются острой проблемой не только для системы здраво-

охранения Российской Федерации, но и для мирового сообщества в целом. По опубликованным на сегодняшний день данным, можно говорить о том, заболеваемость сахарным диабетом и метаболическим синдромом с каждым годом неуклонно растет. На 2017 год Российская Федерация стоит на 5 месте в рейтинге заболеваемости сахарным диабетом, что составляет почти 11 миллионов человек.

Устойчивые темпы роста заболеваемости, изменения в ее структуре, высокие риски возникновения серьезных осложнений и угрожающих жизни состояний, коморбидный характер патологии стимулируют постоянный поиск новых эффективных и безопасных средств фармакологической коррекции нарушений жирового и углеводного обмена.

Одним из перспективных направлений поиска является выявление и изучение лекарственных растений и природных соединений для профилактики и лечения заболеваний, связанных с нарушениями углеводного и жирового обменов.

Для исследования были выбраны объекты, применяющиеся в народной медицине в качестве антидиабетических средств, имеющие достаточно богатую базу для заготовки сырья от дикорастущих растений, а также успешно введенные в культуру: *Polemonium caeruleum* – синюха голубая*, Melilotus officinalis* – донник лекарственный*, Avena sativa* – овес посевной.

В качестве целевых биологически активных соединений, имеющих антидиабетическую активность, в изучаемых видах являются: донник лекарственный – полисахаридный комплекс, овес посевной – флавоноиды, синюха голубая – сапонины[1]. Для получения необходимого фармакологического эффекта, безусловно, важно обеспечение качества растительного сырья. На компонентный и количественный состав биологически активных веществ в сырье влияют множество показателей, важнейшими из которых являются условия сушки и первичная обработка, определяемые как морфологической группой, так и химическим составом исходного ЛРС. Поэтому определение оптимального способа сушки для изучаемых нами видов является актуальной задачей.

## Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования использовали образцы травы донника лекарственного, синюхи голубой, овса посевного и донника лекарственного, заготовленные на территории питомника лекарственных растений СПХФА в 2016-2017 году. Сырье собрали в период цветения, надземные части растений срезали ножницами на расстоянии 3-5 см от почвы, рыхло укладывали сырье в тканевые мешки и быстро доставляли к месту сушки. Использовали три типа сушки для каждого вида сырья: воздушно – теневую в помещении с хорошей вентиляцией без доступа прямых солнечных лучей, тепловую при температуре 50-60ºС, инфракрасную сушку.

Проводили сравнительную идентификацию основных групп действующих веществ в образцах сырья, высушенных различными способами. При определении использовали общепринятые методы химического и физико-химического анализа.

**Синюха голубая**. В траве синюхи голубой были обнаружены полисахариды, кислые тритерпеновые сапонины, флавоноиды, дубильные вещества.

Количественный анализ содержания сапонинов в траве синюхи голубой проводили методом высокоэффективной газо – жидкостной хроматографии. Из полученных хроматографических профилей извлечений, по соотношению площадей пиков, соответствующих сумме сапонинов в сырье, видно, что наибольшее количество действующих веществ содержится в сырье, высушенном методом воздушно – теневой сушки, наименьшее – инфракрасной сушки.

Определение суммы экстрактивных веществ в сырье синюхи голубой проводили с использованием в качестве растворителя спирта 40%.

Наибольшее количество экстрактивных веществ получено при использовании метода воздушно – теневой сушки, что составило 61,43±0,06%, а наименьшее – инфракрасной сушки (43,95±0,13%). При использовании теплового метода сушки содержание экстрактивных веществ составило 54,53±0,02%.

**Донник лекарственный**. В траве донника были обнаружены полисахариды, стероидные сапонины, флавоноиды, кумарины, дубильные вещества и алкалоиды.

Количественное определение полисахаридов в траве донника лекарственного проводили методом гравиметрии. Содержание полисахаридов в сырье варьировало от 1,58% до 6,1%. При этом наибольшее ко-

личество полисахаридов содержалось в сырье, высушенном с использованием инфракрасной сушки, а наименьшее – тепловой сушки.

Результаты гравиметрического определения содержания полисахаридов приведены в таблице 1:

**Таблица 1**

**РЕЗУЛЬТАТЫ ГРАВИМЕТРИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ПОЛИСАХАРИДОВ В ТРАВЕ ДОННИКА**

| Тип сушки сырья | Содержание полисахаридов, % |
|---|---|
| Воздушно – теневая | 5,0±0,14 |
| Тепловая | 1,58±0,13 |
| ИК – сушка | 6,1±0,13 |

При определении содержания экстрактивных веществ в траве донника лекарственного в качестве растворителя использовали воду.

Таким образом, наибольшее количество экстрактивных веществ выделено из травы донника, высушенной методом тепловой сушки (34,83±0,13%), наименьшее – ИК – сушки (26,76±0,09%). В сырье, высушенном воздушно – теневым способом, содержание экстрактивных веществ составило 29,49±0,05%.

**Овес посевной**. В траве овса посевного обнаружены полисахариды, стероидные сапонины, флавоноиды, кумарины и алкалоиды.

Результаты сравнительного анализа количественного содержания суммы флавоноидов в траве овса посевного высушенного различными способами приведены в таблице 2. [2]

**Таблица 2**

**РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗА КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ В ТРАВЕ ОВСА ПОСЕВНОГО**

| Тип сушки | Содержание суммы флавоноидов, % |
|---|---|
| Воздушно – теневая | 0,655±0,002 |
| Тепловая | 0,649±0,002 |
| ИК – сушка | 0,645±0,001 |

Таким образом, наибольшее содержание флавоноидов в сырье наблюдается при воздушно – теневой сушке, наименьшее – при инфракрасной сушке.

При определении содержания экстрактивных веществ в сырье овса посевного в качестве растворителя использовали спирт 70%.

Наибольшее количество экстрактивных веществ выделено из травы, высушенной методом воздушно – теневой сушки (29,13±0,12%), наименьшее – при инфракрасном типе сушке (18,74±0,02%). При использовании воздушно – теневой сушки содержание экстрактивных веществ составляло 24,35±0,15%.

**Выводы**

1. Исходя из полученных данных количественного содержания целевых биологически активных веществ в сырье синюхи голубой (*Polemonium caeruleum)* и овса посевного *(Avena sativa),* можно сделать вывод, что оптимальным методом сушки для их сохранения является воздушно – теневая.

2. Оптимальным методом сушки для травы донника лекарственного *(Melilotus officinalis)* является метод инфракрасной сушки.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Казаков А.Л., Хацуков Б.Х. Биологически активные вещества целебных и пищевых растений и их фармакологическая активность. – Нальчик: Изд. КБНЦ РАН, 2000. – 68 с.

2. Саенко А.Ю., Маршалкин М.Ф., Гаврилин М.В., Куль И.Я. Использование физико-химических методов для определения содержания флавоноидов в траве овса посевного. Современные наукоемкие технологии, 2004; 1: 29-30.

**SUMMARY**

***INFLUENCE OF THE TYPE OF DRYING ON THE CONTENT OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES IN THE RAW MATERIAL OF POLEMONIUM CAERULEUM, MELILOTUS OFFICINALIS AND AVENA SATIVA***

**Lebedkova A.A., 5th year student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popova St., 197376, St. Petersburg, Russian Federation**

A comparative study of the influence of the type of drying used on the content of the target biologically active substances in the raw plant materials of Polemonium caeruleum, Melilotus officinalis and Avena sativa. The optimal type of drying for the raw plant material of Polemonium caerulem and Avena sativa is air-shade drying, for Avena sativa – infrared drying.

***Key words:*** drying of raw medicinal plant material, *Polemonium caeruleum, Melilotus officinalis, Avena sativa,* flavonoids, triterpene saponins, polysaccharides.

**REFERENCES**

1. Kazakov A.L., Hacykov B.H. Biologically active substances of medicinal and food plants and their pharmacological activity. – Nalchik: Ed. KBNC RAN, 2000. – 68 p.

2. Saenko A.Y., Marshalkin M.F., Gavrilin M.V., Kyl I.Y. Use of physical and chemical methods for determining the content of flavonoids in the grass of oats sowing. Modern high technology, 2004; 1: 29-30 (in Russ.).

## ИССЛЕДОВАНИЕ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ МЕТОДОМ КОНДУКТОМЕТРИИ

**Логинова Т.А., маг. 2 года обучения**
Руководитель: **Успенская Е.В.**, канд. хим. наук, доцент
Российский университет дружбы народов, Медицинский институт
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6, Российская Федерация

***E-mail:*** tanushka.loginova@yandex.ru

Проведена кинетическая оценка растворения АФИ (активного фармацевтического ингредиента) бендазола гидрохлорида группы «Вазодилататоры» методом кондуктометрии. Рассчитаны константы скорости растворения в воде с различным изотопным составом по водороду $^2H(D)$. Показано увеличение скорости растворения лекарственной субстанции в воде с пониженным, по отношению к природному составу воды, содержанию дейтерия.

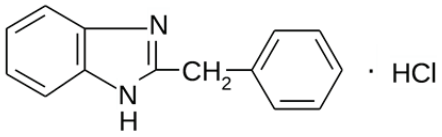
***Ключевые слова****: кинетика растворения, кондуктометрия, константа скорости, бендазола гидрохлорид.*

Показатель качества «Растворимость» является чрезвычайно важным при контроле качества ЛС [1]. Например, отклонения в величине растворимости анализируемого образца от требований НД могут свидетельствовать о нарушениях технологического процесса производства ЛС, нарушениях хранения уже готового ЛП и, как следствие, об отклонениях от требований норм качества в соответствии с ГФ. В мировых фармакопеях, включая фармакопею США, Евросоюза, РФ, данный показатель определяется визуально в проходящем через пробирку с раствором субстанции свете и не оценивается количественно [1]. Метод кондуктометрии включен в ГФ РФ XIII для контроля качества АФИ [2]. Учитывая реализацию кинетиче-

ского изотопного эффекта в водных растворах, представляет интерес исследование растворения АФИ в воде с разным содержанием $^2H(D)$. **Цель работы:** исследовать кинетику растворения бендазола гидрохлорида методом кондуктометрии в воде с разным содержанием $^2H(D)$.

## Экспериментальная часть

Объект исследования – фармацевтическая субстанция бендазола гидрохлорид (группа иммуностимулирующих, спазмолитических, адаптогенных ЛС), умеренно растворим в воде и хлороформе, легко растворим в спирте; производитель: SECOND PHARMA CO., LTD (China), серия P111201 (рис. 1).




*(2-(Фенилметил)-1Н-бензимидазол гидрохлорид)*

**Рис. 1.** Структурная формула бендазола гидрохлорида [3]

Качество субстанции-порошка соответствует НД 42-14504-06 «Бендазола гидрохлорид». Для измерений в стакане объёмом 50 мл были взяты точные навески бендазола гидрохлорида m=1,0000 г. Значения удельной электропроводности фиксировали от момента переноса навески АФИ в стакан с растворителем. Исследование проводили при постоянном перемешивании с помощью магнитной мешалки и продолжали с интервалом 10-20 секунд до полного растворения порошка субстанции и до прекращения изменения во времени величины удельной электрической проводимости раствора, т. е. до достижения насыщения раствора малорастворимым веществом. Для изучения скорости растворения малорастворимых веществ использовали уравнение Щукарева:

$$\frac{d\mathrm{C}}{dt} = k(C_{\text{нас}} - \mathrm{C}) \quad (1)$$

где $\frac{d\mathrm{C}}{dt}$ – скорость процесса растворения; $k$ – константа скорости растворения; $C_{нас}$, $C$ – концентрации насыщенного раствора и раствора при данном времени растворения, соответственно.

Если образец субстанции с поверхностью $S$ растворять в насыщенном растворе объемом $V$ этого вещества при постоянной скорости перемешивания раствора, то константа скорости растворения в уравнении Щукарева может быть представлена соотношением

$$k = \frac{DS}{\delta V}, \quad (2)$$

где $D$ – коэффициент диффузии; $\delta$ – толщина диффузионного слоя.

Интегральная форма уравнения Щукарева выводится из дифференциальной и может быть представлена в виде:

$$k = \frac{1}{t} In \frac{C_{\text{нас}}}{\mathrm{C}_{\text{нас}} - \mathrm{C}} \quad (3)$$

Так как для малорастворимых веществ электролитов удельная электрическая проводимость раствора æ в первом приближении пропорциональна концентрации электролита в растворе, то константу растворения вещества можно определить по формуле:

$$k = \frac{1}{t} In \frac{æ_{\text{нас}}}{æ_{\text{нас}} -} æ \quad (4)$$

где $æ_{нас}$ – удельная электрическая проводимость насыщенного раствора.

Преобразуем данное уравнение в уравнение прямой линии:

$$\ln (æ_{\text{нас}} - æ) = \ln æ_{\text{нас}} - kt \quad (5)$$

По тангенсу угла наклона прямой к оси абцисс определили величину константы растворения малорастворимого вещества k в координатах ln ($æ_{нас}$ – æ) – t (рис. 2 (а, б), табл. 1) [4]:

$$k = -tg\alpha \quad (6)$$

$$tg\alpha = -\frac{d æ}{dt} \quad (7)$$

Обнаружена экспоненциальная зависимость величины удельной электропроводности ***æ*** от времени в воде Milli-Q (рис. 2 а) и в «легкой» воде (рис. 2 б).

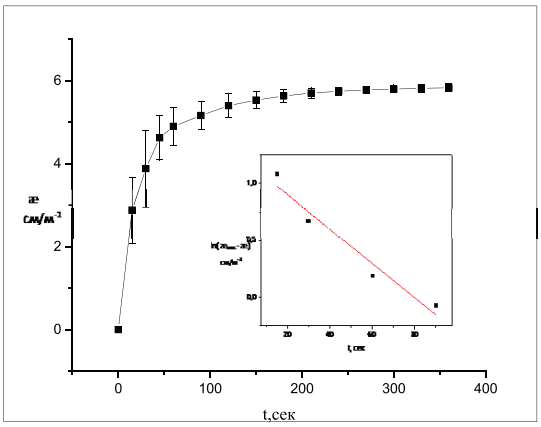



**Рис. 2 а**

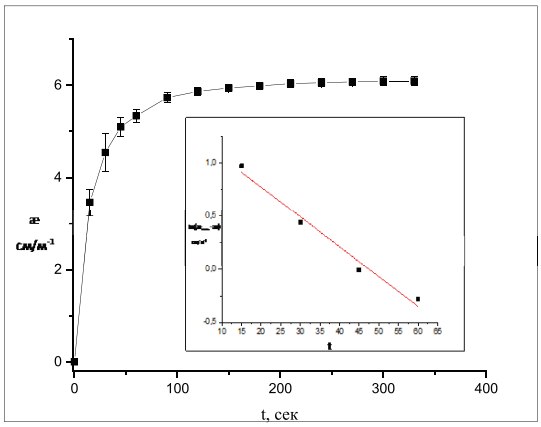



**Рис. 2 б**

**Рис. 2** Зависимость величины удельной электропроводности æ (см/м$^{-1}$) от времени t (сек) при растворении бендазола гидрохлорида: **а** – в воде Milli-Q; **б** – в «легкой» воде (n ≥ 3, P = 0,95). На вставках графики в координатах ln ($æ_{нас}$ – æ) – t

Как видно из рис. 2 (а, б), удельная электропроводность раствора со временем увеличивается. Это связано с тем, что бендазола гидрохлорид гидролизуется с образованием слабого основания (бендазола) и сильной кислоты (HCl) с последующей диссоциацией на ионы $H^+$ и $Cl^-$.

**Таблица 1**

**КОНСТАНТЫ РАСТВОРЕНИЯ БЕНДАЗОЛА ГИДРОХЛОРИДА МЕТОДОМ КОНДУКТОМЕТРИИ В ВОДЕ С РАЗНЫМ СОДЕРЖАНИЕМ $^2_1H(D)$**

| **Вода с содержанием $^2_1H(D)$ 140ppm** | | | |
|---|---|---|---|
| $\bar{k}$, $c^{-1}$ | $\Delta\bar{k}$, $c^{-1}$ | $(\bar{k} \pm \Delta\bar{k})$, $c^{-1}$ $t_{p,f}$=4,30 при n=3 и P=0,95 | $k_H/k_D$ |
| 0,015 | 0,0057 | 0,015 ± 0,0057 | **1,8** |
| **Вода с содержанием $^2_1H(D)$ 4ppm** | | | |
| 0,028 | 0,0069 | 0,028 ± 0,0069 | |

**Выводы**

Проведены исследования кинетики растворения бендазола гидрохлорида методом кондуктометрии в воде с разным содержанием $^2_1H(D)$. Константа скорости растворения в воде MiliQ $k$ =0,015 $c^{-1}$, в «легкой» воде $k$ = 0,028 $c^{-1}$. Кинетический изотопный эффект, определяемый, как отношение скорости растворения в «легкой» воде к воде MiliQ $k_H/k_D$ = 1,8. Статистически достоверно показано увеличение растворения бендазола гидрохлорида в «легкой» воде (в 1,8 раз). Следовательно, вода с измененным, по отношению

к природной воде, изотопным составом по водороду может служить перспективным растворителем для увеличения скорости растворения малорастворимых ЛС.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Государственная фармакопея Российской Федерации XII часть 1. – М.: Издательство «Научный Центр экспертизы средств медицинского применения», 2007. – 704 с.

2. Scholz N., Behnke T., Resch-Genger U. Determination of the Critical Micelle Concentration of Neutral and Ionic Surfactants with Fluorometry, Conductometry, and Surface Tension-A Method Comparison. J Fluoresc.,2018; 28(1):465-476.

3.Рамш С.М. История создания отечественного лекарственного препарата дибазол. Историко-биологические исследования, 2011; 3(4): 36-59.

4. Zhao S., Mu S., An C., Chen X. Immobilization of phenanthrene ontogemini surfactant modified sepiolite at solid/aqueous interface: Equilibrium, thermodynamicand kinetic studies. Sci Total Environ, 2017; 598: 619-627.

**SUMMARY**

***CONDUCTOMETRIC STUDIES OF KINETICS OF DISSOLUTION OF PHARMACEUTICAL SUBSTANCES***

**Loginova T.A. 2nd year graduate student;**
**Peoples Friendship University of Russia (RUDN University);**
**6 Miklukho-Maklaya St, Moscow, 117198, Russian Federation**

Investigations of bendazole hydrochloride solubility have been performed by conductometry method. Rate constant of dissolution in water of API has been calculated. It was show the increase of rate constant of API's dissolution substance in deuterium depleted water.

***Key words***: kinetics of dissolution, conductometry, rate constant, bendazole hydrochloride.

**REFFERENCES**

1. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 13th edition. V.1. – Moscow; 2015. Available from: http://femb.ru/feml

2. Scholz N., Behnke T., Resch-Genger U. Determination of the Critical Micelle Concentration of Neutral and Ionic Surfactants with Fluorometry, Conductometry, and Surface Tension-A Method Comparison. J Fluoresc.,2018; 28(1):465-476.

3. Ramsh, S.M. The history of the creation of a domestic medicinal product? Dibazol. Historical and biological research, 2011; 3(4): 36-59.

4. Zhao S., Mu S., An C., Chen X. Immobilization of phenanthrene ontogemini surfactant modified sepiolite at solid/aqueous interface: Equilibrium, thermodynamicand kinetic studies. Sci Total Environ, 2017; 598: 619-627.

## ИССЛЕДОВАНИЕ САПОНИНОВОГО КОМПЛЕКСА В РАЗЛИЧНЫХ ЭКСТРАКТАХ СЕМЯН ПАЖИТНИКА СЕННОГО МЕТОДОМ ГХ-МС

**Лукьяненко В.И., магистр 1 года обучения**
Руководители: **Флисюк Е.В.,** док. фарм. наук, проф.; **Белокуров С.С.**, асс.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** vladis@yandex.ru

В статье описана методика обнаружения стероидных сапонинов в экстрактах семян пажитника сенного с помощью ГХ-МС. Предложены методы пробоподготовки: несколько систем растворителей для гидро-

лиза и дериватизации сапонинов. Адаптированы к данному сырью методики качественного определения. Приводятся описания методик.

***Ключевые слова:*** *стероидные сапонины, пажитник сенной, Trigonella foenum-graecum, ГХ-МС.*

Для современного производства лекарственных средств на основе природного сырья, а именно сырья растительного происхождения необходимо знать качественный состав и содержание лечебных, фармакологически активных веществ в данном сырье.

В качестве сырья для изучения был выбран пажитник сенной (*Trigonella foenum-graecum* L.), Выбор пажитника в качестве объекта для научных исследований обоснован тем, что имеется достаточная сырьевая база (опыт и географические пределы выращивания), а также использование в пище, следовательно, безвредность для организма человека.

Согласно литературным данным, в семенах пажитника сенного содержится около 30% белков: метионин, аргинин, аланин, глицин, и до 4% пептидов, извлекаемых 0,05 М уксусной кислотой, примерно 60% углеводов с выраженным накоплением галактуроновой кислоты (более 65% от суммы).

Так же для семян пажитника характерно высокое содержание (до 6%) стероидных сапонинов (диосгенин, тигогенин, ямогенин и их гликозиды) [1].

Таким образом, семена пажитника сенного являются ценным лекарственным сырьем для получения средств с гипогликемическим, антидиабетическим действием и другими фармакологическими эффектами.

Целью данного исследования явилась разработка метода пробоподготовки и качественное определение содержания сапонинов в экстрактах семян пажитника с помощью ГХ-МС.

## Экспериментальная часть

В качестве объекта исследования были использованы спиртовые и водные экстракты семян пажитника сенного. Концентрация спирта (от 40 до 90%), степень измельчения и условия экстракции варьировали.

Обнаружение стероидных сапонинов проводили методом ГХ-МС на ГХ-масс спектрометре Perkin Elmer clarus 690 GC. Пробоподготовку проводили следующим образом: 25 мл экстрактов, полученных различными методами, упаривали на водяной бане досуха, затем гидролизовали 1н HCl в течение 1 часа при температуре 60 $^0$C. Затем гидрализат трехкратно экстрагировали 10 мл хлороформа. Далее, по 30 мл полученных извлечений упаривали до объема 1 мл, после чего к ним добавляли 1 мл ледяной уксусной кислоты и 1 мл муравьиной кислоты. Полученные смеси количественно переносили в виалы, где они были термостатированны при температуре 80 $^0$C в течение 1 часа. После чего проводилась хроматографические исследования. Параметры хроматографа были следующими: объем пробы 1 мкл, режим без разделения потока, скорость потока газа-носителя (гелия) 1 см$^3$/мин, температура испарителя 250 $^0$C, начальная температура 45 $^0$C, время выдержки при 45 $^0$C – 2мин., скорость нагрева 10 $^0$C/мин, конечная температура 280 $^0$C, время выдержки при 280 $^0$C – 5 минут. Параметры детектора: температура источников ионов 250 $^0$C, температура интерфейсной линии, детектирование по ионам – сканирование по ионам в диапазоне массовых чисел 40-450. Разделение компонентов смеси проводили на капиллярном столбике HP-SMS (5% Diphenyl) 30 м х 0.25 мм х 0,25 мкм. Во всех экстрактах с достоверностью более 90% были обнаружены агликоны тритерпеновых стероидов и флавоноидов и другие вещества.

## Выводы

Выполненные исследования расширяют возможности использования метода газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием для качественного определения сапонинов в лекарственном растительном сырье.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Орловская Т.В. Фармакогностическое исследование некоторых культивируемых растений с целью расширения их использования в фармации: автореф. дис. … д-ра фарм. наук: 14.04.02 – Пятигорск:ГУО ВПО «Пятигорская ГФА Росздрава», 2011. – 50 с.

**SUMMARY**

***INVESTIGATION OF THE SAPONIN COMPLEX IN VARIOUS EXTRACTS OF FENUGREEK SEEDS BY THE GC-MS METHOD***

**Lukyanenko V.I., 1st year master student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Professor Popov St., Saint-Petersburg, 197376, Russian Federation**

The method of detection of steroid saponins in extracts of fenugreek seeds with the help of GC-MS is described in the article. Methods of sample preparation are proposed: several solvent systems for hydrolysis and derivatization of saponins. Adapted to this raw material for qualitative determination. Descriptions of techniques are given.

***Key words:*** steroid saponins, fenugreek, Trigonella foenum-graecum, GC-MS.

**REFERENCES**

1. Orlovskaya T.V. Pharmacognostic study of some cultivated plants with the purpose of expanding their use in pharmacy: author's abstract. dis. ... Dr. Pharm. Sciences: 14.04.02 – Pyatigorsk: State Educational Institution of Higher Professional Education "Pyatigorsk SPA of the Federal Health Service", 2011. – 50 p.

## ИЗУЧЕНИЕ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ ЛИСТЬЕВ БОЯРЫШНИКА КРОВАВО-КРАСНОГО И БОЯРЫШНИКА ПОЛУМЯГКОГО

**Морозова Т.В., асп. 2 года обучения; Волкова Н.А., студ. 3 курса; Кретова А.А., студ. 3 курса**
Руководители: **Куркин В.А.,** д. фарм. наук, проф.; **Правдивцева О.Е.,** д. фарм. наук, доцент
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
443099, г. Самара, ул. Чапаевская 89, Россия

***E-mail:*** tanyfrost@mail.ru

Проведено сравнительное исследование образцов листьев боярышника кроваво-красного и боярышника полумягкого.

***Ключевые слова:*** *боярышник кроваво-красный, Crataegus sanguinea*, *боярышник полумягкий, Crataegus submollis, флавоноиды.*

Цветки и плоды различных видов боярышника широко применяют в медицинской практике России в качестве кардиотонических средств [1]. Перспективным видом для заготовки сырья, на наш взгляд, является боярышник полумягкий (*Crataegus submollis* Sarg.) сем. Розоцветные – (*Rosaceae*). Боярышник полумягкий успешно культивируется на территории нашей страны, отличается быстрым ростом и высокой урожайностью по сравнению с дикорастущими видами боярышника. Одним из возможных видов сырья являются листья боярышника и цветущие побеги, которые находят применение за рубежом.

### Экспериментальная часть

Как показывают результаты тонкослойной хроматографии, листья обоих изучаемых видов боярышника содержат флавоноиды. Однако в листьях боярышника полумягкого доминирующим компонентом является гиперозид. Максимум кривой поглощения раствора спирто-водного извлечения листьев боярышника полумягкого с раствором алюминия хлорида составляет 412 нм, в то время как для извлечения из листьев боярышника кроваво-красного характерен максимум 392 нм. В листьях обоих видов боярышников провели определение содержания суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид. Исследование проводили, основываясь на методики, разработанной нами ранее [2]. Сырье было собрано в мае 2017 года на территории Ботанического сада Самарского универси-

тета. Содержание флавоноидов в листьях боярышника кроваво-красного составило 1,36%, в то время как в листьях боярышника полумягкого это показатель составил 3,12%.

**Вывод**

Листья боярышника полумягкого являются, на наш взгляд, перспективным лекарственным растительным сырьем.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Государственная фармакопея СССР. Одиннадцатое издание. МЗ СССР. Вып. 2. – М.: Медицина, 1990. – 400 с.

2. Куркина А.В. Флавоноиды фармакопейных растений: монография. – Самара: ООО «Офорт», ГБОУ ВПО СамГМУ Минздравсоцразвития России, 2012. – 290 с.

**SUMMARY**

***STUDY OF EXTRACTS FROM THE HAWTHORN BLOOD-RED AND QUEBEC HAWTHORN LEAVES***

**Morozova T.V., 2nd year postgraduate student;**
**Volkova N.A., 3th year student; Kretova A.A., 3th year student**
**Samara State Medical University;**
**89, ul. Chapaevskaya, Samara, 443099, Russian Federation**

A comparative study of samples from hawthorn blood-red and Quebec hawthorn leaves was conducted.

***Key words**:* hawthorn blood-red*, Crataegus sanguinea Pall., Quebec hawthorn, Crataegus submollis Sarg.,* flavonoids.

**REFERENCES**

1. State Pharmacopoeia of the XI edition, Vol. 2. – Moscow: Medicine, 1989. – 400 p.

2. Kurkina A.V. Flavonoids of pharmacopoeia medicinal plants. – Samara: OOO «Ofort», GBOU VPO SamGMU Minzdravsotsrazvitiya Rossii, 2012. – 290 p.

## ВЛИЯНИЕ СОСТАВА ДИСПЕРСИОННОЙ СРЕДЫ НА КОЛЛОИДНЫЕ СВОЙСТВА ВОДНЫХ РАСТВОРОВ ЯИЧНОГО АЛЬБУМИНА

**Муллаева В.Н., студ. 2 курса**
Руководители: **Дмитриева И.Б.,** доц.; **Бахолдина Л.А.,** ст. преп.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** sweetvalery@mail.ru

Изучено влияние концентрации, pH на электрокинетические и сорбционные свойства альбумина. Определены точка нулевого заряда ($pH_{ТНЗ}$=4,7) и значения ζ-потенциала яичного альбумина в водных растворах. Показано, что водные растворы альбумина стабильны в течение недели.

***Ключевые слова:*** *яичный альбумин, изоэлектрическая точка, электрокинетический потенциал, сорбция.*

Альбумин или овальбумин – это очищенная форма яичного белка в порошке, лишенная сахара в процессе производства. Цельный яичный белок считается эталонным из всех остальных белков из-за его оптимального аминокислотного состава и практически полной усвояемости. Примерно половина (54%) альбуминов яичного белка приходится на овальбумин, который является питательным субстратом и связывает пищеварительные ферменты. Вместе с остальными протеинами белка участвует в переваривании пищи, связывании с клеточными рецепторами, стимуляции иммунной системы или решении всех перечисленных выше задачи [1-3].

Структурно-функциональное состояние протеинов на границах раздела фаз в значительной степени определяет протекание множества жизненно необходимых процессов в клетках. Исследование структурно-функциональных особенностей белков и ферментов в модельных системах представляет большой интерес. Кроме того, исследование механизмов образования и стабилизации искусственных коллоидных систем имеет огромное значение для разработки новых лекарственных форм, а также новых технологий для пищевой и косметической промышленности [1-3].

## Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования использовались водные растворы яичного альбумина с концентрацией 0,1; 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0 г /100 мл раствора. Навеска белка заливалась дистиллированной водой, выдерживалась при комнатной температуре в течение 30-60 минут. Исследования проводились при pH – 3,8; 5,8; 7,0. Плотность растворов определяли с помощью пикнометров, электрокинетический потенциал (ζ) альбумина измеряли при различных значениях pH методом макроэлектрофореза, точку нулевого заряда ($pH_{ТНЗ}$) и адсорбцию $H^+$ и $OH^-$ ионов методом непрерывного потенциометрического титрования [3,4].

В работе проведено изучение кинетики изменения физико-химических параметров коллоидных растворов альбумина, на примере измерения pH (рис. 1). Из рис. 1 видно, что наблюдается незначительное изменение pH во времени, что свидетельствует о стабильности системы в исследуемый отрезок времени.

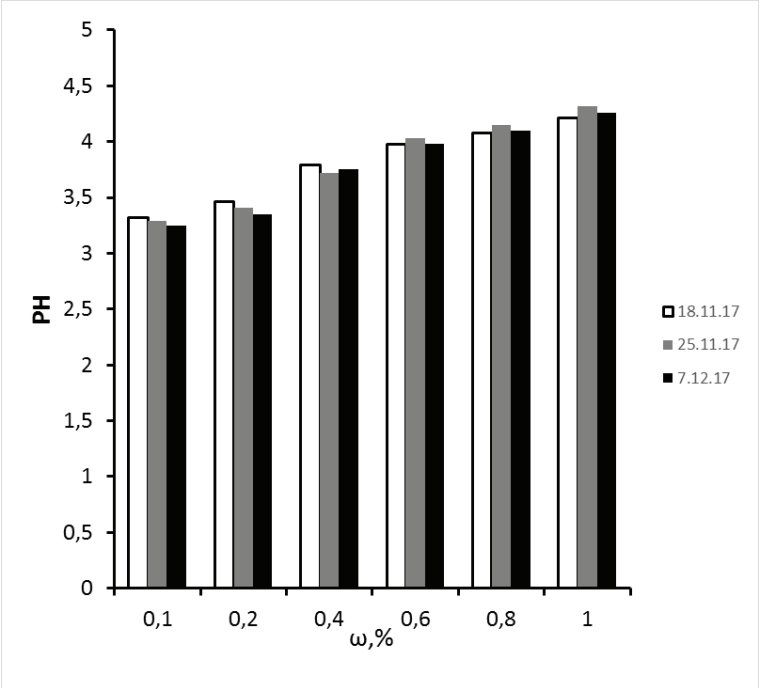



**Рис. 1.** Изменение во времени pH растворов альбумина различной концентрации

Изучение влияния концентрации белка на плотность растворов представляет интерес для физико-химических параметров и в значительной степени определяет реологические и осмотические характеристики коллоидных растворов белка. Из рис. 2. видно, что плотность белковых растворов увеличивается с ростом содержания белка. Изменения плотности растворов очень незначительные и не превышают 3% с ростом концентрации белка.

На рис. 3 приведена зависимость электрокинетического потенциала (ζ-потенциала) яичного альбумина от pH его водных растворов. На поверхности альбумина в водных растворах адсорбируются одновременно ионы $H^+$ и $OH^-$. В общем виде можно записать две поверхностные реакции:

$$SNH_2 + H^+ \xleftrightarrow{K_1} SNH_3^+ (1); SCOOH + OH^- \xleftrightarrow{K_2} SCOO^- + H_2O (2),$$

где **S** – символ поверхности. Нулевому значению электрокинетического потенциала соответствует $pH_{ИЭТ}$ (pH изоэлектрической точки). При значениях pH меньших $pH_{ИЭТ}$, электрокинетический потенциал по-

ложителен вследствие преобладания адсорбции ионов водорода, а при больших значениях – отрицателен из-за преобладания адсорбции ионов гидроксила.

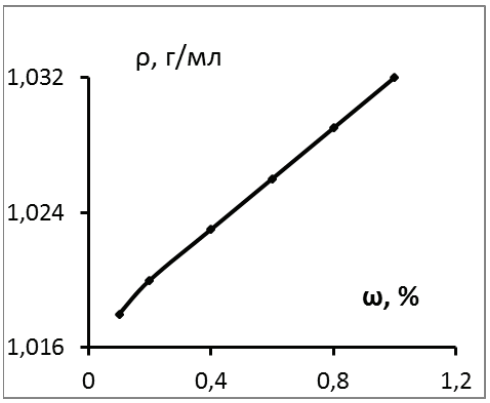



**Рис. 2.** Зависимость плотности растворов от концентрации яичного альбумина в воде

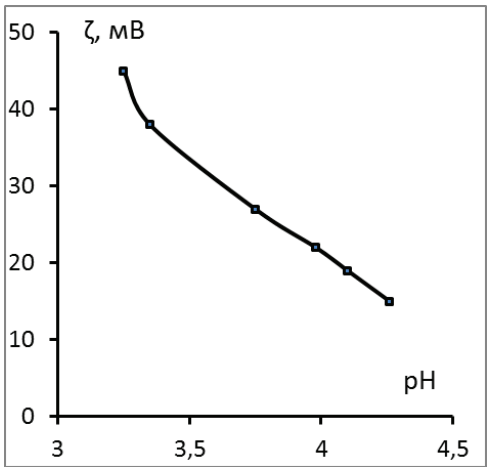



**Рис. 3.** Зависимость ζ-потенциала яичного альбумина от pH его водных растворов

Из кривых потенциометрического титрования рассчитывали значения адсорбции ($\frac{x}{m}\left(H^+ - OH^-\right)$) как функции pH. Запись количества адсорбированных ионов $H^+$, $OH^-$, в виде ($\frac{x}{m}\left(H^+ - OH^-\right)$) показывает, что одновременно идет адсорбция ионов водорода и гидроксид ионов, если ($\frac{x}{m}. > 0$), то преобладает адсорбция $H^+$ и белок заряжен положительно, если ($\frac{x}{m} < 0$) – $OH^-$ и белок заряжен отрицательно.

Влияние на положение точки нулевого заряда могут оказывать процессы, связанные со старением белка. Установлено, что в изученный период времени точка нулевого заряда альбумина постоянна. Следует отметить, что эти значения $pH_{тнз}$ близки к $pH_{ИЭТ}$ альбумина[…].

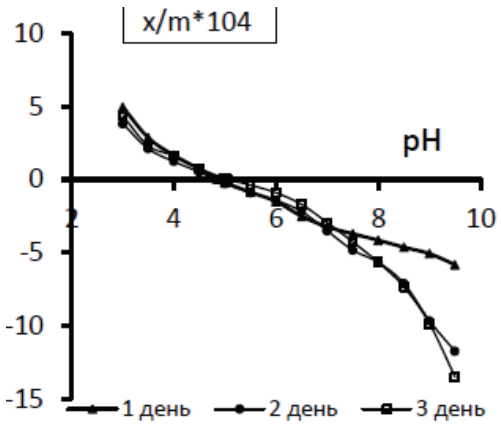



**Рис. 4.** Зависимость адсоорбции $H^+$ и $OH^-$ ионов на альбумине от pH для различного времени адсорбции

## Выводы

Определены точка нулевого заряда и значения ζ-потенциала яичного альбумина в водных растворах. Показано, что водные растворы альбумина стабильны в течение недели.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Измайлова В.Н., Ямпольская Г.П., Сумм Б.Д. Поверхностные явления в белковых системах. – М.: Химия,1988. – 239 с.

2. Чухно А.С., Дмитриева И.Б., Мартынов Д.В. Изоэлектрическая точка белков в водных растворах азолов. Вестник СПбГУ, 2011; 4(2): 124-134.

3. Чухно А.С., Дмитриева И.Б., Колодеева С.С., Мартынов Д.В. Адсорбция ионов $H^+$ и $OH^-$ на коллагене. Вестник СПбГУ, 2011; 4(3): 87-96.

4. Физическая и коллоидная химия. Практикум. / Под ред. *Беляева А.П.* – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2012. – 350 с.

**SUMMARY**

***EFFECT OF THE COMPOSITION OF THE DISPERSION MEDIUM ON THE COLLOID PROPERTIES OF AQUEOUS ALBUMINE SOLUTIONS.***

**Mullaeva V.N, 2nd year student**

**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**

**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The influence of concentration, pH on electrokinetic and sorption properties of albumin was studied. The zero charge point ($pH_{PZC}$ = 4.7) and the ζ potential of egg albumin in aqueous solutions were determined. It is shown that aqueous solutions of albumin are stable during the week.

***Key words:*** egg albumin, isoelectric point, electrokinetic potential, sorption.

**REFERENCES**

1. Izmailova V.N., Yampolskaya G.P., Sum B.D. Surface phenomena in protein systems. – M.: Chemistry, 1988. – 239 p.

2. Chukhno A.S., Dmitrieva I.B., Martynov D.V. The isoelectric point of proteins in aqueous solutions of azoles.Bulletin of St. Petersburg State University,2011; 4 (2): 124-134(in Russ.).

3. Chukhno A.S., Dmitrieva I.B., Kolodeeva S.S., Martynov D.V.. Adsorption of H + and OH- ions on collagen. Herald of St. Petersburg State University, 2011; 4(3): 87-96(in Russ.).

4. Physical and colloid chemistry. Workshop. Ed. Belyaev A.P. – Moscow: GEOTAR-MEDIA, 2012. – 350 p.

## РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДА ВЭЖХ ДЛЯ СТАНДАРТИЗАЦИИ СУБСТАНЦИИ ДЕКУРСИНОЛА

**Нгуен Конг Банг, асп. 3 года обучения**

Руководитель: **Абышев А.З.,** доктор хим. наук, проф.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

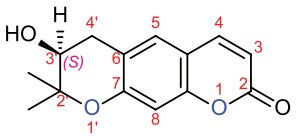
***E-mail:*** nguyencongbang.ru@gmail.com

Представлены результаты разработки метода ВЭЖХ для установления посторонних примесей, подлинности и количественного определения природного пиранокумарина декурсинола. Проведена валидация предложенной методики.

***Ключевые слова****: декурсинол, ВЭЖХ, подлинность, количественное определение, валидация.*

В процессе исследований физико-химических и фармакологических свойств многочисленных природных и синтетических гибридных производных кумарина (2Н-1-бензопиран-2-она или 2Н-хромен-2-она) нами было показано, что данная группа веществ обладают достаточно широким спектром фармакологического действия, в том числе антиаритмической, иммуномодулирующей, противо-вирусной, антигипоксантной и антикоагулянтной активностью [1,2].

Из числа исследуемых гибридных соединений наиболее перспективным для медицинкой практики является декурсинол (2’,2’-диметил-3’-окси-3’,4’-дигидро-5’,6’:6,7-пирано-2Н-1-бензопиран-2-он), формулы 1, обладающий выраженной антикальциевой активностью [3].




$C_{14}H_{14}O_4$, M = 246,26 (**1**)

**Декурсинол**

В связи с тем, что данное соединение рекомендуется нами к клиническим испытаниям, необходимо подготовить соответствующих нормативных документов и образцов субстанции и лекарственных форм декурсинола. Поэтому целью настоящей работы является получение стандартного образца исследуемого соединения, разработки методики ВЭЖХ для определения посторонних примесей, подлинности и количественное содержание декурсинола и изучение комплекса валидационыых характеристик разработанной методики.

## Экспериментальная часть

Определение проводили методом обращенно-фазной ВЭЖХ в режиме изократического элюирования, при этом использовали следующее оборудование: высокоэффективный жидкостный храмоматограф Agilent 1200 Series («AgilentTechnologies», США), снабженный спетрофотометрическим детектором (УФ-детектор модель G1365D). Разделение проводили при следующих условиях: колонка из нержавеющей стали (длина 25,0 см, диаметр 4,6 мм), упакованная октадецилсиликагелем зернением 5 μм типа. Условия для аналитических определений: скорость потока 1 мл/мин; температура термастата колонки 27-32°C; длины волны детектирования – 328 нм; подвижная фаза: ацетонитрил, содержащий 10 % воды и 0,1% муравьиной кислоты – вода, содержащая 10% ацетонитрила и 0,1% муравьиной кислоты (25:75 по объему); объем пробы – 5 мкл, время анализа – 15 мин.

Исследуемый раствор декурсинола готовили по следующей методике: Около 0,025 г (точная навеска) декурсинола помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ацетонитриле, доводят объем раствора до метки и перемешивают. 0,5 мл испытуемого раствора переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора ацетонитриле до метки и перемешивают.

При этой же методике готовили стандартный раствор. Стандартный раствора последовательно 5 раз вводили в хроматограф и регистрировали хроматограммы.

На рис. 1 представлена хроматограмма стандартного образца декурсинола. При этом время удерживания декурсинола около 10,54 ± 0,02 мин.

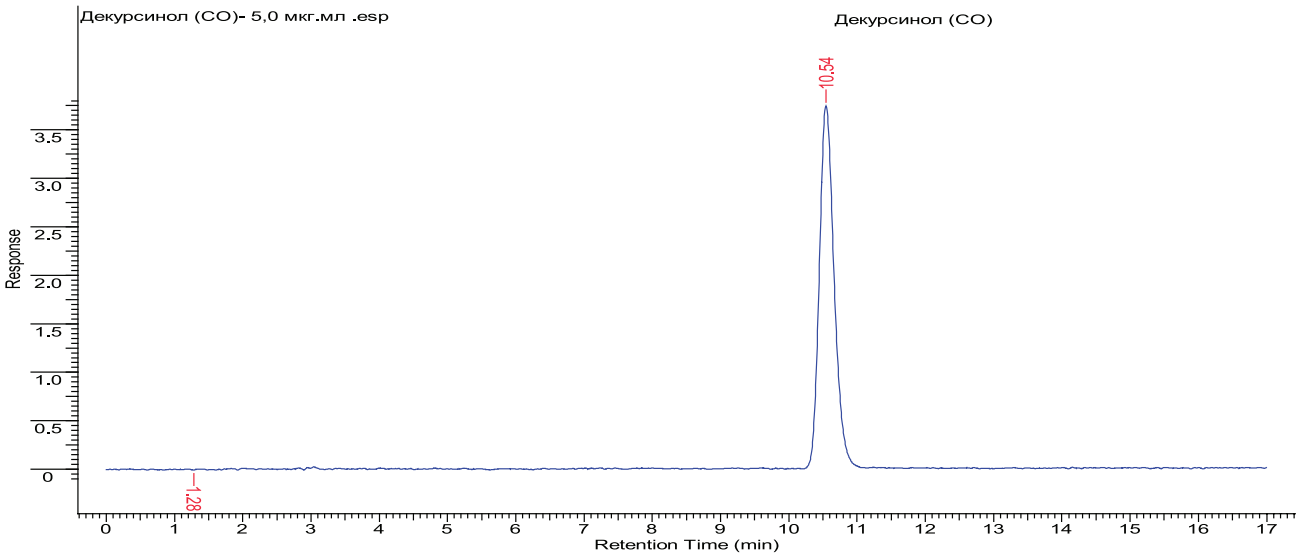



**Рис. 1.** ВЭЖХ-хроматограмма стандартного образца декурсинола

Методом нормализации от суммы всех площадей (без учета пика растворителя) рассчитывают хроматографическую чистоты стандартного образца декурсинола ( не менее 99,5 %) и содержание посторонних примесей. Дописается наличие пика с временем удерживания 10,54; содержание посторонних примесей не должно превышать 0,5% от суммы площадей всех пиков.

Хроматографическая система является пригодной, т.к. достигаются условия пригодности хроматографической системы, предусмотренные проектом ФС, если выполняются следующие условия: относительное стандартное отклонение значений площади пика (RSD) при многократном анализе раствора (n = 5) не превышает 2,0 %; фактор удерживания соединения не менее 2,0; эффективность колонки (N), определенная по пику соединения, не менее 10000 теоретических тарелок; асимметрия (T) пика не превышает 1,5 (таблица 1).

**Таблица 1**

**ОЦЕНКА ПРИГОДНОСТИ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ**

| Соединение | RT, мин | k | T | N | RSD,% |
|---|---|---|---|---|---|
| Декурсинол | 10,54 ± 0,02 | 4,17 ± 0,01 | 1,24 ± 0,01 | 10738 ± 876 | 0,21 |
| Критерии приемлемости | | не менее 2,0 | не более 1,5 | не менее 10000 | не более 2,0 % |

Линейность исследовалась в растворах декурсинола, полученных разбавлением исходного раствора в интервале концентраций 2,5–6,0 мкг/мл, представлена графически в виде зависимости площади пика от концентрации раствора субстанции в элюенте (рис. 2).

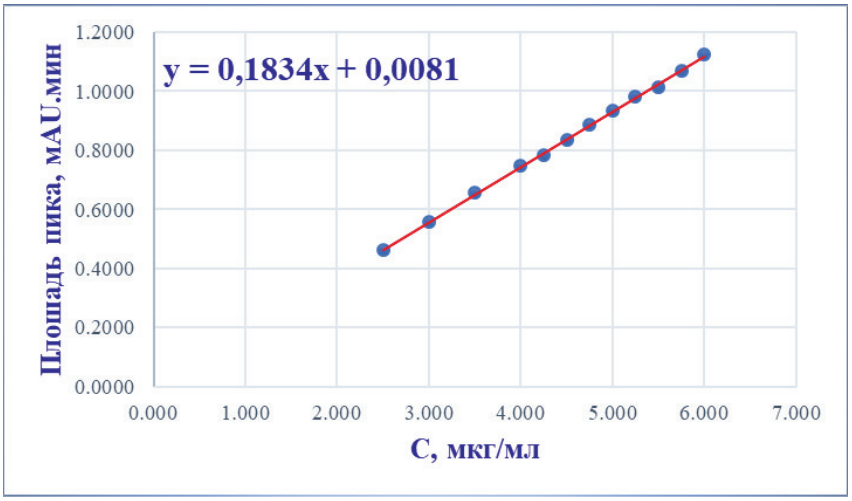



**Рис. 2**. Линейная зависимость площади пика от концентрации модельных растворов декурсинола

Коэффициент корреляции линейного регрессионного графика (r) для декурсинола составляет 0,9999 при $y = 0,1834x + 0,0081$, где y – площадь пика, x – концентрация (мкг/мл), в уравнении регрессии. Диапазон экспериментальных данных, удовлетворяющих линейной модели, в интервале концентраций от 2,5 до 6,0 мкг/мл можно рассматривать как аналитическую область методики.

Оценка правильности подтверждалась результатами анализа модельных растворов, предствленных в таблице 2.

Оценка правильности методики: отклонение среднего результата определения от истинного значения не превышает 1 %, значение RSD (n=12) количественного определения соединения не превышает 2 %, относительная погрешность методики ($\overline{\varepsilon}$) – менее 1 %.

**Таблица 2**

**ОЦЕНКА ПРАВИЛЬНОСТИ МЕТОДИКИ**

| Взято, мкг/мл ($c_1$) | Найдено, мкг/мл ($c_2$) | Абсолютная ошибка, мг/мл ($d=c_2-c_1$) | Относительная ошибка, % ($Y=\|dx100/c_1\|$) | Найдено декурсинола, % | Метрологические характеристики (P=95%, n=12) |
|---|---|---|---|---|---|
| 2.500 | 2.488 | -0.012 | -0.49 | 99.51 | |
| 3.000 | 2.986 | -0.014 | -0.45 | 99.55 | |
| 3.500 | 3.521 | 0.021 | -0.60 | 100.60 | |
| 4.000 | 4.010 | 0.010 | 0.26 | 100.26 | |
| 4.250 | 4.197 | -0.053 | -1.24 | 98.76 | $\overline{X}$ =99,82 % |
| 4.500 | 4.476 | -0.024 | -0.53 | 99.47 | $S$ =0,60 |
| 4.750 | 4.751 | 0.001 | 0.02 | 100.02 | $S_X$ = 0,17 |
| 5.000 | 5.004 | 0.004 | -0.08 | 100.08 | $\Delta\overline{X}$ = 0,38 |
| 5.250 | 5.270 | 0.020 | 0.37 | 100.37 | RSD = 0,60 % |
| 5.500 | 5.443 | -0.057 | -1.04 | 98.96 | $\overline{\varepsilon}$ = 0,38 % |
| 5.750 | 5.733 | -0.017 | -0.29 | 99.71 | |
| 6.000 | 6.035 | 0.035 | -0.59 | 100.59 | |

**Выводы**

1. Разработана ВЭЖХ-методика установления посторонних примесей, подллинности и количественного определения действующего вещества в субстанции декурсинола.

2. Проведена валидация (правильность, сцецифичность, линейность и аналитическая область) методики. Указанные методы могут быть использованы при контроле качества субтанции и лекарственных форм декурсинола в производственном процессе.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Абышев А.З., Агаев Э.М., Абышев Р.А. Природные и синтетические кумарины и флавоноиды. – Баку: Наука и образование, 2014. – 482с.

2. Абышев А.З., Журкович И.К., Ивкин Д.Ю., Нгуен К.Б. Синтез, физико-химический анализ и фармакологическая активность некоторых производных варфарина. Разработка и регис. лек. сред., 2017; 19(2): 192-198.

3. Абышев А.З., Дьячук Г.И., Вишневецкая Т.П., Лапкина Г.Я, Лобанов Н.А., Семенов Е.В. Вещество, обладающее антикальциевым действием // Патент РФ № 1836087, 23.08.1993.

**SUMMARY**

***DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A HPLC METHOD FOR STANDARDIZATION DECURSINOL SUBSTANCE***

**Nguyen Cong Bang, 3 rd year postgraduate student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

In this paper, the results of the development of the HPLC method for the determination of impurities, identity and assay of the natural pyranocoumarin of decursinol have been developed. The proposed method was validated.

***Key words:*** decursinol, HPLC, identity, assay, validation.

**REFERENCES**

1. Abyshev A.Z., Agaev E.M., Abyshev R.A. Natural and synthetic coumarins and flavonoids. Baku, Science and Education. 2014. 482 s.

2. Abyshev A.Z., Zhurkovich I.K., Ivkin D.Yu, Nguyen K.B. Synthesis, physico-chemical analysis and pharmacological activity of some warfarin derivatives. Development and registration of drugs. 2017; 19(2):192-198.

3. Abyshev A.Z. Dyachuk G.I., Vishnevetskaya T.P., Lapkina G.Ya., Lobanov N.A., Semenov E.V. A substance possessing anticalcium action // RU Patent 1836087, 23.08.1993.

## АДАПТАЦИЯ И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ В ТРАВЕ КОТОВНИКА КОШАЧЬЕГО (*NEPETA CATARIA* L.)

**Нгуен Тхи Хай Иен, асп. 3 года обучения**

Руководитель: **Тернинко И.И.**, докт. фарм. наук, доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail:*** nguyenhaiyen20190@gmail.com

Дана валидационная оценка методики спектрофотометрического определения суммы флавоноидов в траве котовника кошачьего. Валидацию адаптированной фармакопейной методики проводили по следующим характеристикам: специфичность, прецизионность, линейность и правильность. В результате установлено, что все исследуемые валидационные параметры находятся в пределах критериев приемлемости. Это позволит включить ее в проект фармакопейной статьи на котовника кошачьего траву.

***Ключевые слова:*** *валидация, котовник кошачий, флавоноиды, специфичность, прецизионность, линейность и правильность.*

*Nepeta cataria* L. (котовник кошачий) – травянистое многолетнее растение из семейства Яснотковых (*Lamiaceae*). Трава котовника кошачьего включена в национальную часть фармакопеи Франции, фармакопею Китая и гомеопатическую фармакопею США [5, 7]. Исследования китайских ученых [4] показали, что экстракт *Nepeta cataria* L. оказывает противоопухолевое действие. Значительные сырьевые запасы, опыт применения в народной медицине [2] и новые направления в биологической активности создают перспективы для системного фитохимического изучения котовника с разработкой нормативной документации на сырье.

Литературные данные и наши предварительные исследования химического состава [3, 6] свидетельствуют о наличии в траве котовника ряда фенольных соединений, в том числе флавоноидов (в частности, лютеолина).

**Целью работы** была адаптация фармакопейной методики количественного определения суммы флавоноидов (СФл) спектрофотометрическим методом в пересчете на лютеолин для травы котовника и определение ее валидационных характеристик.

### Экспериментальная часть

Материалы и методы. В качестве объекта исследования была использована трава котовника кошачьего, заготовленная в питомнике лекарственных растений СПХФА (Ленинградская область, Всеволожский район, пос. Лемболово) в октябре 2017 г.

Для количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин адаптировали классическую спектрофотометрическую методику, которая использована в ГФ РФ XIII для стандартизации березы почек, душицы обыкновенной травы и др. [1]. Валидацию методики выполняли в соответствии с рекомендациями ГФ РФ XIII ОФС.1.1.0012.15 [1]. Экспериментальные данные статистически обрабатывали с помощью программы «Microsoft Excel 2010».

*Методика количественного определения*

Около 1,0 г (точная навеска) измельченного сырья помещали в круглодонную колбу вместимостью 250 мл, заливали 60 мл спирта 70%, нагревали на водяной бане с обратным холодильником в течение 45 мин. Затем

извлечение охлаждали, фильтровали в мерную колбу вместимостью 100 мл, отбрасывая первые 5 мл фильтрата. Экстракцию повторяли 45 мл спирта 70% в течение 15 мин. Фильтраты объединяли и доводили до метки спиртом 70% и тщательно перемешивали (раствор А испытуемого раствора). 15,0 мл раствора А испытуемого раствора помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл доводили объем раствора спиртом этиловым 70 % до метки и перемешивали (раствор Б испытуемого раствора).

5,0 мл раствора Б испытуемого раствора помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 10 мл спирта 96 %, 0,5 мл уксусной кислоты раствора 30 %, 1,5 мл алюминия хлорида раствора 10 %, доводили объем раствора спиртом 70 % до метки и тщательно перемешивали (раствор В испытуемого раствора). Оптическую плотность раствора В испытуемого раствора измеряли через 30 мин на спектрофотометре СФ-2000 (ООО «ОКБ СПЕКТР», Россия) при длине волны 395нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали раствор, состоящий из 5,0 мл раствора Б испытуемого раствора, 10 мл спирта 96 %, 0,5 мл уксусной кислоты раствора 30 %, дововеденный спиртом 70 % до метки в мерной колбе вместимостью 25 мл.

Параллельно измеряли оптическую плотность раствора ГСО лютеолина. В качестве раствора сравнения использовали раствор, состоящий из 1,0 мл раствора А ГСО лютеолина (раствор А – 0,03 г лютеолина, дововеденный спиртом 70 % до метки в мерной колбе вместимостью 50 мл), 10 мл спирта 96 %, 0,5 мл уксусной кислоты раствора 30 %, дововеденный спиртом 70 % до метки в мерной колбе вместимостью 25 мл.

Содержание СФл в пересчете на лютеолин в абсолютно сухом сырье в процентах ($X$) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{A \cdot 100 \cdot 25 \cdot 25 \cdot a_0 \cdot 1 \cdot P \cdot 100}{A_0 \cdot a \cdot 15 \cdot 5 \cdot 50 \cdot 25 \cdot 100 \cdot (100 - W)} \cdot 100 = \frac{A \cdot a_0 \cdot P \cdot 2}{A_0 \cdot a \cdot 3 \cdot (100 - W)} \cdot 100$$

где $A$ – оптическая плотность раствора В испытуемого раствора; $A_0$ – оптическая плотность раствора ГСО лютеолина; $a$ – навеска сырья, г; $a_0$ – навеска СО лютеолина, г; $P$ – содержание основного вещества в СО лютеолина, %; $W$ – влажность сырья, %.

Результаты и их обсуждение. Валидацию разработанной методики проводили по следующим характеристикам: специфичность, прецизионность, линейность и правильность.

Специфичность. Совпадение максимумов УФ-спектров поглощения раствора ГСО лютеолина и извлечения из травы котовника кошачьего при 395± 2,0 нм, а также отсутствие максимумов при данной длине волны в спектре поглощения растворителя (спирт 70%) и раствора сравнения (вытяжка без алюминия хлорида раствора 10 %) свидетельствуют о достаточной специфичности методики.

*Прецизионность* (повторяемость и внутрилабораторная прецизионность).

При изучении повторяемости выполняли 9 определений, охватывающих диапазон применения методики (3 определения для 3 концентраций 80%, 100% и 120% от номинального содержания лютеолина в извлечении). Оценка внутрилабораторной прецизионности выполнялась в разные дни на разном оборудовании. Результаты, полученные при статистической обработке, достоверны при P=95%, вычисленные значения RSD в диапазоне 0,37-1,64% и относительного доверительного интервала среднего значения в диапазоне 0,48-2,43% не превышают критериев приемлемости – 5%, что свидетельствует о прецизионности методики (таблице 1).

**Таблица 1**

**РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ПРЕЦИЗИОННОСТИ МЕТОДИКИ**

| День 1 | | | | | | День 2 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | | 2 | | 3 | | 1 | | 2 | | 3 | |
| D | X,% | D | X,% | D | X,% | D | X,% | D | X,% | D | X,% |
| 0.503 | 0.750 | 0.619 | 0.923 | 0.707 | 1.055 | 0.488 | 0.728 | 0.587 | 0.876 | 0.782 | 1.166 |
| 0.493 | 0.735 | 0.621 | 0.925 | 0.706 | 1.053 | 0.488 | 0.728 | 0.586 | 0.873 | 0.779 | 1.161 |
| 0.509 | 0.759 | 0.627 | 0.935 | 0.700 | 1.044 | 0.485 | 0.723 | 0.580 | 0.865 | 0.776 | 1.157 |

| Метрологические характеристики | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $\overline{X}$ | S | $S\overline{x}$ | $S\overline{x}$,% | P,% | t (P,f) | $\Delta\overline{x}$ | $\overline{\varepsilon}$,% |
| День 1 | 0.748 | 0.0122 | 0.0071 | 1.64 | 95 | 2.57 | 0.018 | 2.43 |
| | 0.928 | 0.0062 | 0.0036 | 0.67 | 95 | 2.57 | 0.009 | 1.00 |
| | 1.050 | 0.0057 | 0.0033 | 0.54 | 95 | 2.57 | 0.008 | 0.80 |
| День 2 | 0.726 | 0.0027 | 0.0014 | 0.38 | 95 | 2.57 | 0.004 | 0.48 |
| | 0.871 | 0.0058 | 0.0029 | 0.67 | 95 | 2.57 | 0.008 | 0.86 |
| | 1.161 | 0.0043 | 0.0022 | 0.37 | 95 | 2.57 | 0.006 | 0.48 |

*Линейность*. Для оценки линейности проводили анализ 5 уровней концентраций в диапазоне 80 до 120 % (от количества лютеолина в вытяжке из травы котовника, принятого за 100%). График зависимости оптической плотности от содержания СФл в вытяжке имеет линейный характер (рис. 1) в области СФл 0,0048-0,0138 и описывается уравнением y = 65.861x + 9E-16; коэффициент корреляции r =1 (>0,995), следовательно, данную методику можно использовать для анализа флавоноидов травы котовника в пересчете на лютеолин в указанном диапазоне концентраций.

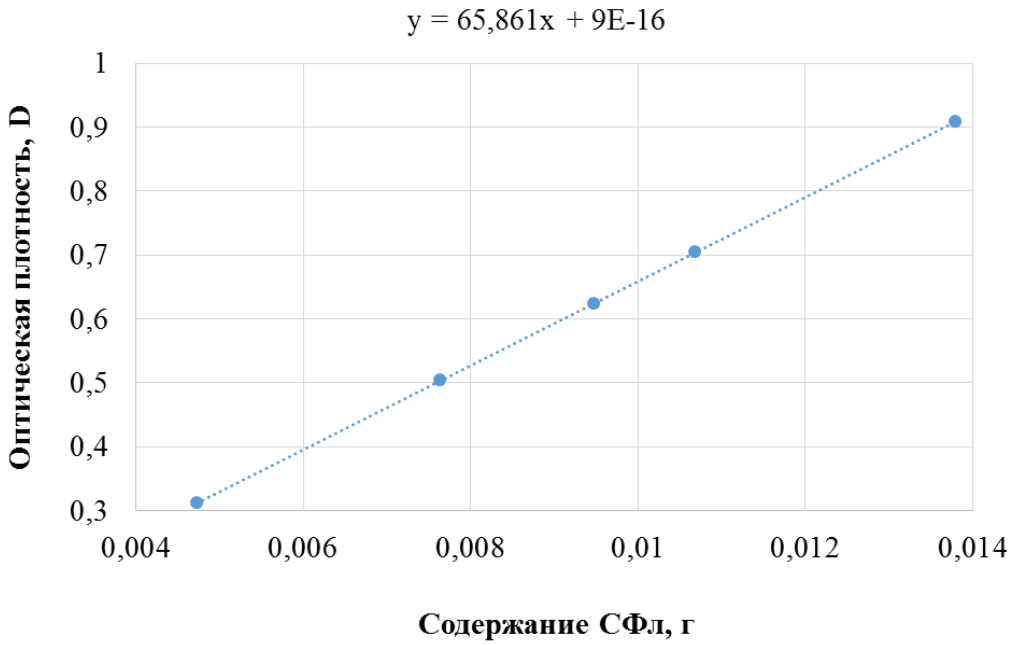



**Рис. 1.** График линейной зависимости оптической плотности от содержания СФл в траве котовника кошачьего

*Правильность* методики устанавливали методом добавок на идентичных образцах с добавлением известного количества ГСО лютеолина к исследуемому извлечению. Испытания 3-х образцов (с индивидуальной пробоподготовкой) проводили трижды.

**Таблица 2**

**РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ПРАВИЛЬНОСТИ МЕТОДИКИ**

| **Образцы** | **1** | **1** | **1** | **2** | **2** | **2** | **3** | **3** | **3** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Оптическая плотность, D | 0.557 | 0.561 | 0.558 | 0.555 | 0.557 | 0.557 | 0.561 | 0.558 | 0.557 |
| Содержание СФл, г | 0.009 | 0.009 | 0.009 | 0.008 | 0.009 | 0.009 | 0.009 | 0.009 | 0.009 |

| **Образцы** | **1** | **1** | **1** | **2** | **2** | **2** | **3** | **3** | **3** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Добавлено ГСО лютеолин, г | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.004 | 0.004 | 0.004 | 0.005 | 0.005 | 0.005 |
| Содержание СФл (ожидаемое), г | 0.012 | 0.012 | 0.012 | 0.012 | 0.013 | 0.013 | 0.014 | 0.014 | 0.014 |
| Оптическая плотность, Dj | 0.774 | 0.778 | 0.782 | 0.824 | 0.815 | 0.829 | 0.866 | 0.883 | 0.896 |
| Содержание СФл (полученное), г | 0.012 | 0.012 | 0.012 | 0.013 | 0.012 | 0.013 | 0.013 | 0.013 | 0.014 |
| Отношение, % | 102.5 | 102.5 | 103.5 | 100.7 | 99.3 | 101.1 | 97.3 | 99.5 | 101.0 |

| **Метрологические характеристики** | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $\overline{X}$ | S | $S\overline{x}$ | $S\overline{x}$,% | P,% | t (P,f) | $\Delta\overline{x}$ | $\overline{\varepsilon}$,% |
| 100.8 | 1.9169 | 0.6390 | 0.019 | 95 | 2.31 | 1.5 | 1.46 |

Средняя величина процента восстановления полученного содержания СФл при использовании растворов заданных концентраций, (скорректированный на 100%) должна находиться в пределах 100±5%. В разработанной методике процент восстановления находится в пределах от 99,3% до 103,5% (табл. 2). Результаты достоверны при P= 95%, вычисленные значения RSD = 0,019 (< 2 %) (таблица 2).

**Выводы**

1. Адаптированна фармакопейная методика определения суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин для травы котовника кошачьего методом спектрофотометрии, а также проведена ее валидация по показателям специфичности, прецизионности (повторяемости и внутрилабораторной прецизионности), линейности и правильности.

2. На основании полученных данных установлено, что предлагаемая методика прямого спектрофотометрического определения является специфичной, правильной и прецизионной и может быть использована для стандартизации сырья «Котовника кошачьего трава».

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издание, 2016. Т.1. – 1470 с.; Т.3 – 1294 с. Режим доступа: http://femb.ru/feml.

2. Нгуен Т.Х.И. К вопросу о перспективности изучения *Nepeta cataria* L. Медицинская наука: достижения и перспективы: Материалы научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абу Али ибн Сино с международным участием. – Душанбе: ТГМУ, 2016. – С. 351-352.

3. Тернинко И.И., Нгуен Т.Х.И. Индентификация фенольных соединений травы котовника кошачьего (Nepeta cataria L.). Разработка и регистрация ЛС, 2017; 1: 120-124.

4. Fan J. [et al.] Mechanism of modulation through PI3K-AKT pathway about Nepeta cataria L.'s extract in non-small cell lung cancer. Oncotarget., 2017; 8 (19): 31395.

5. French pharmacopoeia 10th edition reviewed. 2000 – Nepeta cataria L. Catnip, leave, fruit – Режим доступа- URL: http://www.phytomania.com/2pharmacopoeia.htm (Дата обращения 01.07.2017)

6. Naguib A.M.M. [et al.] Phytochemical screening of Nepeta cataria extracts and their in vitro inhibitory effects on free radicals and carbohydrate-metabolising enzymes. Natural product research., 2011; 26(23): 2196-2198.

7. The homœopathic pharmacopoeia of the United States Revision Service 2004- p. 1504. – Режим доступа- URL: https://docslide.com.br/documents/hpus-complete-book.html (Дата обращения 26.01.2018)

**SUMMARY**

***ADAPTATION AND VALIDATION OF METHODS TO QUANTIFY THE AMOUNT OF FLAVONOIDS IN THE GRASS OF NEPETA CATARIA L.***

**Nguyen Thi Hai Yen, 3th year postgraduate student;**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg 197376, Russian Federation**

In article results validation techniques of quantitative definition flavonoids in herbs *Nepeta cataria* L. are presented. Validation procedures performed in terms of specificity, precision, linearity, and accuracy of methods. Statistical calculations proved the validation parameters to be within the boundaries of acceptance criteria. This will enable it to project pharmacopoeia article and control the quality of *Nepeta cataria* L.

***Key words:*** validation*, Nepeta cataria L.,* flavonoids, specificity, precision, linearity, accuracy of methods.

**REFERENCES**

1. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation, 13th ed. – Moscow: Russian Ministry of Health, 2016. 1: 223. URL: (http://femb.ru/feml)

2. Nguyen Thi Hai Yen. The question of the prospects of the study of *Nepeta cataria* L. Medical science: Achievements and prospects: Materials of scientific-practical conference of young scientists and students of TSMU. – Dushanbe: TSMU, 2016. – P. 351-352.

3. Terninko I.I., Nguyen thi Hai Yen, Identification of phenolic compounds of the herb Catnip (Nepeta cataria L.). Development and registration of drugs, 2017; 1: 120-124.

4. Fan J. et al. Mechanism of modulation through PI3K-AKT pathway about Nepeta cataria L.'s extract in non-small cell lung cancer. Oncotarget., 2017; 8(19): 31395.

5. French pharmacopoeia 10th edition reviewed. 2000 – Nepeta cataria L. Catnip, leave, fruit – URL: http://www.phytomania.com/2pharmacopoeia.htm (Дата обращения 01.07.2017)

6. Phytochemical screening of Nepeta cataria extracts and their in vitro inhibitory effects on free radicals and carbohydrate-metabolising enzymes / A.M.M. Naguib [et al.] // Natural product research. 2011; 26(23): 2196-2198.

7. The homœopathic pharmacopoeia of the United States Revision Service 2004 – p. 1504. – URL: https://docslide.com.br/documents/hpus-complete-book.html (Дата обращения 26.01.2018)

## ОЦЕНКА КАЧЕСТВА СУППОЗИТОРИЕВ С СУБСТАНЦИЯМИ ПЕПТИДНОЙ ПРИРОДЫ

**Нетеса О.А., маг. 1 года обучения**
Руководитель: **Смехова И.Е.**, д. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** oksana.netesa@pharminnotech.com

В статье приведены результаты оценки некоторых показателей качества ректальных суппозиториев на дифильной основе, содержащих в качестве активных ингредиентов субстанции пептидной природы, показано их соответствие указанным показателям.

***Ключевые слова:*** *суппозитории, показатели качества, пептиды.*

В настоящее время ведется активная разработка и внедрение в производство препаратов, содержащих в своем составе субстанции пептидной природы.

Пептиды обладают более высокой эффективностью по сравнению с химическими препаратами, быстро выводятся из организма и имеют значительно меньшее количество побочных эффектов, чем у непептидных лекарственных средств [3]. Несмотря на некоторые недостатки (высокую стоимость, большой

размер молекул, их высокую гидрофильность) пептидные препараты успешно применяются для лечения различных заболеваний. Они оказывают выраженное геропротекторное и противоопухолевое действие, а также способствуют устойчивости организма к стрессорным воздействиям [2].

Комплекс показателей, характеризующих качество суппозиториев, в том числе содержащих пептидные субстанции, описан в ГФ XIII в общей фармакопейной статье (ОФС) на суппозитории.

Целью данной работы явилась оценка показателей качества суппозиториев, содержащих две субстанции пептидной природы, как лекарственной формы.

**Экспериментальная часть**

Объектами исследования служили ректальные суппозитории на дифильной основе из смеси витепсолов W35 и H15, содержащие две субстанции пептидной природы.

На первом этапе с целью обоснования выбора основы для получения суппозиториев проводили анализ разработанных препаратов по следующим показателям: описание, размер частиц, температура плавления, время полной деформации [1].

Все объекты представляли собой суппозитории торпедовидной формы, светло-коричневого цвета. Поверхность – гладкая, однородная, на продольном разрезе в отдельных образцах наблюдалось небольшое воронкообразное углубление, в некоторых случаях – воздушный стержень, что является допустимым. По внешнему виду все суппозитории отвечали требованиям ГФ XIII.

В связи с тем, что субстанции вводили в суппозиторную основу по типу суспензии, необходимо было определить размер частиц дисперсной фазы. Определение проводили в соответствии с ОФС «Оптическая микроскопия». Суппозиторий расплавляли на водяной бане, небольшое количество наносили на предметное стекло и для предотвращения застывания аккуратно смешивали с каплей растительного масла. Размер частиц определяли при увеличении окуляра 7х и объектива 40х. Во всех исследованных образцах размер частиц не превышал 100 мкм, что соответствовало требованиям ГФ XIII [1].

Температуру плавления суппозиториев определяли на приборе «Тестер определения точки плавления суппозиториев Erweka SSP» (Германия). Было установлено, что суппозитории плавились в пределах температур 35,9-36,7°С, что соответствует требованиям ГФ (не более 37°С).

Время полной деформации исследуемых суппозиториев, определенное на «Тестере определения времени деформации суппозиториев ERWEKA PM 30» (Германия) составило 6±1 мин, что не превышало допустимого фармакопеей (15 мин).

Среднюю массу устанавливали путем взвешивания 10 суппозиториев. Она составила 1,5 г, отклонение от средней массы, согласно требованиям ГФ XIII, не превышало ± 5%.

На следующем этапе необходимо разработать методики определения подлинности и количественного содержания субстанций в суппозиториях. Для этого в настоящее время проводятся испытания по полноте извлечения субстанций из суппозиториев.

**Вывод**

Проведенная оценка качества ректальных суппозиториев на дифильной основе, содержащих в качестве активных ингредиентов субстанции пептидной природы, по показателям описание, размер частиц, температура плавления, время полной деформации показала их соответствие требованиям ГФ XIII.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Государственная Фармакопея Российской Федерации. – XIII изд. – М., 2015. Режим доступа: http://www.femb.ru/feml

2. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные биорегуляторы – новый класс геропротекторов. Сообщение. Результаты экспериментальных исследований. Успехи геронтологии, 2012; 4: 696-708.

3. Шпаков А.О., Шпакова Е.А. Применение пептидной стратегии для создания новых лекарственных препаратов. Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, 2013; 12: 696-708.

**SUMMARY**

***QUALITY ASSESSMENT OF SUPPOSITORIES WITH PEPTIDE NATURE SUBSTANCES***

**Netesa O.A., 1st year master student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The article presents the results of an estimation of some quality indicators of rectal suppositories on a diphylic basis containing substances of peptide nature as active ingredients; it has shown its conformity to the specified parameters.

***Key words:*** suppositories, peptides, quality indicators.

**REFERENCES**

1. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. – XIII ed. – M., 2015. Access mode: http://www.femb.ru/feml
2. Havinson V.Kh., Kuznik B.I., Ryzhak G.A. Peptide bioregulators are a new class of geroprotectors. Message. Results of experimental research. The successes of gerontology, 2012; 4: 696-708.
3. Shpakov A.O., Shpakova E.A. The use of peptide strategy for the creation of new drugs. Bulletin of the Federal Center for Heart, Blood and Endocrinology. V.A. Almazov, 2013; 12: 696-708 (in Russ.).

## РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА ТАБЛЕТОК «МАЛАБЕН» МЕТОДОМ ВЭЖХ

**Новожихорева В.О., студ. 4 круса ФПТЛ**
Руководители: **Алексеева Г.М.,** к.х.н, доцент; **Теслев А.А.**, к.фарм.н.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул.проф.Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail**:* vitaliia.nov@gmail.com

Разработана методика количественного определения динатрия 4,4`-[(1,3-диоксопропан-1,3-диил)-диамино] дибензоата в таблетках «Малабен» методом ВЭЖХ.

***Ключевые слова:*** *высокоэффективная жидкостная хроматография, количественный анализ, действующее вещество.*

В настоящее время к контролю качества лекарственных препаратов предъявляются высокие требования, что подразумевает применение эффективных современных методов анализа, включенных в Государственную Фармакопею [1] . Одним из таких методов является метод высокоэффективной жидкостной хроматографии, позволяющий определять как содержание действующего вещества, так и примесей [2].

Целью исследования является разработка методики количественного определения действующего вещества в таблетках «Малабен» на основе вновь синтезированной субстанции.

### Экспериментальная часть

Разработку методики количественного определения выполняли на жидкостном хроматографе Милихром А-02 фирмы «Эконова», снабженным УФ-спектрофотометрическим детектором. Разделение осуществляли на колонке ProntoSIL 120-5-C18 AQ 75 мм × 2 мм × 5 мкм, объем введения пробы – 2 мкл, скорость потока подвижной фазы (ПФ) – 100 мкл/мин, температура термостата – 40°С.

Разработка методики включала в себя следующие этапы: выбор длины волны для детектирования, подбор состава подвижной фазы, проверка линейности методики количественного определения. Длина волны была подобрана в ходе изучения УФ-спектров вновь синтезированной субстанции и составила 270 нм.

В качестве элюента было предложено использовать смесь метанола с водой, учитывая, что анализируемое соединение является полярным соединением, необходимо использовать подвижную фазу с низкими значениями pH (около 2,5). Для создания требуемого значения pH была выбрана о-фосфорная кислота в концентрации 0,02%. С целью достижения оптимальных хроматографических параметров были опробо-

ваны различные соотношения компонентов подвижной фазы и различные градиентные режимы, результаты выбора которых приведены в таблице 1.

**Таблица 1**

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТАНИЙ РАЗЛИЧНЫХ ГРАДИЕНТОВ**

| Линейный градиент (%Б) | Tr, время удерживания | N, эффективность колонки(>5000 т.т) | A, асимметрия (0.8-1.5) |
|---|---|---|---|
| 75 → 25 | 2.07 | 3158 | 1.57 |
| 25 → 75 | 9.28 | 55194 | 1.10 |
| 35 → 75 | 8.24 | 22426 | 1.03 |
| 40 → 70 | 6.65 | 12790 | 1.03 |

Как видно из таблицы, оптимальные хроматографические параметры (время анализа, эффективность и асимметрия) достигаются при использовании линейного градиента от 40 до 70 % метанола. Типичная хроматограмма, полученная при выбранном составе ПФ, приведена на рисунке 1.

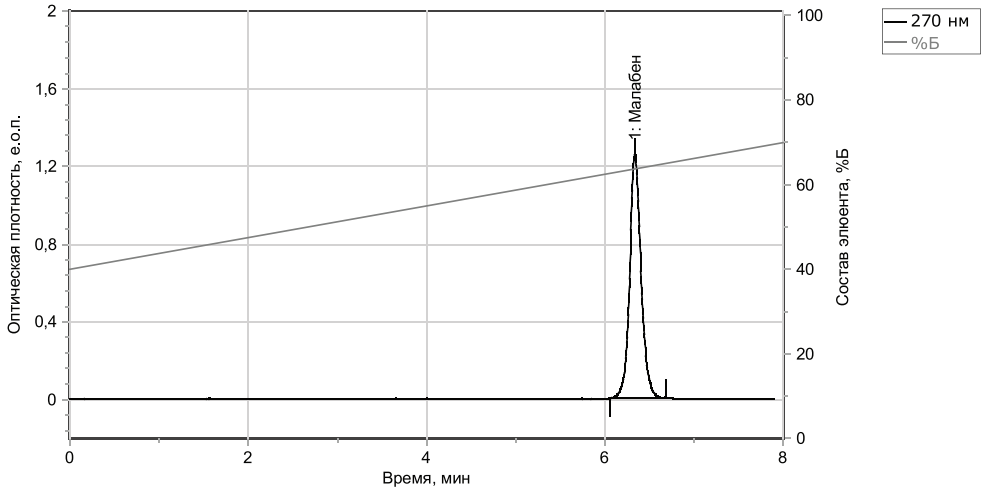



**Рис. 1.** Хроматограмма испытуемого раствора таблеток «Малабен»

Далее, для установления линейной зависимости отклика детектора от концентрации рабочего стандартного образца (РСО) малабена в растворе готовили 5 градуировочных растворов в диапазоне концентраций от 0,05 до 0,25 мг/мл, регистрируя не менее 3 хроматограмм каждого раствора. Результаты проверки линейности методики приведены на рисунке 2.

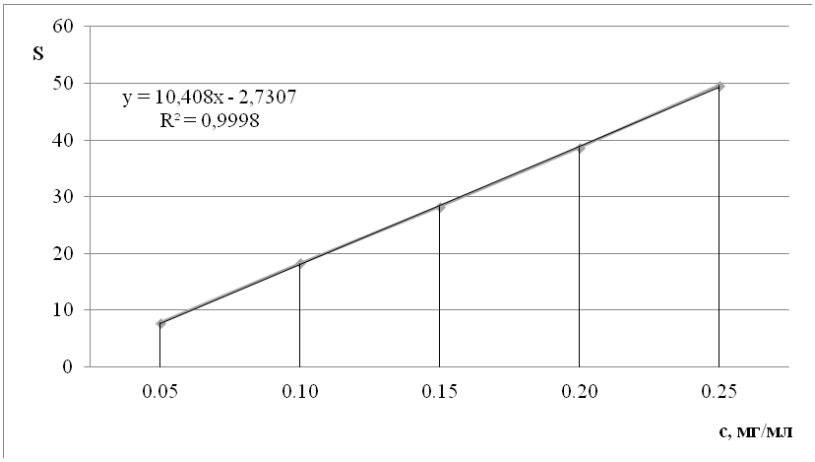



**Рис. 2.** Градуировочная зависимость площади пика от концентрации РСО

Приведённая линейная зависимость аппроксимируется уравнением y = 10.272x – 2.4582. и характеризуется высоким значением коэффициента корреляции r = 0,9998.

Методика количественного определения активной фармацевтической субстанции в таблетках «Малабен».

*Раствор фосфорной кислоты.* К 1000 мл воды добавляют 0,2 мл фосфорной кислоты концентрированной, перемешивают, дегазируют, фильтруют.

*Растворитель – смесь метанола с водой.* Смешивают метанол и воду в соотношении 1: 1.

*Испытуемый раствор.* 0,125 г (точная навеска) порошка растёртых таблеток (растирают 20 таблеток) помещают в мерную колбу вместимостью 25,0 мл, прибавляют 20 мл воды, энергично взбалтывают в течение 5 минут, доводят объём раствора до метки метанолом, перемешивают, фильтруют через мембрану с диаметром пор 45 мкм. 1 мл полученного раствор помещают в мерную колбу на 10 мл, раствор доводят до метки растворителем, перемешивают, дегазируют.

*Раствор сравнения*. Навеску 0,025 г (точная навеска) РСО субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25,0 мл, растворяют в 15 мл воды, раствор доводят до метки метанолом, перемешивают. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу на 10,0 мл, доводят до метки растворителем, перемешивают, фильтруют.

*Хроматографические условия*

| | |
|---|---|
| Колонка | ProntoSIL 120-5-C18 AQ 75 мм × 2 мм × 5 мкм |
| Подвижная фаза | Раствор фосфорной кислоты (pH=2,8) – метанол<br>Линейный градиент от 40 до 70 %Б.<br>Время записи хроматограммы 8 минут. |
| Скорость потока | 0,1 мл/мин |
| Температура колонки | 40 °С |
| Длина волны детектора | 270 нм |
| Объём пробы | 2 мкл |

Хроматографируют растворитель (получая 1 хроматограмму), раствор сравнения (получая не менее 5 хроматограмм). Хроматографируют испытуемый раствор, получая не менее 3 хроматограмм.

Содержание $C_{17}H_{12}N_2O_6Na_2$ (4,4'-(пропандиамидо) дибензоат натрия) в таблетке в миллиграммах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S \times a_0 \times P \times \overline{W}}{S_0 \times a \times 100}$$

где S – площадь пика на хроматограмме испытуемого раствора;

$a_0$ – навеска РСО, мг;

P – содержание основного вещества в стандартном образце, %;

$\overline{W}$ – средняя масса таблетки, мг;

$S_0$ – площадь пика на хроматограмме раствора сравнения;

a – навеска порошка растёртых таблеток, мг.

Содержание $C_{17}H_{12}N_2O_6Na_2$ должно быть от 55,5 до 64,5 мг, считая на среднюю массу таблетки.

**Вывод**

Таким образом, в ходе эксперимента была разработана методика количественного определения действующего вещества динатрия 4,4`-[(1,3-диоксопропан-1,3-диил)-диамино] дибензоата в вновь синтезированной субстанции таблетках «Малабен» методом ВЭЖХ.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII издание. Том 1. – М.: «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2015. – 1470 с.

2. Стыскин Е.Л., Ициксон Л.Б., Брауде Е.В. – Практическая высокоэффективная жидкостная хроматография. – М, 1986. – 284 с.

**SUMMARY**

***DEVELOPMENT OF THE QUANTITATIVE ANALYSIS OF DRUGS «MALABEN» BY HPLC***

**Novozhikhoreva V., 4th year postgraduate student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof.Popova Str, Saint Petersburg 197376, Russian Federation**

The method of quantitative analysis of disodium 4,4`-[(1,3-dioxopropane-1,3-diyl)diimino]dibenzoate in Malaben by high performance liquid chromatography is presented.

***Key words***: high-perfomance liquid chromatography, active substance, quantitative analysis.

**REFERENCES**

1. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIII edition. Part 1. – M.: "Scientific Center for Expertise of Medical Products", 2015. – p. 1470.

2. Styskin E.L., Itsikson L.B., Braude E.V. – Practical high-performance liquid chromatography. – M, 1986. – p. 284. (in Russ.)

## ИЗУЧЕНИЕ МИНЕРАЛЬНОГО СОСТАВА ВОДЫ ЛЕЧЕБНЫХ ТЕРМАЛЬНЫХ ИСТОЧНИКОВ

**Петроченко А.А., студ. 2 курса**
Руководители: **Алексеева Г.М.,** к.х.н., доцент;
**Кириллова Е.Н.,** к.х.н., доцент; **Генералова Ю.Э.**
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** alena2014petrochenko@gmail.com

Разработана методика классического качественного анализа определения катионов и анионов в воде из лечебного термального источника. При помощи физико-химического метода анализа подтверждено наличие определенных ионов, а также рассчитаны их концентрации. Сравнение результатов качественного анализа и инструментального метода анализа.

***Ключевые слова:*** *термальная вода, бальнеология, классический качественный анализ, катионы, анионы, атомно-эмиссионная спектрометрия.*

Бальнеология стала популярной наукой в конце XX века и заняла в естественном лечении многих заболеваний без применения медицинских препаратов своё достойное место. Природные термальные источники содержат широкий спектр различных микроэлементов и в зависимости от их состава и содержания оказывают различный бальнеотерапевтический эффект. Термальные воды находят также широкое применение в косметологии для защиты кожи от вредного воздействия окружающей среды.

Целью нашей работы являлось разработка методик анализа определения качественного и количественного состава воды лечебных термальных источников с применением как классических химических методов анализа, так и современного физико-химического метода анализа атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-АЭС). Представляло интерес показать возможность использования классических химических методов качественного анализа после проведения соответствующей пробоподготовки для подтверждения минерального состава воды лечебных термальных источников.

## Экспериментальная часть

Объектом нашего исследования являлась термальная вода из самого большого термального озера Европы Хевиз, расположенного на западе Венгрии. Озеро Хевиз – одно из популярнейших мест для санаторно-курортного лечения. Состав термальной воды озера Хевиз характеризуется наличием катионов калия, натрия, аммония, кальция, магния, железа, анионов хлорида, бромида, иодида фторида, сульфата, гидрокарбоната, сульфида, метаборной кислоты, метакремниевой кислоты [1].

При разработке методики качественного анализа для подтверждения ионного состава воды термального источника использовали классические специфические и селективные химические реакции [2], которые позволяют доказать присутствие ионов дробным методом.

Качественные химические реакции обнаруживают определяемый ион только в том случае, когда его содержание, превышает некоторый минимальный предел. Поэтому при разработке методик определения качественного состава воды термального источника учитывали концентрационный предел обнаружения аналитических реакций. В табл. 1 приведены качественные реакции и концентрационные пределы обнаружения используемых реакций [3] и заявленные содержание ионов в воде термального источника озера Хевиз (мг/л) в соответствии с литературными данными [1].

**Таблица 1**

**ПРЕДЕЛ ОБНАРУЖЕНИЯ ИОНОВ И КАЧЕСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ**

| Ион | Предел обнаружения по концентрации $C_{min}$, мг/л | Среднее содержание катионов в исследуемом объекте, мг/л | Необходимость концентрирования | Реагент | Эффект |
|---|---|---|---|---|---|
| $Na^+$ | 20 | 27 | нет | $Zn[(UO_2)_3(CH_3COO)_8]$ (микрокристаллоскопическая) | Кристаллы в виде октаэдров и тетраэдров желтоватого цвета |
| $K^+$ | 2,5 | 6,8 | нет | $Na_3[Co(NO_2)_6]$ (после удаления $NH_4^+$) | Отрицательный |
| $NH_4^+$ | 0,5 | 0,32 | да | $NaOH$ при нагревании | Посинение индикаторной бумажки |
| $Mg^{2+}$ | 0,6 | 36 | нет | $Na_2HPO_4$ в аммонийном буфере (микрокристаллоскопическая) | Кристаллы в форме звездочек, дендритов |
| $Ca^{2+}$ | 2 | 81 | нет | $H_2SO_4$ (микрокристаллоскопическая) | Кристаллы игольчатой формы |
| $Fe^{2+}$ $Fe^{3+}$ | 3,5 | 0,04 | да | $Fe_3[Fe(CN)_6]$ $NH_4SCN$ $Fe_4[Fe(CN)_6]$ | Отрицательный |
| $Cl^-$ | 500 | 23 | да | $AgNO_3$ (в азотной кислоте) | Белый творожистый осадок, растворимый в аммиаке |
| $SO_4^{2-}$ | 250 | 64 | да | $BaCl_2$ | Белый осадок, нерастворимый в соляной кислоте |
| $S^{2-}$ | 90 | 3,2 | да | $ZnCl_2$ | Белый осадок |
| $H_2SiO_3$ | 5 | 43 | нет | $Na_2MoO_4$ (микрокристаллоскопическая) | Кристаллические зерна |

Исходя из данных табл. 1 для некоторых реакций не достигаются пределы обнаружения ионов в связи с недостаточно высокой чувствительностью отобранных реакций, поэтому перед началом проведения качественных реакций для обнаружения ионов железа, хлорида, сульфата и сульфида необходимо проводить концентрирование пробы. Экспериментально было показано, что для качественного обнаружения вышеуказанных ионов необходимо повысить их концентрацию в растворе примерно в 70 раз. Концентрирование проводили методом упаривания 150 мл исходного образца воды лечебного термального источника до объёма 2 мл.

После проведения качественного анализа было подтверждено наличие ионов: $Na^+$, $NH_4^+$, $Mg^{2+}$, $Ca^{2+}$, $Cl^-$, $SO_4^{2-}$, $S^{2-}$, $H_2SiO_3$. Качественные химические реакции не дали положительного результата при обнаружении ионов: $K^+$, $Fe^{2+}$, $Fe^{3+}$. Возможно, это связано с присутствием в растворе посторонних веществ, которые влияют на пределы обнаружения. Сложный минеральный состав исследуемого объекта создаёт высокую ионную силу раствора, что повышает растворимость продуктов реакции и повышает пределы обнаружения. Измерение pH воды леченого термального источника (pH-7,38) и измерение удельной электропроводности, которая имеет высокое значение 746 мкСм/см, что доказывает данное предположение.

Для подтверждения результатов анализа классического качественного анализа и определения количественного содержания катионов в анализируемом объекте использовали атомно-эмиссионную спектрометрию с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-АЭС) [4]. Этот метод характеризуется специфичностью, высокой чувствительностью, универсальностью, экспрессностью, широким диапазоном концентраций линейного отклика, и в настоящее время находит широкое применение в различных областях науки и техники, в том числе в биологических, медицинских исследованиях [5].

*Подготовка пробы и методика анализа*

Исходный образец воды лечебного термального источника предварительно концентрировали. 100,0 мл воды исходного образца помещали в химический стаканчик, упаривали при 100-105ºС до 15 мл. После чего пробу переносили в мерную колбу на 25,0 мл, стаканчик ополаскивали деионизованной водой и доводили деионизованной водой до метки. Регистрировали эмиссионные спектры катионов исследуемого и стандартного растворов образцов на приборе Perkin Elmer Optima 8000 в пяти повторностях. В качестве стандартного образца использовали мультиэлементный калибровочный раствор с концентрацией катионов (Ag, In, Al, K, B, Li, Ba, Mg, Bi, Mn, Ca, Na, Cd, Ni, Co, Pb, $Cr^{+3}$, Sr, Cu, Tl, Fe, Zn, Ga) 0,25 мг/л. В табл. 2 представлены условия регистрации эмиссионных спектров.

**Таблица 2**

**УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ АНАЛИЗА МЕТОДОМ ИСП-АЭС**

| | |
|---|---|
| Время интегрирования | 5-7 сек |
| Число повторов интегрирования | 5 |
| Скорость потока плазмообразующего газа | 10 л/мин |
| Скорость потока дополнительного газа | 0,2 л/мин |
| Скорость потока газа для распыления пробы | 0,55 л/мин |
| Мощность плазмы | 1300 Вт |
| Положение обзора эмиссии | аксиальный |
| Скорость подачи образца | 1,5 мл/мин |

На рис. 1 в качестве примера представлен эмиссионный спектр катиона натрия в исследуемом образце.

Расчёт содержания анализируемых катионов натрия, калия, магния, кальция и железа в исследуемом растворе в пересчёте на исходный образец проводился автоматически по методу стандарта с использованием программного обеспечения WinLab32, полученные результаты и их статистическая обработка приведены в табл. 3.

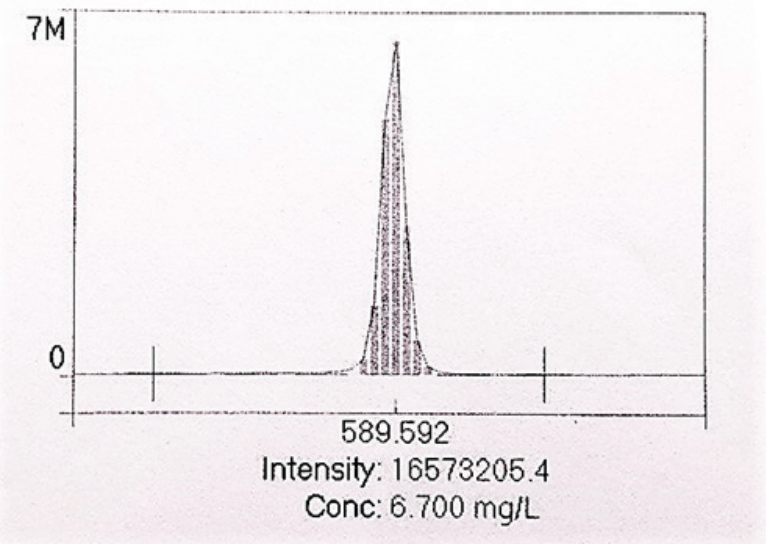



**Рис. 1.** Пример эмиссионного спектра катиона натрия

**Таблица 3**

**КОЛИЧЕСТВЕННОЕ СОДЕРЖАНИЕ ИОНОВ В ИССЛЕДУЕМОМ ОБРАЗЦЕ ВОДЫ ЛЕЧЕБНОГО ТЕРМАЛЬНОГО ИСТОЧНИКА (n = 5, P = 95%)**

| Элемент | Длина волны, нм | Количественное содержание, мг/л |
|---|---|---|
| $Na^+$ | 589,592 | 1,65 ± 0,05 |
| $K^+$ | 769,896 | 3,54 ± 0,15 |
| $Mg^{2+}$ | 285,213 | 31,37 ± 0,06 |
| $Ca^{2+}$ | 422,673 | 2,58 ± 0,02 |
| $Fe^{2+}$ $Fe^{3+}$ | 238,204 | Не обнаружен |

Как видно из экспериментальных данных представленных в табл. 3 катионы железа не обнаружены в исследуемом образце воды лечебного термального источника, что согласуется с данными качественного химического анализа, а содержание катионов калия было подтверждено методом ИСП-АЭС.

**Вывод**

В результате проведения исследования были разработаны методики анализа определения качественного состава воды термального источника озера Хевиз с использованием классических химических методов и количественного состава – с использованием современного метода ИСП-АЭС. Следует отметить, что классические химические методы качественного анализа могут успешно применятся как экспрессный метод определения качественного состава минеральных источников.

Результаты анализа количественное содержание катионов в испытуемом образце показали их содержание ниже средних заявленных значений особенно для катионов натрия и кальция, что возможно связано с условиями отбора пробы.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Маньшина Н.В. Хевиз – источник жизни! Рекомендации специалиста, 2008. – https://www.sankurtur.ru/press/item/1411/

2. Харитонов Ю.Я. Аналитическая химия (аналитика). В 2 кн. Кн. 1. Общие теоретические основы. Качественный анализ. – М.: Высш. шк., 2001. – 615 с.

3. Маляров К.Л. Качественный микрохимический анализ – М.: Издательство Московского Университета, 1951. – 239 с.

4. Thompson M., Walsh J.N. A Handbook of Inductively Coupled Plasma Spectrometry. – Glasgow and London: Blackie, 1983. – 289 p.

5. Dean J.R. Practical Inductively Coupled plasma Spestroscopy. – UK: John Wiley and Sons Ltd, 2005. – 184 p.

**SUMMARY**

***STUDYING OF MINERAL STRUCTURE WATER OF MEDICAL THERMAL SOURCES***

**Petrochenko A. A., 2nd year student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The technique of a classical qualitative analysis of cations and anions in water from a medical thermal source is developed. By means of a physical and chemical method of the analysis existence of ions is confirmed and their concentration is calculated. Comparison of results of a qualitative analysis and instrumental method of the analysis.

***Key words:*** thermal water, balneology, classical qualitative analysis, cations, anions, atomic and issue spectrometry.

**REFERENCES**

1. Manshina N.V. Heviz – a life source! Recommendations of the expert, 2008. – https://www.sankurtur.ru/press/item/1411/

2. Kharitonov U.A. Analytical chemistry (analytics). In 2 books. 1 book. Common theoretical bases. Qualitative analysis. – M.: Vyssh. sch., 2001. – 615 p.

3. Malyarov K.L. High-quality microchemistry – M.: Publishing house of the Moscow University, 1951. – 239 p.

4. Thompson M., Walsh J.N. A Handbook of Inductively Coupled Plasma Spectrometry. – Glasgow and London: Blackie, 1983. – 289 p.

5. Dean J. R. Practical Inductively Coupled plasma Spestroscopy. – UK: John Wiley and Sons Ltd, 2005. – 184 p.

## ИЗУЧЕНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА ТРАВЫ КИРКАЗОНА ЛОМОНОСОВИДНОГО

**Суина И.О., асп. 2 года обучения; Генералова Ю.Э., химик-аналитик ИЛ (ЦККЛС)**
Руководитель: **Тернинко И.И.**, докт. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** suina.irina@pharminnotech.com

Методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой был определён элементный состав травы кирказона ломоносовидного (*Aristolochia clematitis* L.) и образцов почвы с места его произрастания. Мажоритарными элементами являются калий (16016,46 мг/кг), магний (7361,32 мг/кг), кальций (7112,76 мг/кг), железо (374,81 мг/кг), марганец (110,86 мг/кг) и цинк (109,05 мг/кг). Установлено превышение предельно допустимой концентрации ртути в сырье кирказона.

***Ключевые слова:*** *кирказон ломоносовидный, минеральный состав, тяжелые металлы, предельно допустимая концентрация.*

Одним из важных этапов фитохимического изучения лекарственного растительного сырья (ЛРС) является исследование элементного (минерального) состава. Во-первых, данные о минеральном составе дают полное представление о фитохимическом составе, т.к. элементы выступают компонентами комплексных биологически активных веществ (БАВ) ЛРС (в т.ч. служат катионами при образовании солей или фенолятов, н/р, в гидроксикоричных кислотах или флавоноидах) и, как следствие, могут влиять на биологическую активность отдельных соединений. Во-вторых, содержание отдельных элементов (тяжелых ме-

таллов) должно нормироваться и превышение их предельно допустимой концентрации (ПДК) говорит о нарушении заготовительного процесса.

Комплекс макро- и микроэлементов участвует во многих биохимических процессах растений. Например, марганец и цинк увеличивают содержание воды в клетках, принимают участие в синтезе хлорофилла, в углеводном и белковом обмене [1]. Магний является важным элементом для фотосинтеза [2]. Элементный состав растений зависит от состава почв, на которых они произрастают, но он не повторяет его, так как растения избирательно поглощают различные элементы, которые необходимы им в соответствии с физиологическими потребностями. Так, солодка накапливает селен, а родиола розовая – марганец [3]. Макро- и микроэлементы оказывают влияние и на физиологические процессы в организме человека. Так, цинк принимает участие в процессах пролиферации, дифференцировке и созревании лимфоцитов [4], селен является каталитическим элементом [5]. А учитывая, что элементный профиль ЛРС характеризует и минеральный состав растительных препаратов на его основе, то изучение макро- и микроэлементного состава сырья является важным этапом фармакогностических исследований.

**Целью работы** было изучение макро- и микроэлементного состава кирказона ломоносовидного травы в сравнении с образцом почвы, для оценки концентрирования отдельных элементов.

## Экспериментальная часть

Материалы и методы исследования. В качестве объектов исследования были использованы кирказона ломоносовидного трава (*Herba Aristolochia clematitis*) и образцы почвы с места его произрастания. Сырьё заготавливалось в июле 2017 года в городе Новый Оскол, Белгородской области. Сырьё высушено методом естественной воздушно-теневой сушки. Степень измельчения 3-5 мм.

Макро- и микроэлементный состав травы кирказона и образца почвы определяли методом атомно – эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой на спектрометре Optima 8000 (Perkin Elmer, США) в соответствии с рекомендациями ГФ РФ XIII ОФС 1.5.3.0009.15 [6] на базе ЦКП «Аналитический центр». Пробоподготовку осуществляли по методике, предложенной в программе спектрометра: 600 мг ЛРС обрабатывали 10 мл концентрированной азотной кислоты «ос.ч.» и 6 мл концентрированной перекиси водорода с последующим микроволновым нагреванием в тефлоновом, герметично закрытом сосуде (бомбе). Затем переносили в мерную колбу объемом 100 мл и доводили до метки деионизированной водой. Растворы металлов с известными концентрациями, используемые для построения калибровочного графика, готовили посредством разбавления стандартного образца, в качестве которого использовали мультиэлементный стандарт Perkin Elmer (концентрация 10 мкг/мл). Рабочие параметры прибора: скорость подачи образца – 1,5 мл/мин, положение обзора эмиссии – аксиальный, время интегрирования – 3-5сек, число повторов интегрирования – 3, диапазон длин волн – 213-770 нм, скорость потока плазмообразующего газа – 10 л/мин, скорость потока дополнительного газа – 0,2 л/мин, скорость потока газа для распыления пробы – 0,55 л/мин, мощность плазмы – 1300 Вт. Анализ, а также расчеты содержания отдельных элементов, проводили в соответствии с требованиями ПО прибора и ОФС 1.2.1.1.0004.15 в ГФ РФ XIII [6].

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования макро- и микроэлементного состава травы кирказона ломоносовидного и почвы с места его произрастания представлены в таблице 1.

**Таблица 1**

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА ТРАВЫ КИРКАЗОНА И ПОЧВЫ С МЕСТА ЕГО ПРОИЗРАСТАНИЯ**

| Элемент | Содержание элементов, мг/кг | |
|---|---|---|
| | Сырьё | Почва |
| Al | 230,12 | 19903,23 |
| **As (ПДК 0,5 мг/кг)** | - | - |
| Ba | 83,29 | 107,31 |
| Ca | 7112,76 | 13838,71 |
| **Cd (ПДК 1,0 мг/кг)** | **0,576** | **0,86** |

| Элемент | Содержание элементов, мг/кг | |
|---|---|---|
| | **Сырьё** | **Почва** |
| Co | - | - |
| Cr | 2,39 | 42,58 |
| Cu | *49,14* | 16,45 |
| Fe | 374,81 | 5707,53 |
| K | *16016,46* | 13591,4 |
| Li | - | 200 |
| Mg | *7361,32* | 42,04 |
| Mn | 110,86 | 142,9 |
| Na | *91,19* | 17,44 |
| Ni | 3,13 | 18,71 |
| **Pb (ПДК 6,0 мг/кг)** | ***2,39*** | **-** |
| Se | *6,42* | - |
| Sr | - | - |
| Zn | *109,05* | 0,91 |
| **Hg (ПДК 0,1 мг/кг)** | ***4,61*** | **0,22** |
| Bi | *0,082* | - |

Примечание: жирным шрифтом выделены элементы, содержание которых нормируется фармакопеей; курсивом с подчеркиванием – элементы, содержание которых в сырье, превышает аналогичный показатель в почве.

Среди макроэлементов в сырье кирказона преобладают калий (16016,46 мг/кг), магний (7361,32 мг/кг) и кальций (7112,76 мг/кг). Среди микроэлементов – железо(374,81 мг/кг), марганец (110,86 мг/кг) и цинк (109,05 мг/кг). Обращает на себя внимание значительное преобладание магния в сырье в сравнении с почвой (7361,3 мг/кг против 42,04 мг/кг соответственно), что можно обосновать значительным содержание хлорофилла комплексообразующим элементом которого является магний. Также можно заключить, что трава кирказона является концентратором меди (в 2,5 раза выше по сравнению с содержанием в почве), калия, натрия (содержание в ЛРС в 5 раз выше аналогичного показателя в почве), селена, висмута и цинка. Содержание последнего в сырье кирказона в 10 раз превышает аналогичный показатель в почве. Учитывая данные результаты можно говорить о возможном применении травы кирказона в дерматологической практике за счет значительного содержания цинка и накопления селена.

В ГФ РФ XIII (Том II, ОФС 1.5.3.0009.15) нормируется содержание тяжёлых металлов и мышьяка в ЛРС [6]. Результаты испытания показывают, что содержания кадмия, свинца и мышьяка находятся в допустимых пределах. Однако свинец, содержание которого в сырье составляет 2,39 мг/кг, не идентифицирован в почве, т.е. можно сделать вывод о концентрировании кирказоном данного тяжелого металла. Содержание ртути в 40 раз превышает ПДК и составляет 4,61 мг/кг. Это может, с одной стороны, свидетельствовать о неправильно выбранном месте заготовки сырья, а также о способности кирказона накапливать тяжелые металлы (т.к. содержание ртути в почве невелико) и, как следствие, использоваться в качестве потенциального детоксиканта.

## Выводы

Определён макро- и микроэлементный состав травы кирказона ломоносовидного и почвы, на которой он произрастает. Установлено, что кирказон способен концентрировать некоторые элементы: натрий, калий, магний, медь, цинк, селен, а также отдельные токсические элементы (ртуть и свинец). Полученные данные могут быть использованы для прогнозирования отдельных направлений фармакологической активности.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Будаговская О.Н. [и др.] Способ диагностики потребности растений в микроэлементном питании. Всероссийский НИИ цветоводства и субтропических культур. Публикация патента: 20.03.2004

2. Воеводина Л. А., Воеводин О.В. Магний для почвы и растений. Научный журнал Российского НИИ проблем мелиорации, 2015; 2(18): 70-81.

3. Фармакогнозия. Лекарственное сырьё растительного и животного происхождения: учебное пособие/ Под редакцией проф. Г.П. Яковлева. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 848 с.

4. Сальникова Е.В. Цинк – эссенциальный микроэлемент (обзор). Вестник ОГУ, 2012;10 (146): 170–172.

5. Бурцева Т.И., Бурлуцкая О.И. Селен: эссенциальный микроэлемент (обзор). Вестник ОГУ, 2006; 2 (52-2): 7-9.

6. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII. Том I и Том II. 2015. Режим доступа – URL: http://www.femb.ru/feml (Дата обращения 10.02.2018)

**SUMMARY**

***STUDY OF ELEMENTAL COMPOSITION OF THE HERB OF ARISTOLOCHIA CLEMATITIS L.***

**Suina I.O., graduate student of the 2nd year of study;**
**Generalova Yu.E., chemical analyst Center of quality control of drug**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

By the method of atomic emission spectrometry with inductively coupled plasma was determined the elemental composition of the herb of *Aristolochia clematitis* L. and soil samples from the place of its growth. Majority elements are potassium (16016,46 mg/kg), magnesium (7361,32 mg/kg), calcium (7112,76 mg/kg), iron (374,81 mg/kg), manganese (110,86 mg/kg) and zinc (109,05 mg/kg). Exceeding the maximum permissible concentration of mercury in the raw material of aristolochia was established.

***Key words:*** *Aristolochia clematitis*, mineral composition, heavy metals, maximum permissible concentration.

**REFERENCES**

1. Budagovskaya O.N. [et al.] A method for diagnosing the requirements of plants in microelement nutrition . All-Russian Research Institute of Floriculture and Subtropical Crops. Publication of the patent: 20.03.2004.

2. Voevodina L.A., Voevodin O.V. Magnesium for soil and plants. Scientific journal of the Russian Research Institute of Problems of Melioration. 2015; 2 (18):70-81.

3. Pharmacognosy. Medicinal raw materials of plant and animal origin: a textbook / Edited by G.P. Yakovlev. – St. Petersburg, SpetsLit Publ., 2013. – 848 p.

4. Salnikova E.V. Zinc – essential microelement (review). Bulletin of the OSU. 2012; 10 (146):170-172.

5. Burtseva T.I. Selenium: essential microelement (review). Bulletin of the OSU. 2006; 2 (52-2):7-9.

6. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIII. Vol. I. Vol. II. 2015. Available at: http://www.femb.ru/feml (Date of circulation on February 10, 2018).

## К ТОВАРОВЕДЧЕСКОМУ АНАЛИЗУ ТРАВЫ ЗОЛОТАРНИКА КАНАДСКОГО (*SOLIDAGO CANADENSIS* L.)

**Сулоев И.С., асп. 2 года обучения**
Руководитель: **Лужанин В.Г.,** доц., канд. биол. наук
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** Suloev.Ivan@pharminnotech.com

В ходе исследования была использована методика товароведческого анализа двух образцов травы золотарника канадского, собранных в различных местах. Полученные данные планируется использовать для разработки проекта фармакопейной статьи на соответствующее сырьё.

***Ключевые слова:*** *товароведческий анализ, золотарник канадский, лекарственное растительное сырьё.*

Товароведческий анализ представляет собой раздел фармакогностического анализа, используемый для определения подлинности и доброкачественности лекарственного растительного сырья[1]. Являясь предварительным этапом для выявления фальсифицированных или некачественных товаров, товароведческий анализ выявляет соответствие потребительных свойств данного сырья комплексу требований и показателей, прописанных в стандартах. Важность проводимых процедур трудно переоценить, так как без данных товароведческого анализа сырье не может быть признано качественным и, соответственно, использоваться по назначению.

## Экспериментальная часть

Объектами исследования послужили 2 образца лекарственного растительного сырья: трава золотарника канадского, собранная в июле 2016 года в питомнике лекарственных растений Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета (СПХФУ) и трава золотарника канадского, собранная в окрестностях города Прага в Чехии в августе 2017 года. Для данных образцов были определены следующие показатели: подлинность, измельчённость, наличие примесей, товароведческая и абсолютная влажность, общая зола, зола, нерастворимая в 10% растворе HCl, количественное содержание флавоноидов.

Перед проведением качественных реакций проводилась пробоподготовка с получением спиртового концентрата: 1 г предварительно обесхлорофилленного порошка сырья заливалось 30 мл 95% этанола, нагревалось на водяной бане до кипения и настаивалось в течение 2 ч. Спиртовое извлечение фильтровалось, упаривалось до объема 10 мл, делилось пополам и разливалось по пробиркам. Далее с полученным извлечением проводились качественные реакции на флавоноиды.

1) **Проба Шинода.** В 2 пробирки добавили по 1 мл полученного извлечения. В каждую пробирку добавлялось по 3 капли концентрированной хлористоводородной кислоты. В 1-ю пробирку добавили 0,03-0,05 г цинковой пыли и нагревали на водяной бане до кипения. Жидкость окрасилась в красный цвет. Во 2-й пробирке окрашивание отсутствовало. [2]

2) **Реакция с 5% раствором алюминия хлорида.** К 1 мл фильтрата добавляли 5 капель 5% спиртового раствора алюминия хлорида. Появлялось лимонно-жёлтое окрашивание.

3) **Реакция с солью трёхвалентного железа.** К 1 мл фильтрата добавили 3 капли 1% раствора железа (III) хлорида. Появлялось тёмно-зелёное окрашивание.

Количественное определение флавоноидов в сырье проводилось фотоколориметрическим методом. 40% спиртовое извлечение, полученное путём нагревания на водяной бане с обратным холодильником в течение 15 минут с момента закипания содержимого колбы, охлаждалось и фильтровалось через бумажный фильтр в чистую и сухую колбу. 0,5 мл полученного фильтрата помещали в кювету, прибавляли 1 мл 5% раствора алюминия хлорида и доводили объём раствора до метки 40% раствором этанола. Через полчаса определяли оптическую плотность раствора на фотоэлектроколориметре при длине волны 440 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве сравнения раствор, содержащий 0,5 мл фильтрата, доведённого в кювете до метки 40% раствором спирта. [1]

Ниже представлены показатели, определённые в двух пробах травы золотарника канадского.

**Таблица 1**

**ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ, ОПРЕДЕЛЕННЫЕ В ТРАВЕ ЗОЛОТАРНИКА КАНАДСКОГО**

| Показатель/значение | Сырьё из Лемболово | | Сырьё из Чехии | |
|---|---|---|---|---|
| | Проба №1 | Проба №2 | Проба №1 | Проба №2 |
| Абсолютная влажность | 6,09 % | 6,27 % | 4,68 % | 4,79 % |
| Товароведческая влажность | 6,18 % | 6,07 % | 4,50 % | 3, 81 % |
| Общая зола | 4,23 % | 4,27 % | 6,57 % | 6,82 % |
| Зола, нерастворимая в 10% растворе HCl | 1,27 % | 1,34 % | 2,51% | 2,64 % |
| Подлинность (наличие флавоноидов в образцах) | + | + | + | + |
| Количественное содержание флавоноидов | 2 % | | 1,66 % | |

**Выводы**

В результате выполненной работы по товароведческому анализу были получены количественные характеристики двух различных образцов травы золотарника канадского. Количественное содержание флавоноидов в образце, собранном в питомнике лекарственых растений СПХФУ оказалось выше (2%) в сравнении с образцом, собранном на территориии Чехии (1,6%). Настоящие данные будут использованы для разработки проекта фармакопейной статьи на соответствующее сырьё.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Фитохимический и товароведческий анализ лекарственного растительного сырья : методические указания к лабораторным занятиям по фармакогнозии / под ред. Л. С. Теслова. – 3–е изд, испр. – СПб. : Изд–во СПХФА, 2012. – 168 с.

2. Онлайн-ресурс: Флавоноиды, общая характеристика URL: http://www.fito.nnov.ru/special/glycozides/flavo/ (дата обращения: 03.02.2018).

**SUMMARY**

***TO THE COMMODITY ANALYSIS OF THE HERB OF CANADIAN GOLDENROD (SOLIDAGO CANADENSIS L.)***

**Suloev I.S., 2nd year postgraduate student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

In the course of the research, the method of commodity analysis of two samples of the herb of canadian goldenrod, collected in different places, was used. The obtained data are planned to be used for the development of project of pharmacopoeia article on the relevant raw materials.

***Key words:*** commodity analysis, canadian goldenrod, medicinal plant raw material.

**REFERENCES**

1. Phytochemical and commodity analysis of medicinal plant raw materials: guidelines for laboratory exercises in pharmacognosy / edited by L. S. Teslov. 3rd edit., corr. – SPb. : SPCPA, 2012. – 168 p.

2. Online resource: Flavonoids, general characteristics URL: http://www.fito.nnov.ru/special/glycozides/flavo/ (date of access: 03.02.2018).

## АНАЛИЗ ПОЛИМОРФНЫХ МОДИФИКАЦИЙ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА

**Терехов Р.П., студ. 5 курса**
Руководители: **Селиванова И.А.,** докт. фарм. н., проф.;
**Анурова М.Н.**, канд. фарм. н., доц.
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет),
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Россия

***E-mail**:* r.p.terekhov@yandex.ru

Проведен сопоставительный анализ полиморфных модификаций дигидрокверцетина – псевдокристаллической, аморфной и микротрубок – по морфологическим, физико-химическим и технологическим показателям. Установлены различия в морфологии, температурах плавления, растворимости, сыпучести и сжимаемости.

***Ключевые слова***: *дигидрокверцетин, полиморфные модификации.*

В соответствии с современными тенденциями оценки качества и стандартизации фармацевтических субстанций в Государственную фармакопею XIII издания (ГФ XIII) впервые введена ОФС 1.1.0017.15 Полиморфизм [1].

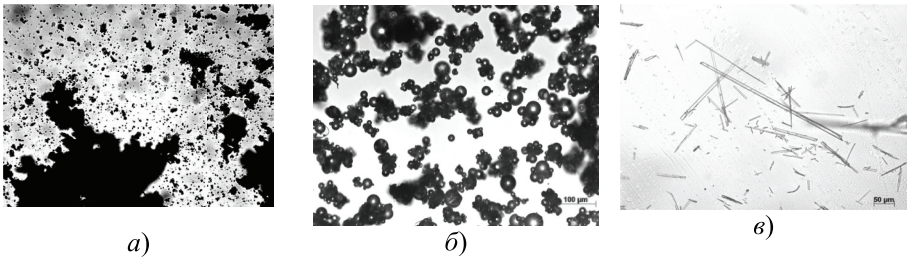
Дигидрокверцетин (ДКВ) – 2,3-дигидро-3,5,7-тригидрокси-2-(3,4-дигидроксифенил)-4-*H*-1-бензопиранон-4 является промышленно доступным биофлавоноидом древесины лиственницы. Интерес к ДКВ постоянно возрастает в связи с его высокой антиоксидантной активностью, широким спектром фармакологических свойств и приемлемым профилем безопасности [2, 3, 4]. Ранее для ДКВ было выявлено существование двух модификаций: псевдокристаллической и аморфной [5]. В настоящее время разработан способ получения микротрубок ДКВ [6].

Цель работы. Исследовать морфологические, физико-химические и технологические характеристики полиморфных модификаций ДКВ как основу оптимального выбора фармацевтической субстанции для лекарственной формы «таблетки для рассасывания».

## Экспериментальная часть

Объектами исследования служили: псевдокристаллическая модификация ДКВ (ФС №000388-270812, ЗАО Аметис, Россия), аморфная модификация, полученная из псевдокристаллической, путем сушки методом распыления и микротрубки ДКВ, полученные по способу [8].

Микроскопический анализ выполняли на инверторном оптическом микроскопе Axiovert S100 с микрокамерой AxioCam MRc (Германия) при увеличении в 400 раз. Псевдокристаллическая форма представляет собой иррегулярные кристаллические мотивы, собранные в агломераты среднего размера 22,04 мкм (рис. 1*а*). Аморфная форма характеризуется сферами с диаметром около 30,46 мкм (рис. 1*б*). Микротрубки имеют вытянутую форму: в длину достигают 234,40 мкм, а в поперечном срезе их диаметр составляет 22,84 мкм (рис. 1*в*).



*а*) *б*) *в*)

**Рис 1.** Морфологическая структура полиморфных модификаций ДКВ:
*а*) псевдокристаллическая форма, *б*) аморфная модификация, *в*) микротрубки

Температуру плавления определяли на микроскопе с нагревательным столом Leica Galen III (Германия) с цифровым термометром Testo 720 (Германия). Данные по температурам плавления указывают, на то, что псевдокристаллическая форма и микротрубки является более термодинамически стабильными полиморфными модификациями, чем аморфная (табл. 1).

Оценка растворимости в воде при комнатной температуре полиморфных модификаций осуществляли в соответствии с требованиями ГФ XIII [1].

**Таблица 1**

**ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПОЛИМОРФНЫХ МОДИФИКАЦИЙ ДКВ**

| Образец ДКВ | Растворимость, в терминах ГФ XIII | Диапазон растворимости, г/мл | Температура плавления, °С |
|---|---|---|---|
| Псевдокристаллическая форма | очень мало растворим | 0,0001 – 0,001 | 226,1 |
| Аморфная модификация | мало растворим | 0,001 – 0,01 | 126,9 |
| Микротрубки | мало растворим | 0,001 – 0,01 | 212,2 |

Аморфная модификация и микротрубки лучше растворимостся в воде при комнатной температуре по сравнению с псевдокристаллической формой, (см. табл. 1), что позитивно сказывается на биодоступности.

Насыпную плотность определяли, используя тестер Erweka SVM 121 (Германия). Расчёт индекса Hausner для характеристики показателей сыпучести производили по формуле (1), а индекса Carr по формуле (2):

$$H = \frac{\rho'}{\rho} \quad (1)$$

$$C = 100(1 - \frac{\rho}{\rho'}) \quad (2)$$

где $\rho$ – насыпная плотность до уплотнения, $\rho'$ – насыпная плотность после уплотнения.

**Таблица 2**

**ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПОЛИМОРФНЫХ МОДИФИКАЦИЙ ДКВ**

| Показатель | Псевдокристаллическая форма | | Аморфная модификация | |
|---|---|---|---|---|
| | значение | интерпретация | значение | интерпретация |
| Угол естественного откоса | 37,2º | Удовлетворительная сыпучесть | 29,6º | Очень хорошая сыпучесть |
| Индекс Hausner | 1,42 | Плохая сыпучесть | 1,235 | Хорошая сыпучесть |
| Индекс Carr | 42,1% | Выраженная сжимаемость | 23,46% | Умеренная сжимаемость |

Аморфная модификация характеризуется более приемлемыми технологическими показателями и лучшей растворимостью, поэтому подходит в качестве субстанции таблеток для рассасывания на базе ДКВ (табл. 2). Продолжается изучение технологических показателей микротрубок. Перспективным направлением в работе является проведение фармакологического скрининга полиморфных модификаций ДКВ.

## Выводы

Установлены различия в морфологии, температурах плавления, растворимости, сыпучести и сжимаемости псевдокристаллической формы, аморфной модификации и микротрубок ДКВ. В качестве субстанции таблеток для рассасывания выбрана аморфная модификация ДКВ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея РФ XIII., ч. 1. – М.: Изд. НЦ ЭСМП, 2015.

2. Теселкин Ю.О., Бочаров А.К., Смотрин Д.К., Тюкавкина Н.А., Селиванова И.А., Терехов Р.П. Исследование антирадикальной активности водорастворимых форм дигидрокверцетина. Биоантиоксидант: тезисы докладов IX Международной конференции. – М.: Изд. РУДН, 2015 – 180 с.

3. Schauss A.G., Tselyco S.S., Kusnetsova V.A., Yegorova I. Toxicological and genotoxicity assessment of a dihydroquercetin-rich Dahurian Larch tree (Larix gmelinii Rupr) extract (Lavitol). Internetional Journal of Toxicology. 2015; 34(2): 162-181.

4. Yang P., Xu F., Li H.F., Wang Y., Li F.C., Schang M.Y., Liu G.X., Wang X., Cail S.Q. Detection of 191 Taxifolin Metabolites and Their Distribution in Rats Using HPLC-ESI-IT-TOF-MS. Molecules. 2016; 21(9). DOI: 10.3390/molecules21091209.

5. Selivanova I.A., Tiukavkina N.A., Kabluchko T.G., Gorkavenko F.V. Polymorphism of Dihydroquercetin. In: ISANH Antioxidants 2014. Paris: International Society of antyoxidants, 2014 – 181 c.

6. Селиванова И.А., Терехов Р.П., Тюкавкина Н.А. Способ получения микротрубок дигидрокверцетина. Патент России № 2640413. 2018. Бюл. №1.

**SUMMARY**

***ANALYSIS OF DIHYDROQUERCETIN POLYMORPHIC MODIFICATIONS***

**Terekhov R.P., 5th year master student**
**Sechenov university;**
**8-2, Moscow, Trubetskaya st., 119991, Russian Federation**

Comparative analysis of morphological characteristic, physico-chemical properties, and technological parameters of dihydroquercetin polymorphic modifications was performed. The difference in morphology, melting points, solubility, flowability, and compressibility were elucidated.

***Key words:*** dihydroquercetin, polymorphic modifications.

**REFERENCES**

1. State Pharmacopoeia XIII edition, vol. 1. Moscow: NC ESMP, 2015.

2. Teselkin Yu.O., Bocharov A.K., Smotrin D.K., Tukavkina N.A., Selivanova I.A., Terekhov R.P. Research of the antioxidant activity of the water-soluble dihydroquercetin forms. In: Bioantioxidant: theses of the IX International conference. Moscow: RUDN, 2015 – 180 p. [In Russ.].

3. Schauss A.G., Tselyco S.S., Kusnetsova V.A., Yegorova I. Toxicological and genotoxicity assessment of a dihydroquercetin-rich Dahurian Larch tree (Larix gmelinii Rupr) extract (Lavitol). Internetional Journal of Toxicology. 2015; 34(2): 162-181.

4. Yang P., Xu F., Li H.F., Wang Y., Li F.C., Schang M.Y., Liu G.X., Wang X., Cail S.Q. Detection of 191 Taxifolin Metabolites and Their Distribution in Rats Using HPLC-ESI-IT-TOF-MS. Molecules. 2016; 21(9). DOI: 10.3390/molecules21091209.

5. Selivanova I.A., Tiukavkina N.A., Kabluchko T.G., Gorkavenko F.V. Polymorphism of Dihydroquercetin. In: ISANH Antioxidants 2014. Paris: International Society of antyoxidants, 2014 – 181.

6. Selivanova I.A., Terekhov R.P., Tukavkina N.A.. Method for Dihydroquercetin Microtubes Production. Patent of Russia № 2640413. 2018. Bull. №1.

## ВЫДЕЛЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ИЗ ЛИСТЬЕВ МОРОШКИ ОБЫКНОВЕННОЙ

**Уэйли А.К., студ. 5 курса**
Руководитель: **Лужанин В.Г.**, канд.биол.наук, доцент.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** 9968639@gmail.com

Из листьев морошки (*Rubus chamaemorus* L.), сем. розоцветные (Rosaceae) выделены ндивидуальные вещества класса полифенолов.

***Ключевые слова:*** *морошка, Rubus chamaemorus, экстракция, хроматография, фитохимия, полифенолы.*

Листья морошки (*Rubus chamaemorus* L.) были собраны на заболоченных местностях в районе поселка Стеклянный Всеволожского района Ленинградской области. Полученный сухой растительный материал был экстрагирован 95% этанолом при мацерации в течение трех суток. Полученный экстракт далее был разделен по полярности с использованием вакуумной хроматографии с силикагелем на ряд фракций, из которых дальнейшему фракционированию подвергалась только этанольная фракция. Этанольная фракция была хроматографирована на три части, с использованием обращенно-фазового сорбента HP-20 (кополимер стирола и дивинилбензола). В результате были получены три подфракции (водно-этанольные в соотношении 2:1 и 1:2, а также этанольная). Все три полученные подфракции подверглись последующей многократной эксклюзионной хроматографии на сефадексе LH-20 с использованием метанола в качестве подвижной фазы. Полученные в конечном результате фракции были в даль-

нейшим подвержены препаративной хроматографии для выделения индивидуальных веществ. Часть выделенных веществ имеют два максимума поглощения в ультрафиолетовой области при длинах волн 210-225 нм и 270-285 нм, что позволяет предположить их принадлежность к одному из следующих классов полифенолов – флаваноны, флаванолы, гидролизуемые и негидролизуемые танины, а также их предшественники и производные.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Rubus chamaemorus L. – a boreal plant rich in biologically active metabolites: A review. Biol. Lett. 2003; 40(1): 3-13.

2. Martinussena I., Uleberga E. Development and quality of cloudberry (*Rubus chamaemorus* L.) as affected by female parent, male parent and temperature. Journal of Berry Research, 2010; 1: 91–101.

3. Jaakkola M., Korpelainen V. Chemical composition of ripe fruits of *Rubus chamaemorus* L. grown in different habitats. J. Sci Food Agric, 2012; 92: 1324–1330.

**SUMMARY**

***PHYTOCHEMICAL ANALYSIS OF CLOUDBERRY LEAVES***

**Whaley A.K., 5th year student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The leaves of the cloudberry (*Rubus chamaemorus* L.) were collected and dried in the Leningrad region. The dry leaves were macerated in 95% ethanol for 3 days then subjected to chromatography on silica gel then HP-20 and in the end – repeated sephadex columns (LH-20). The obtained fractions were futher subject to preparative chromatography. The isolated compounds contained two absorption maxima in the ultraviolet range of 210-225 nm and 270-285 nm. Which allows us to assume their polyphenol origin.

***Key words***: Cloudberry, extraction, chromatography, phytochemistry, polyphenol.

**REFERENCES**

1. Rubus chamaemorus L. – a boreal plant rich in biologically active metabolites: A review. Biol. Lett. 2003; 40(1): 3-13.

2. Martinussena I., Uleberga E. Development and quality of cloudberry (*Rubus chamaemorus* L.) as affected by female parent, male parent and temperature. Journal of Berry Research, 2010; 1: 91–101.

3. Jaakkola M., Korpelainen V. Chemical composition of ripe fruits of *Rubus chamaemorus* L. grown in different habitats. J. Sci Food Agric, 2012; 92: 1324–1330.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ КАРБОНАТ-ИОНОВ НА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА

**Филиппов Д.А., студ. 3 курса; Педченко Е.А., студ. 3 курса**
Руководитель: **Павлова Е.Ю.,** к.х.н.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** denis.filippov0@gmail.com

В данной работе исследовалось взаимодействие карбонат-ионов с биологически активными веществами на примере глицина, альбумина, казеина и гемоглобина. Взаимодействие оценивалось по снятым на спектрофотометре СФ-2000 электронным спектрам поглощения растворов этих веществ в присутствии карбонат-ионов. Выявлено существенное влияние карбонат-ионов на электронные спектры поглощения.

***Ключевые слова:*** *спектрофотометрия, карбонат-ионы, электронные спектры поглощения, глицин, альбумин, казеин, гемоглобин.*

Карбонат-ионы играют важную роль в процессах жизнедеятельности, в частности, обеспечивают буферную ёмкость крови. Концентрация карбонат-ионов в крови человека составляет порядка $(20\text{-}30)\cdot10^{-3}$ моль/л.

При контакте с воздухом в воде в виде карбонатов и гидрокарбонатов растворяется углекислый газ. Его концентрация при установлении равновесия между водой и воздухом при комнатной температуре составляет около $1\cdot10^{-5}$ моль/л. Растворенные карбонат-ионы могут вступать во взаимодействия с различными БАВ. В работе [1] показано, что в присутствии карбонат-ионов смещается изоэлектрическая точка гемоглобина, что свидетельствует о специфическом взаимодействии этих двух соединений.

В данной работе проводится исследование взаимодействия карбонат-ионов с такими биологически активными веществами как альбумин, казеин и гемоглобин, а также оценивается влияние карбонат-ионов на простейшую структурную единицу белка – аминокислоту, в качестве которой взят глицин. Данные вещества были выбраны в связи с тем, что каждое из рассматриваемых соединений выполняет важные биологические функции. Так, сывороточный альбумин – белок, который в организме человека участвует в транспорте различных соединений, в том числе лекарственных веществ. Казеин – это фосфопротеин, входящий в состав молока. Гемоглобин является металлопротеином, состоящим из двух частей, а именно глобина – белковой части и гема – комплекса протопорфирина с железом. Этот сложный белок в организме выполняет функции переноса кислорода и углекислого газа. Глицин является аминокислотой, вырабатываемой человеческим организмом и необходимой для его нормальных развития и функционирования. В частности, глицин непосредственно влияет на мозговую деятельность человека.

Альбумин и гемоглобин достаточно хорошо растворяются в воде. Казеин растворяется в воде плохо, но в щелочной среде его растворимость увеличивается.

## Экспериментальная часть

Влияние карбонат-ионов на биологически активные вещества исследовалось по электронным спектрам поглощения в ближней ультрафиолетовой и видимой областях. Измерения проводились на спектрофотометре СФ-2000 в кюветах толщиной 1см. Концентрация альбумина $2\cdot10^{-2}$ г/л, казеина – $1\cdot10^{-4}$ г/л (концентрация казеина сравнительно небольшая ввиду его плохой растворимости), гемоглобина – $2\cdot10^{-3}$ г/л, глицина – $5{,}6\cdot10^{-3}$ г/л. Вода для приготовления растворов предварительно кипятилась с целью уменьшения концентрации растворённых карбонат-ионов и остужалась без доступа углекислого газа из воздуха.

Предварительно оценим влияние ионной силы раствора на рассеяние света в растворе белка при длине волны 325 нм.

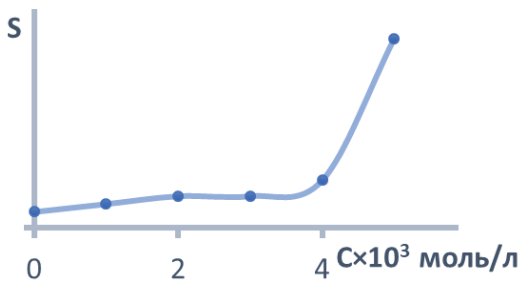



**Рис. 1.** Зависимость рассеяния света в водном растворе казеина от концентрации электролита

Для исследования был выбран наименее растворимый в водной среде белок. Зависимость рассеяния света от концентрации электролита в водных растворах казеина представлена На рис. 1. В качестве электролита выбран $AlCl_3$, содержащий трёхзарядные ионы, которые в водной среде при pH~6

являются для казеина противоионами. Как видно из Рис. 1, рассеяние света резко увеличивается при достижении концентрации электролита $4 \cdot 10^{-3}$ моль/л, что говорит о том, что используемая концентрация карбонат-ионов (1·10-3 моль/л) не будет сказываться на агрегативной устойчивости исследуемых белков.

Рассмотрим спектры поглощения глицина, альбумина, казеина и гемоглобина в водных растворах в присутствии и в отсутствии карбонат-ионов. Согласно Рис. 2, при добавлении вышеупомянутых ионов к водному раствору гемоглобина происходит смещение пика в длинноволновую область, что свидетельствует об их специфическом взаимодействии с железом гемоглобина. Полученные данные согласуются с версией о специфической адсорбции карбонат-ионов на гемоглобине ввиду смещения его изоэлектрической точки в их присутствии.

Для глицина, альбумина и казеина наблюдаются максимумы поглощения при одинаковых длинах волн (рисунки 3, 4, 5). Добавление карбонат-ионов вызывает незначительное смещение спектра в длинноволновую область и увеличение поглощения. Вероятно, это явление связано с взаимодействием аминогрупп белков и глицина с карбонат-ионами.

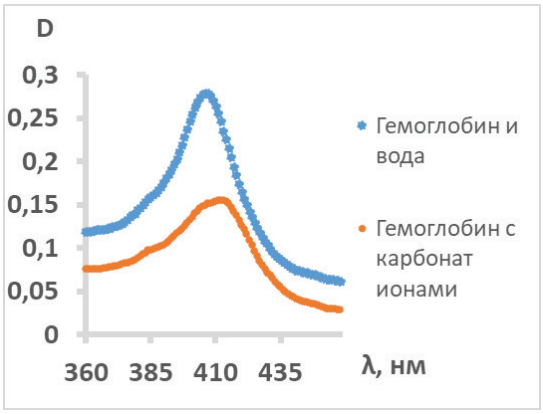



**Рис. 2.** Влияние карбонат-ионов на спектр поглощения гемоглобина

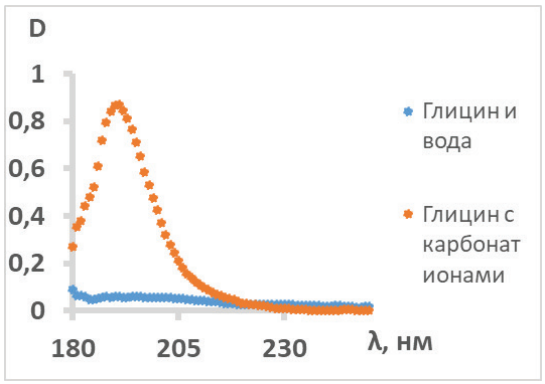



**Рис. 3.** Влияние карбонат-ионов на спектр поглощения глицина

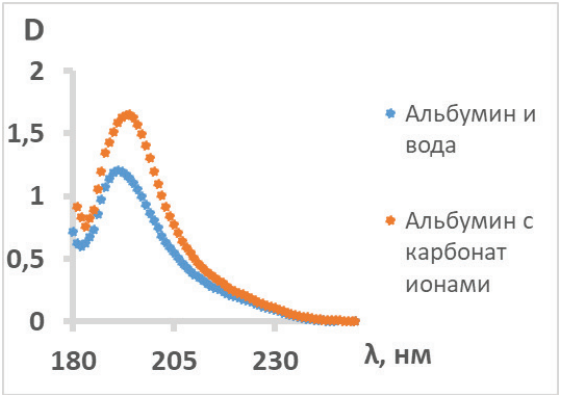



**Рис. 4.** Влияние карбонат-ионов на спектр поглощения альбумина

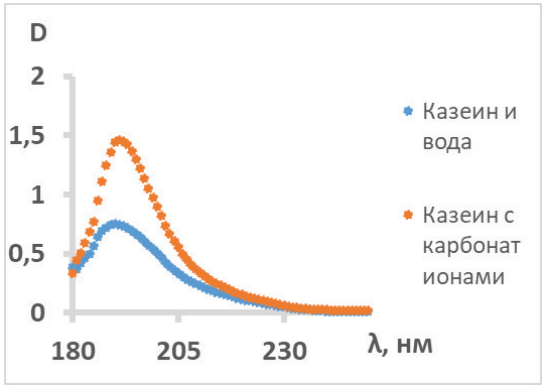



**Рис. 5.** Влияние карбонат-ионов на спектр поглощения казеина

## Выводы

Проведённое исследование позволило установить, что присутствие карбонат-ионов в водных растворах существенно влияет на электронные спектры поглощения БАВ. Причинами изменения спектра могут быть как взаимодействие аминогрупп с карбонат-ионами в случае простых белков и аминокислот, так и взаимодействие карбонат-ионов с железом гема в случае гемоглобина.

При приготовлении водных растворов различных БАВ следует учитывать, что концентрация карбонат-ионов даже в дистиллированной воде достаточно велика.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Родионова Е.Ю., Дмитриева И.Б., Чухно А.С. Электрокинетические свойства гемоглобина в водных растворах 1-, 2- и 3-зарядных ионов. Бутлеровские сообщения, 2013; 34(6):135-140.

2. Dibbern H.W., Muller R.M., Wirbitzky E. UV and IR spectra: pharmaceutical substances (UV and IR) and pharmaceutical and cosmetic excipients (IR). – Aulendorf (Germany): ECV, Editio Cantor-Verl., 2002. – 1764 p.

**SUMMARY**

***INVESTIGATION OF THE INFLUENCE OF CARBONATE-IONS ON BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES***

**Filippov D.A., 3rd year student; Pedchenko E.A., 3rd year student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

In this paper was investigated the influence of carbonate ions on biologically active substances on the example of glycine, albumin, casein and hemoglobin. The effect was estimated from the electron absorption spectra of solutions of these substances taken in the spectrophotometer SF-2000 in the presence of carbonate ions. A significant interaction of carbonate ions on electronic absorption spectra was revealed.

***Key words:*** spectrophotometry, carbonate ions, electronic absorption spectra, glycine, albumin, casein, hemoglobin.

**REFERENCES**

1. Rodionova E.Y., Dmitrieva I.B., Chukhno A.S. Electrokinetic properties of hemoglobin in aqueous solutions of 1-, 2- and 3-charged ions. Butlerov Communications, 2013; 34(6):135-140 (in Russ.).

2. Dibbern H.W., Muller R.M., Wirbitzky E. UV and IR spectra: pharmaceutical substances (UV and IR) and pharmaceutical and cosmetic excipients (IR). – Aulendorf (Germany): ECV, Editio Cantor-Verl., 2002. – 1764 p.

## РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИОННАЯ ОЦЕНКА МЕТОДИК ИДЕНТИФИКАЦИИ ПРОКСОДОЛОЛА ГИДРОХЛОРИДА В ГЛАЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПЛЕНКАХ ХИМИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

**Черепанова Я.А.*, провизор-технолог**
Руководитель: **Саушкина А.С.****, канд. фарм. наук, доц.
*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»;
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2., Российская Федерация
** Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail:*** yanina.cherepanova@pharminnotech.com

Разработаны методики идентификации проксодолола гидрохлорида в глазных лекарственных плёнках химическими методами и проведена их валидационная оценка.

***Ключевые слова:*** *проксодолола гидрохлорид, глазные лекарственные пленки, идентификация, химические методы, валидация.*

Проксодолола гидрохлорид (рис. 1) является гидрохлоридом органического азотистого основания, поэтому для его идентификации в глазных лекарственных пенках (ГЛП) представляло интерес изучение возможности использования следующих реакций: осаждение органического основания; обнаружение связанной с ним кислоты; использование осадительных реактивов.

**Экспериментальная часть**

Реакция осаждения органического основания заключается в обработке раствора лекарственного вещества раствором гидроксида натрия. При этом органическое азотистое основание образует белый или окрашенный осадок. В ряде случаев осадок органического основания имеет некоторые специфические особенности: например, вид маслянистых капель, характерный запах и др. [1].

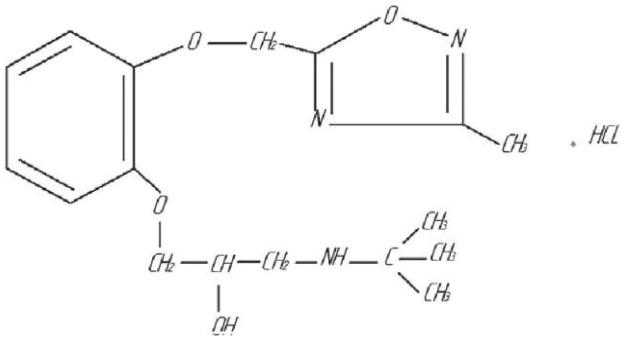


**Рис. 1.**

При выполнении этой реакции с субстанцией проксодолола гидрохлорида выпавший белый осадок указанными аналитическими особенностями не обладал.

В связи с этим нами были изучены аналитические возможности реакций с осадительными реактивами. Одновременно проводили валидационную оценку указанных реакций, параллельно проводя испытания с растворами субстанции, ГЛП и использованных при изготовлении ГЛП пленкообразователей и наполнителей.

Для проведения реакций готовили 1% водные растворы проксодолола гидрохлорида, ГЛП, натрий-карбоксиметилцеллюлозы, натрия этилдендиаминтетраацетата (трилона Б), поливинилпирролидона. На предметное стекло наносили в одну точку соответственно по 1-2 капли каждого из исследуемых растворов. В каждую пробу вносили по 1-2 капле соответствующего реактива и смешивали (табл. 1). Эффект реакций наблюдали на черном (для белых осадков) или белом (для окрашенных осадков) фонах.

Полученные результаты (табл. 1) показывают, что использованные для испытаний осадительные реактивы дают одинакового цвета осадки как для субстанции, так и для ГЛП. Это свидетельствует о том, что реакции с указанными реактивами являются специфическими для проксодолола в присутствии плёнкообразователей и вспомогательных веществ ГЛП и могут быть использованы для его идентификации в лекарственных пленках.

**Таблица 1**

**РЕЗУЛЬТАТЫ РЕАКЦИЙ ПРОКСОДОЛОЛА ГИДРОХЛОРИДА С ОСАДИТЕЛЬНЫМИ РЕАКТИВАМИ В СУБСТАНЦИИ И ГЛАЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПЛЕНКАХ**

| Реактив | Цвет осадка | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Субстанция | Пленки | Na- КМЦ | ПВП | Трилон Б |
| Раствор йода в йодиде калия (реактив Вагнера-Бушарда) | бурый | | - | - | - |
| Реактив Драгендорфа | оранжевый | | - | - | - |
| Фосфорновольфрамовая кислота | белый | | - | - | - |
| Фосфорномолибденовая кислота | бурый или светло- желтый | | - | - | - |
| Пикриновая кислота | оранжевый | | - | - | - |
| Таниновая кислота | светло-желтый | | - | - | - |

Также были изучены результаты реакций со специальными реактивами субстанции проксодолола гидрохлорида, ГЛП, натрий- карбоксиметилцеллюлозы, натрия этилендиаминтетраацетата (трилона Б) и поливинилпирролидона.

Для выполнения указанных реакций небольшие количества субстанции, измельченных ГЛП, пленкообразователей и наполнителей помещали на предметное стекло порознь, но рядом, смешивали с 1-2 каплями соответствующего реактива (табл. 2). Эффект реакций наблюдали на белом фоне.

Результаты (табл. 2) свидетельствуют о том, что аналитические эффекты указанных реакций с проксодолола гидрохлоридом в субстанции и ГЛП различаются. Так концентрированная кислота серная дает реакцию только с ГЛП, а реактив Фреде – с субстанцией. Остальные реактивы взаимодействуют с проксодолола гидрохлоридом и в субстанции, и в лекарственном препарате. При этом наполнители пленок указанных реакций не дают. Это свидетельствует о том, что некоторые из реакций со специальными реактивами обладают такой валидационной характеристикой как «специфичность» и могут быть использованы для идентификации проксодолола гидрохлорида в ГЛП [2].

**Таблица 2**

**РЕЗУЛЬТАТЫ РЕАКЦИЙ ПРОКСОДОЛОЛА ГИДРОХЛОРИДА В СУБСТАНЦИИ И ГЛАЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПЛЕНКАХ СО СПЕЦИАЛЬНЫМИ РЕАКТИВАМИ**

| Реактив | Результат реакции | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Субстанция | Пленки | Na- КМЦ | ПВП | Трилон Б |
| Аммония молибдата раствор в серной кислоте концентрированной (реактив Фреде) | розовый | - | - | - | - |
| Серная кислота концентрированная | - | оранжевый | - | - | - |
| Азотная кислота концентрированная | - | - | - | - | - |
| Смесь концентрированных серной и азотной кислот (9:1) (реактив Эрдмана) | бурый | бурый | - | - | - |
| Формальдегида раствор в серной кислоте (реактив Марки) | вишневый | вишневый | - | - | - |

Для идентификации хлорид-иона использовали реакцию, описанную в Государственной фармакопее [1]. Для этого к 2 мл соответственно 1% водного раствора проксодолола гидрохлорида или ГЛП прибавляли по 0,5 мл азотной кислоты разведенной 16% и по 0,5 мл серебра нитрата раствора 2%. В обоих случаях наблюдали образование белого творожистого осадка, который растворялся в аммиака растворе 10%. Полученный результат свидетельствует о том, что носитель пленок не влияет на результаты реакций.

Таким образом, на основании проведенных испытаний установлено, что все использованные осадительные реактивы и некоторые специальные реактивы (Эрдмана и Марки) позволяют идентифицировать проксодолола гидрохлорид в ГЛП в присутствии плёнкообразователей и наполнителей.

## Вывод

Разработаны методики идентификации проксодолола гидрохлорида химическими методами в глазных лекарственных пленках с помощью некоторых общеалкалоидных и специальных реактивов.

Валидационная оценка разработанных методик показала, что использованные для испытаний реакции с осадительными и некоторыми специальными реактивами обладают специфичностью и могут быть использованы для идентификации проксодолола в глазных лекарственных пленках, так как носитель пленок не влияет на результаты реакций.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской федерации. XIII изд. Т. I – М.: ФЭМБ, 2015. – 1470 с.

2. МУ 3.3.2.1886-04. Методические указания «Валидация методов контроля и физико-химических показателей качества МИБП: организация, порядок проведения и отображения результатов». – М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 38 с.

**SUMMARY**

***DEVELOPMENT AND VALIDATION EVALUATION OF THE METHOD OF IDENTIFICATION OF PROXYDOLOLE HYDROCHLORIDE IN OCULAR DRUG FILMS BY CHEMICAL METHODS***

**Cherepanova Y.A., pharmacist-technologist**
**FGBU "National Medical Research Center named after VA Almazov"**
**2, Akkuratova st., St. Petersburg, 2197341, Russian Federation**

A technique for identifying proxodolol hydrochloride in ophthalmic dosage forms was developed using chemical methods and a validation evaluation was performed.

***Key words:*** proxodolol hydrochloride, ocular drug films, identification, chemical methods, validation.

**REFERENCES**

1. State Pharmacopoeia of Russian Federation. XIII edition. Vol. I – M.: FEML, 2015. – 1470 p.
2. MU 3.3.2.1886-04. Methodical instructions «Validation of methods of control and physical and chemical quality indicators of MIBP: organization, order and display of results.» – M.: Federal Center of the State Sanitary and Epidemiological Supervision of the Russian Ministry of Health, 2004. 38 p.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ЦИАНОГЛИКОЗИДОВ В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ

**Шинко Т.Г., студ. 5 курса**
Руководитель: **Круглов Д.С.,** к.т.н., доц.
Новосибирский государственный медицинский университет, 630091, Новосибирск, ул. Красный проспект, д.52, Российская Федерация

***E-mail**:* shinko.tatiana@yandex.ru

С целью поиска возможного метода стандартизации было проведено исследование по обнаружению цианогликозидов в цветках бузины чёрной (Sambucci nigri flos), косточках абрикоса и вишни. Основой метода является кислотный гидролиз цианогликозидов до цианид-ионов и их последующее взаимодействие с пикратом натрия с образованием соединения красного цвета. Возможно определение количественного содержания цианогликозидов по измерению оптической плотности образующегося соединения.

***Ключевые слова:*** *цианогликозиды, пикратный метод, бузина чёрная.*

Цианогликозиды – органические соединения растительного происхождения, дающие при гидролизе синильную кислоту. Наиболее распространенные цианогенные гликозиды являются производными нитрила миндальной кислоты. Обычными их источниками являются горький миндаль, листья лавровишни, косточки персика, сливы, вишни, а представителями – амигдалин, пруназин, самбунигрин. Образующиеся в ходе гидролиза цианогликозидов цианид-ионы являются одним из сильнейших ядов, способным вызывать нарушение процессов тканевого окисления. Нередки случаи пищевого отравления цианогликозидами вследствие употребления в пищу большого количества семян миндаля, персика, абрикоса, вишни, сливы и других растений семейства розоцветных или настоек из их плодов. В то же время известно, что самбунигрин – цианогликозид бузины чёрной – может определять известный потогонный эффект лекарственного растительного сырья «Бузины цветки – Sambucci nigri flos». Однако в Государственной Фармакопее РФ не предусмотрена стандартизация сырья «Бузины цветки» на содержание цианогенных гликозидов, что не позволяет в должной мере обеспечить качество лекарственного растительного сырья. Разработка методики обнаружения и определения цианогликозидов в растительном сырье поможет решить эту задачу.

Основной целью исследования была разработка оптимальной методики обнаружения цианогенных гликозидов в лекарственном растительном сырье «Бузины цветки». Материалами для исследования слу-

жили высушенные косточки вишни, абрикоса, лекарственный растительный препарат «Бузины чёрной цветки», ферроцианид калия в качестве стандарта цианид-ионов. В качестве методов использовались качественный фитохимический анализ и спектрофотометрический анализ.

Для проведения исследования была выбрана методика, основанная на ступенчатом гидролизе цианогликозидов до свободных цианид-ионов, с их последующим взаимодействием с пикриновой кислотой [1]. В результате образуется хромогенное соединение красного цвета с характерным максимумом поглощения при 510 нм [1].

**Экспериментальная часть**

В ходе исследования выбранная методика была опробована на водных, спиртовых [2] извлечениях из растительного сырья (3:50), полученных при комнатной температуре и при нагревании на водяной бане в течение 30 минут. Кислотный гидролиз проводили 4М серной кислотой [1] при нагревании на водяной бане (100°С) в течение часа и при комнатной температуре в течение 12 часов. Результаты определяли по наличию красной окраски раствора и наличию характерного максимума поглощения при 510 нм после добавления пикриновой кислоты в щелочной среде.

Наиболее эффективной оказалась следующая методика: точную навеску растительного сырья (около 2 г) помещали в колбу с 50 мл воды очищенной, присоединяли обратный холодильник и выдерживали на кипящей водяной бане в течение 30 минут. Полученное извлечение охлаждали при комнатной температуре, фильтровали. В колбу помещали 5 мл извлечения, 5 мл 4М серной кислоты и выдерживали при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем прибавляли 10 мл 10% раствора NaOH для создания щелочного pH среды и пару капель насыщенного раствора пикриновой кислоты. Раствор нагревали на кипящей водяной бане в течение 15 минут и поверяли наличие красной окраски и характерного максимума поглощения при 510 нм.

В результате проведения данной методики наблюдали красное окрашивание извлечения из цветков бузины и характерный максимум поглощения [1] на спектре при 510 нм (рис. 1)

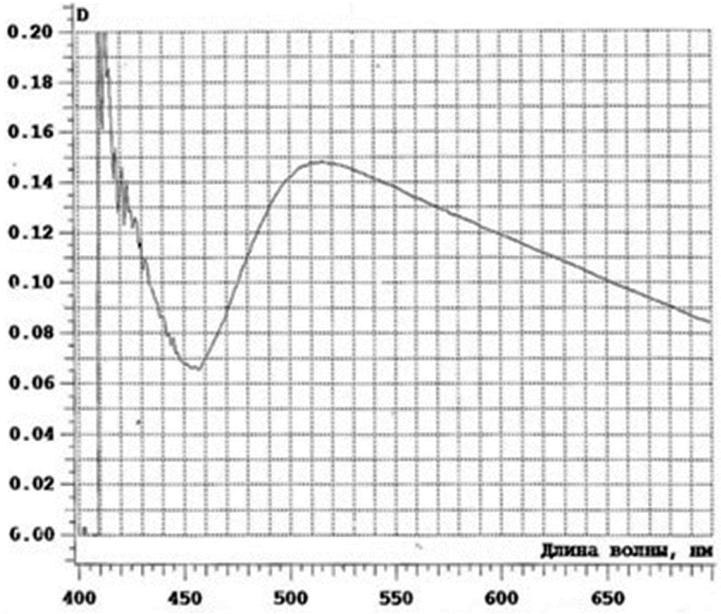



**Рис. 1.** Спектр водного извлечения цветков бузины после гидролиза и взаимодействия с пикратом натрия

Чтобы убедиться в достоверности полученных результатов, путём разложения ферроцианида калия концентрированной серной кислотой было получено соединение цианид-ионов с пикриновой кислотой, которое использовалось в качестве стандарта. Спектр данного соединения был измерен и сравнен со спектрами исследуемых извлечений цветков бузины, косточек абрикоса и вишни после проведения соответствующих этапов методики (рис. 2). Полученные спектры поглощения имеют пожую структуру, что позволяет предположить идентичность исследуемых веществ.

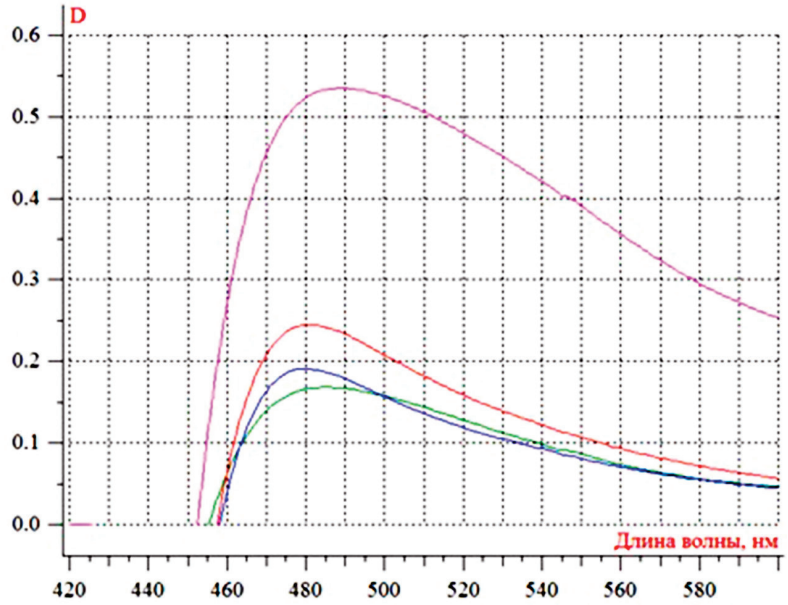



**Рис. 2.** Спектры соединения-стандарта цианид-ионов с пикриновой кислотой (зелёный), водных извлечений из цветков бузины (синий), косточек вишни (красный), косточек абрикоса после гидролиза и взаимодействия с пикратом натрия

Данную методику можно использовать для количественного определения цианогликозидов в растительном сырье. Коэффициент поглощения соединения цианид-иона с пикратом натрия при 510 нм известен из литературных источников [1]. Содержание цианогликозидов в растительном сырье может быть рассчитано по формуле:

$$X = 396 \times A \times \frac{100}{z} \times V\text{извл} \times F,$$

где: A – оптическая плотность извлечения

z – масса сырья, мг

$V_{извл}$ – объём полученного извлечения

F – фактор разведения

В ходе исследования было установлено, что наблюдать красную окраску раствора можно без проведения кислотного гидролиза в водном извлечении из цветков бузины после создания щелочной среды, добавления пикриновой кислоты и нагревания. В ходе проведения параллельного опыта с кислотным гидролизом была установлена идентичность визуальных эффектов и спектров поглощения. Данный результат может быть обусловлен кислым pH среды (pH 4-5) водного извлечения из цветков бузины. Таким образом, для качественного анализа растительного сырья на содержание цианогликозидов может быть использована ускоренная методика без проведения кислотного гидролиза.

## Выводы

В ходе исследования была подобрана оптимальная методика обнаружения цианогликозидов в растительном сырье «Бузины цветки», позволяющая проводить стандартизацию ЛРС по содержанию цианогликозидов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Rezaul Haque M., Howard Bradbury J. Total cyanide determination of plants and food using the picrate and acid hydrolysis method. Food chemistry, 2002; 77: 107-114.

2. Nambisan B., Sundaresan S. Spectrophotometric determination of cyanoglucosides in cassava. J Assoc Off Anal Chem., 1984 May-Jun;67(3):641-3.

**SUMMARY**

***DETERMINATION OF THE AMOUNT OF CYANOGLUCOSIDES IN HERBAL RAW MATERIAL***

**Shinko T. G. 5th year student**
**Novosibirsk State Medical University**
**52, Krasny Prospect, Novosibirsk, Russian Federation**

The objective of the study was to determine cyanogenic glucosides in Sambucci nigri flos, cherry and apricot cernels for the purpose of standardization. The base of the method is acid hydrolysis of cyanogenic glucosides to cyanide-ion and it's reaction with sodium picrate. The red-coloured substance is formed and it's absorbance can be measured with use of spectrophotometer at 510 nm for quantitative determination.

***Key words:*** cyanoglucosides, Sambuccum nigrum, picric method.

**REFERENCES**

1. Rezaul Haque M., Howard Bradbury J. Total cyanide determination of plants and food using the picrate and acid hydrolysis method. Food chemistry, 2002; 77: 107 – 114.

2. Nambisan B., Sundaresan S. Spectrophotometric determination of cyanoglucosides in cassava. J Assoc Off Anal Chem. 1984 May-Jun; 67(3): 641-3.

## ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДИКИ ФЕРМЕНТАТИВНОГО ГИДРОЛИЗА ДЛЯ ИЗОЛИРОВАНИЯ ДИМЕДРОЛА ИЗ КРОВИ

**Щавлева Е.А., студ. 5 курса**
Руководитель: **Стрелова О.Ю.,** к. хим.наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** elena.schavleva@pharminnotech.com

Для разрушения комплекса токсического вещества с белками крови возможно применение методик ферментативного гидролиза. Разработана методика гидролиза модельного комплекса лекарственное вещество–плазма крови с помощью протеолитических ферментов для некоторых лекарственных веществ (кофеин, фенобарбитал, барбамил, целекоксиб). Предполагается применить разработанную ранее методику для изолирования димедрола и фенибута из цельной крови.

***Ключевые слова:*** *изолирование, кровь, ферментативный гидролиз, протеолитические ферменты, димедрол, фенибут.*

Химико-токсикологический анализ в случае острых отравлений различными ядами, и в частности лекарственными средствами, является одним из наиболее важных этапов в комплексе диагностических и лечебных мероприятий. Проведение лабораторного исследования включает четыре основных этапа: изолирование токсических веществ из биологического объекта (биологических жидкостей, биологического материала), очистку и концентрирование полученного извлечения, идентификацию веществ и их количественное определение. При диагностике отравлений наиболее информативной жидкостью является кровь, так как она позволяет судить о наличии и фактическом содержании токсиканта в организме в данный момент времени. После поступления в кровеносное русло токсическое вещество в той или иной степени связывается с белками плазмы крови, преимущественно альбумином, и фармакокинетический показатель степень связывания веществами с белками для некоторых лекарственных веществ может достигать 90-98% (производные 1,4-бензодиазепинов, фенотиазины и др.) [1]. Существующие методы изолирования из крови не учитывают связанную фракцию токсиканта, а извлекают только его свободную фракцию. Поэтому актуальным является вопрос разработки такого метода изолирования, который позволит максимально разрушить комплекс белок – токсикант и существенно повысить эффективность лабораторной диагностики острых отравлений.

Весьма интересным и перспективным является возможность применения с этой целью различных ферментативных препаратов. Методики ферментативного гидролиза биологической жидкости преимущественно мочи встречается в литературе. Сведения о применении протеолитических ферментов для гидролиза крови или плазмы крови с целью выделения токсических веществ в литературе ограничены [2].

Существующие методы изолирования токсических веществ из крови практически не позволяют выделить фракцию токсиканта, связанную с белками крови, и при ЖЖЭ в органический слой экстрагируется только его свободная фракция [2].

В связи с вышеизложенным, для целей химико-токсикологического анализа актуальным остается вопрос разработки новых методик изолирования токсических веществ, позволяющих максимально разрушить комплекс «белок – токсикант». Это позволит существенно увеличить процент выделенного токсического вещества, что, в свою очередь, повысит эффективность лабораторной диагностики острых отравлений.

В ранее выполненной на кафедре фармацевтической химии работе [2] было показано, что этот метод изолирования лекарственных средств из плазмы крови разрушает комплекс «белок-токсикант», наилучшие результаты были получены при использовании химотрипсина и папаина.

Однако в практике работы судебно-химических и химико-токсикологических лабораторий чаще всего работают с цельной кровью. Поэтому для более широкого внедрения разработанной методики в практику работы требуется апробация на цельной крови.

Целью нашей работы является адаптация разработанной методики ферментативного гидролиза на цельной крови на примере димедрола и разработка методики ферментативного гидролиза для фенибута.

Дифенгидрамина гидрохлорид (димедрол) является с одной стороны хорошо изученным в судебно-химическом плане веществом; с другой стороны, проблема диагностики отравления димедролом стоит достаточно остро и количество отравлений им не снижается. Последнее время возрос интерес токсикологической химии и к фенибуту, анксиолитическому и ноотропному средству, β-фенильное производному нейромедиатора γ-аминомасляной кислоты. Лекарственное средство применяется при астенических и тревожно-невротических состояниях, беспокойствах, тревоге, страхе, бессоннице, а также в качестве успокаивающего средства перед хирургическим вмешательством. Препарат усиливает и удлиняет эффект снотворных, противопаркинсонических и противоэпилептических средств, нейролептиков, наркотических анальгетиков.

**Экспериментальная часть**

В центрифужную пробирку помещали 5 мл крови и добавляли 5 мл 500 мкг/мл раствора димедрола в фосфатном буфере (pH=7,4) и термостатировали 1 ч при 37°С. Получали модельную смесь и делили на две части. К 5 мл модельной смеси прибавляли 5 мл 0,02% раствора фермента (химопсина, химотрипсина или трипсина) в 0,1 М растворе аммония гидрокарбоната или раствор папаина (в 3 мл раствора ацетатного буфера с pH=4,5, 1 мл 0,002 М раствора трилона Б и 1 мл 0,1% раствора цистеина, проводили коррекцию pH до 7-9 с помощью диэтиламина) и вновь термостатировали 1 ч 37°С, охлаждали. Из обеих порций модельной смеси проводили экстракцию хлороформом 3 раза, порции по 5 мл при pH=9-10 (аммиак водный 25%). Извлечения объединяли, выпаривали до сухого остатка при комнатной температуре. Сухой остаток объединенной вытяжки растворяли в 600 мкл комплексного растворителя (дихлорметан, дихлорэтан, гептан, пропанол-2) и исследовали методом газовой хроматографии на хроматографе Agilent 7890 A с масс-селективным детектором 5977 MSD. Пробы вводили автоматически. Условия анализа: газ-носитель гелий, скорость потока через колонку 0,8 мл/мин, температура испарителя 280 $^0$С, температура интерфейса МС детектора 290 $^0$С, температура колонки программируемая: начальная – 80 $^0$С в течение 0,4 мин, нагревание со скоростью 50 $^0$С/мин до 100 $^0$С, далее 30$^0$ С/мин до 300 $^0$С с выдержкой при конечной температуре 5 мин. Режим сканирования: по полному ионному току (SCAN) в диапазоне масс m\z 40-500 а.е.м. В газовый хроматограф автоматически с помощью автосамплера вводили 1 мкл исследуемого раствора в комплексном растворителе [3]. Полученные результаты показывают, что методом прямой жидкость жидкостной экстракции из крови изолируемся 3,8% ±1,2 основания димедрола, что согласуется с данными литературы по степе-

ни связывания димедрола с белками плазмы крови. После ферментативного гидролиза с применением трипсина было экстрагировано 15,3% ±0,6, химотрипсина – 22,1%±0,4 и химопсина 23,5% ±1,6. Полученные результаты также согласуются с данными литературы [2].

**Выводы**

Методика гидролиза протеолитическими ферментами (химопсином, химотрипсином и трипсином) может быть использована для изолирования лекарственных веществ их цельной крови, полученные результаты сопоставимы с результатами, полученными для плазмы. Данную методику планируется применить для изолирования фенибута.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Куценко С.А. Основы токсикологии. – СПб.: Фолиант, 2004.–720 с.
2. Чувина Н.А. Изолирование лекарственных средств из плазмы крови с применением протеолитических ферментов: Автореф. дис. … канд. фарм. наук. – СПб.; 2013. – 24 с.
3. Слустовская Ю.В., Кашеутова В.С, Стрелова О.Ю. Разработка методики ферментативного гидролиза для изолирования димедрола из образцов волос. Фармация, 2017; 3(66): 12–16.

**SUMMARY**

***APPLICATION OF THE METHOD OF ENZYMATIC HYDROLYSIS FOR INSULATION OF DIMEDROL FROM BLOOD***

**Schavleva E.A 5th year student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg 197376, Russian Federation**

It is possible to use the methods of enzymatic hydrolysis to destroy the complex of toxic substance with blood proteins. A technique for hydrolysis of a model drug-plasma complex with the help of proteolysis enzymes for medicinal substances (caffeine, phenobarbital, barbamyl, celecoxib) has been developed. It is supposed to apply the previously developed technique for isolating Dimedrol and Phenibut from whole blood.

***Key words***: isolation, blood, enzymatic hydrolysis, proteolytic enzymes, dimedrol, phenibut.

**REFERENCES**

1. Kutsenko S.A. Fundamentals of Toxicology. – St. Petersburg: Folio, 2004. – 720 p.
2. Chuvina N.A. Isolation of drugs from blood plasma with the use of proteolytic enzymes: Author's abstract. dis. ... cand. farm. sciences. – St. Petersburg; 2013. – 24p.
3. Slustovskaya Ju.V., Kasheutova V.S., Strelova O.Ju. Development of a technique of enzymatic hydrolysis to isolate diphenhydramine from hair samples. Farmacija, 2017; 3(66):12-16.

## ИЗУЧЕНИЕ СТЕПЕНИ ОЧИСТКИ СТОЧНЫХ ВОД ОТ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ МЕТОДОМ ОБРАТНОГО ОСМОСА

**Эрдни-Гаряев С.Э., асп. 3 года обучения;**
**Коряковская М.О., студ. 3 курса; Пюрбеева А.А., студ. 3 курса**
**Гиленко А.О., студ. 2 курса; Крюкова К.И., студ. 2 курса; Пятиизбянцев.А.А., студ. 2 курса**
Руководитель**: Дмитриева И.Б.,** д.х.н., доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** sergey.erdny-garyaev@pharminnotech.com

Исследован процесс очистки сточных вод методом обратного осмоса от атенолола, бензилпенициллина, диклофенака, римантадина и ципрофлоксацина. Степень очистки веществ определяли по изменению

концентрации растворов до и после прохождения через обратноосмотическую мембрану спектрофотометрическим методом. Степень очистки составила 95-98%.

***Ключевые слова:*** *атенолол, бензилпенициллин, диклофенак натрия, обратный осмос, римантадин, ципрофлоксацин, спектрофотометрия.*

В настоящее время особое место занимает проблема загрязнения окружающей среды, в частности – водных объектов. Во многих странах проводятся исследования по обнаружению, очистке и влиянию на окружающую среду микрозагрязнителей. Среди микрозагрязнителей, накапливающихся в различных поверхностных водах, большую опасность вызывают загрязняющие вещества, содержащиеся в малых дозах. К ним, в первую очередь, относятся неразлагаемые или трудно разлагаемые препараты.

Обратный осмос – процесс, в котором, при определённом давлении, растворитель (обычно вода) проходит через полупроницаемую мембрану из более концентрированного в менее концентрированный раствор, то есть в обратном для осмоса направлении. При этом мембрана пропускает растворитель, но не пропускает некоторые растворённые в нём вещества. Движущей силой обратного осмоса является разность давлений.

Целью данного исследования является изучение обратноосмотического метода очистки сточных вод от биологически активных веществ.

**Экспериментальная часть**

В качестве объекта исследования использовались препараты:

1) атенолол: 4-[2-Гидрокси-3-[(1-метилэтил)амино]пропокси] бензолацетамид (в виде моногидрохлорида). – $C_{14}H_{22}N_2O_3$, молекулярная масса – 266.336, производства ОАО «Синтез».; ципрофлоксацин: 1-Циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1пиперазинил)-3-хинолинкарбоновая кислота. – $C_{17}H_{18}FN_3O_3$, молекулярная масса – 331,346, производства ОАО «Синтез»; натриевая соль диклофенака: натриевая соль 32-(2-(2,6-Дихлорфениламино)фенил)уксусной кислоты. – $C_{14}H_{11}C_{l2}NO_2$, молекулярная масса – 319,148, производства ООО ФК «Славянская аптека»; натриевая соль бензилпенициллина: натриевая соль 3,3-диметил-7-оксо-6-фенилацетамидо-4-тиа-1-аза-бицикло-[3,2,0] -гептан-2-карбоновой кислоты. – $C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$, молекулярная масса – 356,38, производства ОАО «Синтез»; чистая субстанция Римантадин.- (альфа-Метилтрицикло[3.3.1.1\3,7] декан-1-метанамин (в виде гидрохлорида) $C_{l2}H_{21}N$.

Количество отфильтрованных веществ определяли по изменению концентрации растворов до и после прохождения через обратноосмотическую мембрану спектрофотометрическим методом [3].

В исследовании использовалась Мембрана Asprinn TW40-1812-50, страна производства – США. Технические характеристики Asprinn TW40-1812-50:

Для определения степени очистки воды обратноосмотическим методом были приготовлены 5 растворов препаратов по 1 л различной концентрации (атенолол – 0.1%; ципрофлоксацин – 0.02%; диклофенак натрия – 0.025%; бензилпенициллина натриевая соль – 2000 ЕД/мл; римантадин – 0.04%). Сосуд емкостью 1,4 л подсоединялся к водопроводному крану для создания необходимого давления с одной стороны, с другой подключался к системе обратного осмоса.

После прохождения раствора через мембрану собиралась вода очищенная в колбы емкостью 125 мл и 250 мл, для определения концентрации веществ спектрофотометрическим методом. Пробы брались на отметках 125 мл, 250 мл, 500 мл, 750 мл и 1000 мл [3].

Измерения проводились на спектрофотометре СФ 2000. В работе были определены аналитические длины волн для водных растворов препаратов: атенолол – 275 нм, ципрофлоксацин – 278 нм, бензилпенициллин – 322 нм, диклофенак натрия – 276 нм, римантадин – 190 нм.

Построены калибровочные графики D – C. Из графиков видно, что калибровочные графики отражают линейный характер зависимости оптической плотности от концентрации (C) препаратов. Определены концентрации препаратов в растворах до прохождения и после прохождения растворов через мембрану [3]. Результаты исследования представляли в графической форме (рис. 1-5). Из рис. 1-5 видно, что раствор после прохождения через мембрану полностью очищается от биологически активных веществ.

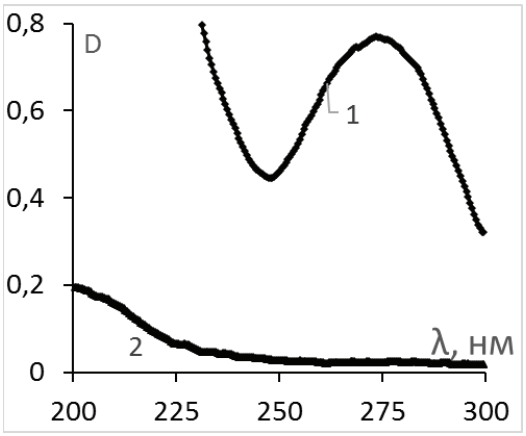



**Рис. 1**. D – λ раствора диклофенака натрия:
1 – исходный раствор, 2 – прошедший через мембрану

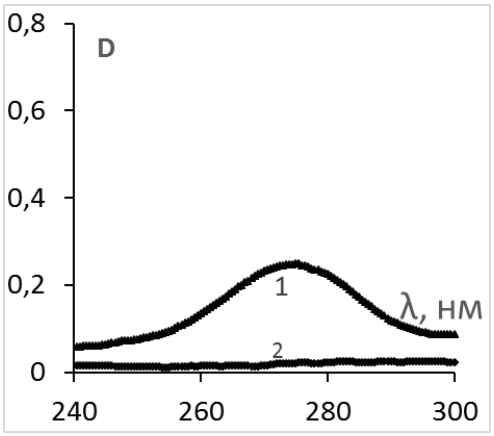
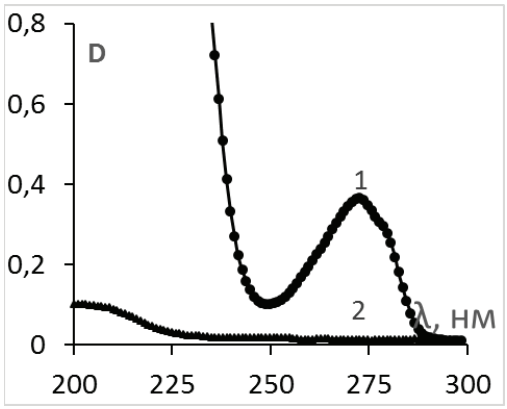



**Рис. 2**. *D* – λ раствора ципрофлоксацина:
1 – исходный раствор, 2 – прошедший через мембрану




у
**Рис. 3**. D – λ раствора атенолола:
1 – исходный раствор, 2 – прошедший через мембран

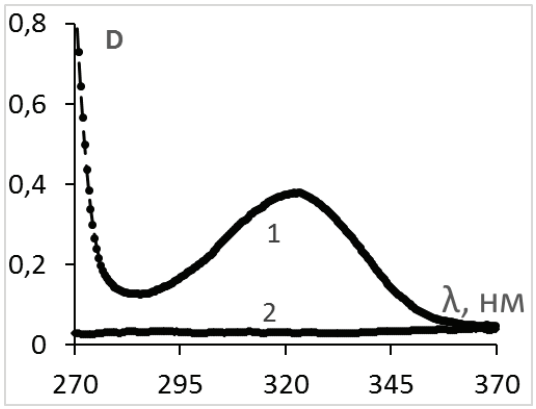



**Рис. 4.** D – λ раствора натриевой соли
бензилпенициллина:
1 – исходный раствор, 2 – прошедший через мембрану

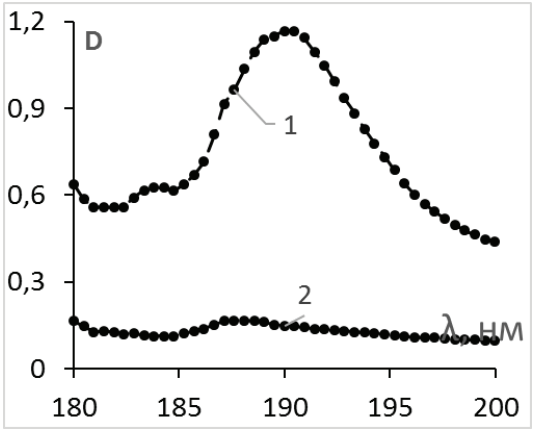



**Рис. 5.** D – λ раствора римантадина: 1 – исходный раствор, 2 – прошедший через мембрану

**Выводы**

В работе установлено, что очистка сточных вод от атенолола, бензилпенициллина, диклофенака натрия, римантадина и ципрофлоксацина методом обратного осмоса достигает степени извлечения порядка 95-98%.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Judd S., Judd C. The MBR Book: Principles and Applications of Membrane Bioreactors in Water and Wastewater Treatment. – Elsevier Ltd., Great Britain, 2006. – 342 p.
2. Case Studies GE Water & Process Technologies / pharmaceutical wastewater treatment, Electronic resource, View at :http://www.gewaterxom/pd^Case%20StudiesCust/Americas/English/CS-PHAR-INDWW-EN-1106-NA%20GE%20Logo.pdf.
3. Физическая и коллоидная химия. Практикум. / Под ред. Беляева А.П. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2012. – 350 с.

**SUMMARY**

***STUDY OF THE DEGREE OF TREATMENT OF SEWAGE WATER FROM BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES THE METHOD OF REVERSE OSMOSIS***

**Erdni-Garyaev S. E., 3rd posgraduate student; Koryakovskaya M.O., 3rd year student; Pyurbeeva A.A., 3rd year student; Gilenko A.O., 2nd year student; Kryukova K.I., 2nd year student; Pyatiizbyantsev A.A., 2nd year student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The process of sewage treatment was studied by method of the reverse osmosis from atenolol, benzylpenicillin, diclofenac, rimantadine and ciprofloxacin. The degree of purification of substances was determined by changing the concentration of solutions before and after passing through RO membrane by spectrophotometry. The degree of purification was 95-98%.

***Key words***: atenolol, benzylpenicillin, sodium diclofenac, reverse osmosis, rimantadine, ciprofloxacin, spectrophotometry.

**REFERENCES**

1. Judd S., Judd C. The MBR Book: Principles and Applications of Membrane Bioreactors in Water and Wastewater Treatment. – Elsevier Ltd., Great Britain, 2006. – 342 p.
2. Case Studies GE Water & Process Technologies / pharmaceutical wastewater treatment, Electronic resource, View at :http://www.gewaterxom/pd^Case%20StudiesCust/Americas/English/CS-PHAR-INDWW-EN-1106-NA%20GE%20Logo.pdf.
3. Physical and colloid chemistry. Practicum./ ed. A.P. Belyaev – M.: GEOTAR-MEDIA, 2012. – 350 p.

## РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ВИТАМИНОВ В ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСАХ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ.

**Юдин Д.В., студ. 3 курса**
Руководитель: **Никитина Т.Г.**, к.х.н., ст. преподаватель.
Санкт-Петербургский государственный университет
Институт Химии
198504, Санкт-Петербург, Петергоф, Университетский пр., д. 26, Российская Федерация

***E-mail:*** dmitriy-yudin97@mail.ru

Разработана экспрессная методика определения водорастворимых витаминов в витаминно-минеральных комплексах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

***Ключевые слова:*** *высокоэффективная жидкостная хроматография, водорастворимые витамины, витаминно-минеральные комплексы.*

Витамины играют важную роль в организме человека: выполняют каталитическую функцию в составе активных центров различных ферментов, участвуют в обмене веществ и гуморальной регуляции в каче-

стве прогормонов и гормонов. Большинство витаминов не синтезируются в организме человека, поэтому они должны регулярно и в достаточном количестве поступать в организм с пищей или в виде витаминно-минеральных комплексов (ВМК), что обуславливает необходимость разработки экспрессных методик их определения. В статье ОФС.1.2.3.0017.15 Государственной Фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ XIII) изложены общие принципы определения витаминов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [1]. Разделение смеси витаминов осуществляют на обращенно-фазовом сорбенте С18 при использовании в качестве подвижной фазы смеси метанол – уксусная кислота – гептансульфонат натрия (ион-парный реагент). Время анализа составляет 15-20 мин.

Данная работа посвящена разработке экспрессной методики определения водорастворимых витаминов методом ВЭЖХ при использовании в качестве подвижной фазы смеси ацетонитрил – фосфорная кислота.

## Экспериментальная часть

Аппаратура и условия анализа. Хроматограф жидкостный «Стайер» со спектрофотометрическим детектором (АО «Аквилон»). Элюент: ацетонитрил (1 %) – раствор $H_3PO_4$ (99 %), расход элюента 1,0 мл/мин. Колонка из нержавеющей стали (250 мм х 4,6 мм) с сорбентом «Luna» С18, средний размер частиц 5 мкм. Объем дозирующей петли 20 мкл. Шприц стеклянный емкостью 100 мкл. Температура термостата колонок – 45 $^0$С; Программное обеспечение «Мультихром 3.х».

Использованные реактивы: Тиамин (Thiamine hydrochloride), SIGMA-ALDRICH, >99%, никотиновая кислота SIGMA-ALDRICH, >99%, пиридоксин (Раствор для инъекций, 1 ампула содержит 0,05 г/мл пиридоксина гидрохлорида), аскорбиновая кислота (L-Ascorbic acid, SIGMA-Life science, >99%), никотинамид (Fluka Analytical, >98,5), о-фосфорная кислота, ЛенРеактив, 85%, ацетонитрил: Криохром, сорт 0 (содержание воды не более 0,03%), деионизованная вода.

Подготовку проб для анализа осуществляли в соответствии с ГФ РФ [1].

Для выбора оптимальной длины волны детектирования были получены хроматограммы разделения стандартной смеси витаминов в диапазоне длин волн детектирования 230 – 280 нм. При длине волны детектирования 254 нм наблюдается максимальная чувствительность для витаминов В1, С и никотиновой кислоты, а витамин В6 целесообразно детектировать при длине волны 270 нм. Поэтому в последующих экспериментах автоматически переключали длину волны детектирования после выхода пика аскорбиновой кислоты.

Было изучено влияние кислотности подвижной фазы на удерживание витаминов (рис. 1). Зависимости коэффициентов распределения (Kd) от кислотности элюента для никотиновой и аскорбиновой кислот аналогичны: с увеличением кислотности среды наблюдается сначала незначительное увеличение Kd, что связано с подавлением диссоциации карбоксильных групп и обе кислоты переходят в недиссоциированную форму.

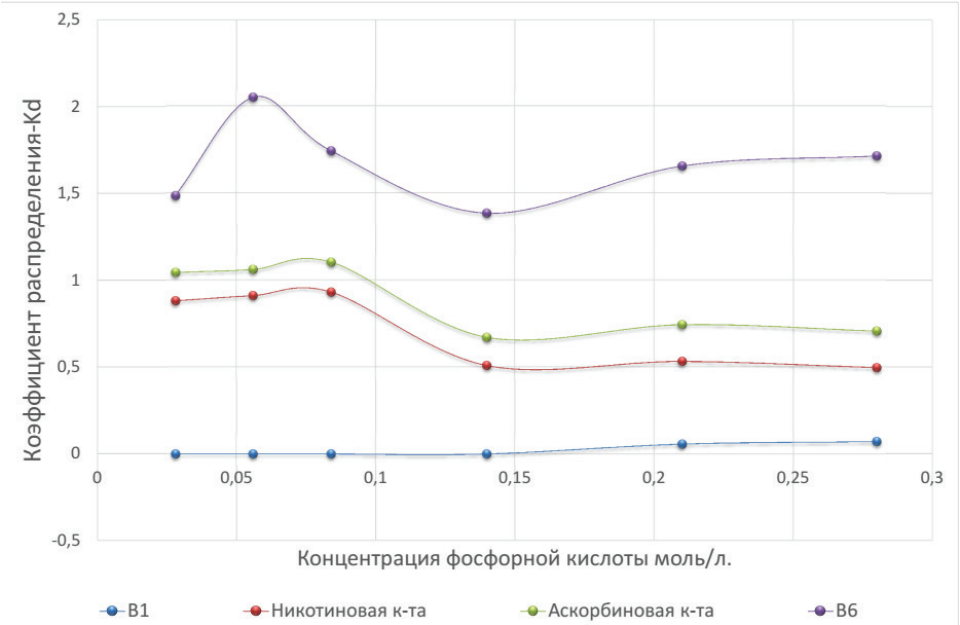



**Рис. 1.** Зависимость коэффициентов распределения витаминов от кислотности подвижной фазы

Дальнейшее повышение кислотности вызывает уменьшение Kd, что для никотиновой кислоты связано с протонированием атома азота в пиридиновом кольце, а для аскорбиновой кислоты – с протонированием атома кислорода в фурановом цикле. Дальнейшее увеличение кислотности практически не влияет на величины Kd. Молекула тиамина включает в себя положительно заряженный тиазолильный фрагмент, вследствие чего является высокополярным органическим соединением и не удерживается сорбентом. Было установлено, что при кислотности 0,21 М и выше наблюдается отделение пика тиамина от системного пика. Вероятно, при этих концентрациях фосфорная кислота выступает в качестве ион-парного реагента, что увеличивает удерживания витамина В1. Аналогично в данном диапазоне кислотности ведет себя пиридоксин, в молекуле которого присутствует атом азота пиридинового кольца, обладающий ярко выраженными основными свойствами. На основании проведенных исследований для дальнейших экспериментов была выбрана концентрация кислоты 0,21 моль/л (pH=1,4), время анализа в этих условиях не превышает 6 мин (рис. 2).

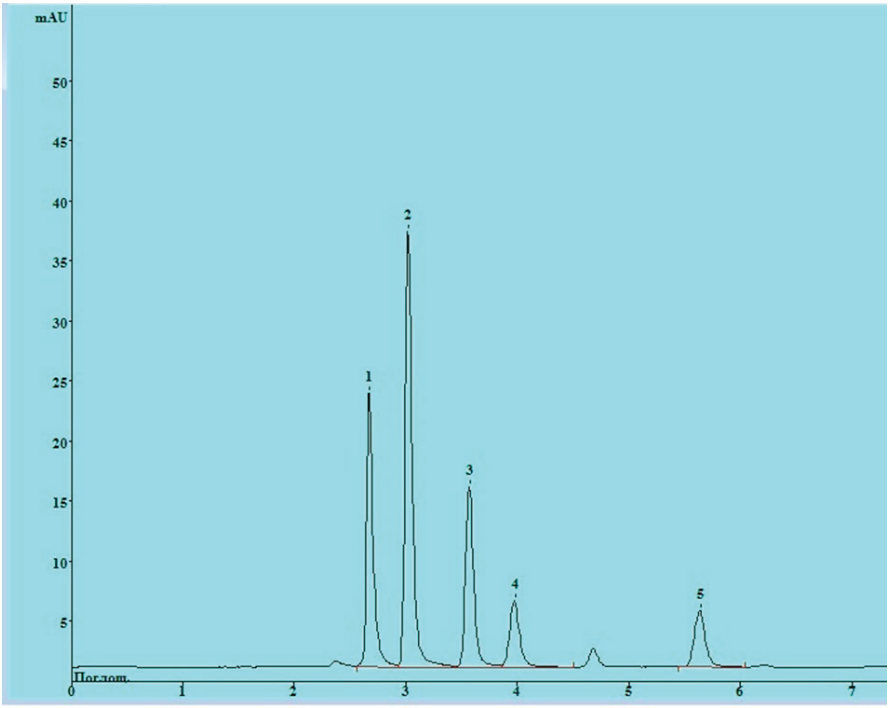



**Рис. 2.** Хроматограмма разделения стандартной смеси 5 витаминов
1 – $B_1$ (5,0 мг/л), 2 – никотинамид (20,0 мг/л), 3 – никотиновая к-та (5,0 мг/л),
4 – аскорбиновая к-та (5,0 мг/л), 5 – $B_6$ (5,0 мг/л).

Было установлено, что градуировочные зависимости определения витаминов линейны в диапазоне концентраций 1 – 20 мг/л: $B_1$ – S = 23,0·C (0,9987), никотинамид – S = 16,6·C (0,9993), никотиновая кислота – S = 16,1·C (0,9998), аскорбиновая кислота – S = 12,6·C (0,9992), $B_6$ – S = 7,35·C (0,9992).

В таблице 1 представлены результаты определения витаминов в реальных пробах ВМК. Найденные значения витаминов группы В соответствуют данным, приведенными в инструкциях по применению ВМК, тогда как найденные содержания витамина С завышены.

**Таблица 1**

**РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ВИТАМИНОВ В ВМК.**

(все данные приведены на таблетку препарата)

| Витамин | «Ундевит» | | «Берокка плюс» | |
|---|---|---|---|---|
| | найдено, мг | паспорт, мг | найдено, мг | паспорт, мг |
| Тиамин | 1,3 ± 0,5 | 2 | 14,9 ± 0,4 | 15 |

| Витамин | «Ундевит» | | «Берокка плюс» | |
|---|---|---|---|---|
| | найдено, мг | паспорт, мг | найдено, мг | паспорт, мг |
| Никотинамид | 18,1 ± 1,2 | 20,0 | 54,7 ± 1,5 | 50 |
| Аскорбиновая кислота | 89 ± 8 | 75,0 | 570 ± 5 | 500 |
| Пиридоксин | 3,2±0,3 | 3,0 | 9,5±0,3 | 10 |

**Вывод**

Разработана экспрессная методика ВЭЖХ определения 5 витаминов при использовании в качестве элюента смеси 0,21 М раствора фосфорной кислоты и ацетонитрила (99:1), которая была использована для анализа реальных проб ВМК.

Работа выполнена в РОЦ по направлению Химия (СПбГУ).

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Государственная фармакопея 13 издания. ОФС.1.2.3.0017.15 «Методы количественного определения витаминов».

**SUMMARY**

***DEVELOPMENT OF A TECHNIQUE FOR THE DETERMINATION OF WATER-SOLUBLE VITAMINS IN VITAMIN-MINERAL COMPLEXES BY HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY***

**Yudin D.V., 3rd year student**
**Saint Petersburg State University, Institute of Chemistry**
**26, University prospectus, Peterhof, St. Petersburg, 198504, Russian Federation**

Express procedure has been developed for the determination of water-soluble vitamins in vitamin-mineral complexes by the method of high-performance liquid chromatography (HPLC).

***Key words:*** high-performance liquid chromatography, water-soluble vitamins, vitamin-mineral complexes.

**REFERENCES**

1. State Pharmacopoeia of the XIII edition. GPA.1.2.3.0017.15 «Methods of quantitative determination of vitamins».

## ВЛИЯНИЕ РН НА СПЕКТРЫ ПОГЛОЩЕНИЯ ПАРАЦЕТАМОЛА

**Яковлева З.С., студ. 2 курса**
Руководитель: **Павлова Е.Ю.,** к.х.н., старший преподаватель
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** capadgra@gmail.ru

На спектрофотометре СФ-2000 исследовано влияние pH на электронные спектры поглощения парацетамола в ближней ультрафиолетовой и видимой области. Показано, что при значениях pH от 2 до 9 спектры поглощения парацетамола не меняются. При больших значениях происходит сдвиг спектров в длинноволновую область.

***Ключевые слова:*** *концентрация, парацетамол, pH, спектры поглощения, спектрофотометрия.*

Парацетамол (N-(4-гидрофенил)ацетамид) (рис. 1) лекарственное вещество, оказывающее противовоспалительное и жаропонижающее воздействие и является сравнительно безопасным препаратом.

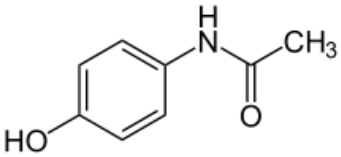



**Рис. 1.** Парацетамол

Для проведения качественного анализа парацетамола согласно Фармакопее приводится ИК-спектр, а для количественного анализа используется титрование. Наиболее удобным методом определения концентрации большинства веществ, в том числе и парацетамола является фотометрический метод (аналитическая длина волны – 247-255 нм[4]). Помимо поглощения самого парацетамола может использоваться также поглощение или люминесценция его соединений. Положение максимума поглощения в спектре зависит от строения хромофорной группы, от природы заместителей, и, поскольку парацетамол содержит ацетамидную группу, pH раствора может сказываться на спектре поглощения парацетамола за счет этой группы. В связи с этим исследуется влияние pH на электронные спектры парацетамола в видимой и ближней УФ-области.

## Экспериментальная часть

Измерение проводилось на спектрофотометре СФ-2000 при длинах волн от 180 до 500 нм. Концентрация парацетамола в исследуемых растворах – 0,01 г/л, что обусловлено сравнительно низкой растворимостью парацетамола в воде (при увеличении концентрации белее 0,05 г/л наблюдается нарушение закона Бугера-Ламберта-Бера). Значения pH варьировались от 2 до 12.

Рассмотрим влияние pH среды на спектры парацетамола (рис. 2). Как видно из рис. 2, в кислой среде (pH = 3-3,8) не происходит смещение максимума поглощения по сравнению с дистиллированной водой (pH = 5,59) или нейтральными значениями, что свидетельствует об отсутствии каких-либо изменений в молекулах парацетамола.

В щелочной области при pH, больших 9, происходит сдвиг спектра в длинноволновую область на величину порядка 15 нм и увеличение поглощения света, что, вероятно, связано с тем, что при гидролизе в щелочной среде ацетамидная группа разрушается и из парацетамола образуется до уксусная кислота и п-аминофенол [5]. В связи с вышесказанным, готовить растворы парацетамола предлагается в слабокислой или нейтральной среде (в Фармакопее предлагается использовать растворы с pH = pH воды).

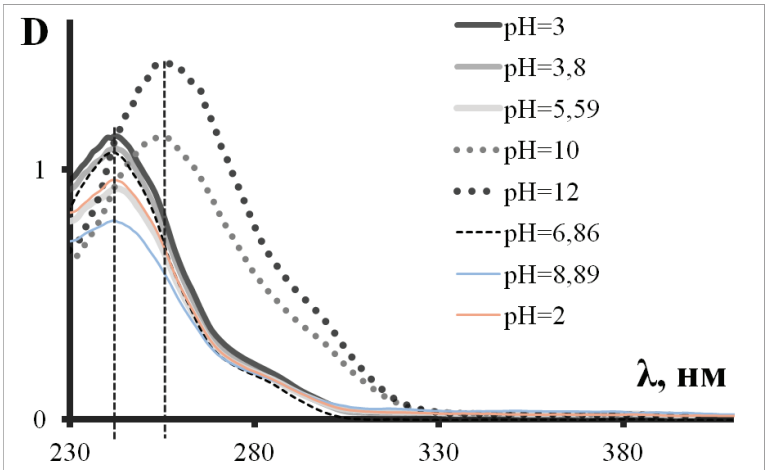



**Рис. 2.** Влияние pH среды на спектры поглощения водных растворов парацетамола

## Выводы

Исследование спектров парацетамола в диапазоне pH от 2 до 12 показало, что в слабокислой и нейтральной области молекулы парацетамола стабильны. В щелочной среде при pH больше 10 происходит

сдвиг спектра в длинноволновую область, что свидетельствует о разложении ацетамидной группы парацетамола в щелочной среде.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Беляев А.П., Рубец В.П., Антипов В.В., Рыбников А.О., Беляева С.А. Кристаллизация парацетамола ромбической формы. Бутлеровские сообщения, 2014; 37 (3): 113-119.

2. Dibbern H.W., Muller R.M., Wirbitzky E. UV and IR spectra: pharmaceutical substances (UV and IR) and pharmaceutical and cosmetic excipients (IR). – Aulendorf (Germany): ECV, Editio Cantor-Verl., 2002. – 1764 p.

3. Dahlin D.C., Nelson S.D. Synthesis, Decomposition kinetics and preliminary toxicological studies of pure N-acetyl-p-benzoquinone imine, a proposed toxicological metabolite of acetaminophen. J.Med. Chem., 1982; 25: 885-886.

## SUMMARY

### *INFLUENCE OF PH ON THE SPECTRA OF ABSORPTION OF PARACETAMOL*

**Yakovleva Z. S., 2nd year student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The effect of pH on the electronic spectra of absorption of paracetamol in the near ultraviolet and visible region was investigated on the spectrophotometer SF-2000. It was shown that the absorption spectra of paracetamol don't change at pH values from 2 to 9. At large values, the spectra shift to the long-wave region.

***Key words:*** concentration, paracetamol, pH, absorption spectra, spectrophotometry.

## REFERENCES

1. Belyaev A.P., Rubets V.P., Antipov V.V., Ribnikov A.O., Belyaeva S.A. Crystallization of paracetamol of rhombic form. Butlerov Communications, 2014; 37(3): 113-119 (in Russ.).

2. Dibbern H.W., Muller R.M., Wirbitzky E. UV and IR spectra: pharmaceutical substances (UV and IR) and pharmaceutical and cosmetic excipients (IR). – Aulendorf (Germany): ECV, Editio Cantor-Verl., 2002. – 1764 p.

3. Dahlin D.C., Nelson S.D. Synthesis, Decomposition kinetics and preliminary toxicological studies of pure N-acetyl-p-benzoquinone imine, a proposed toxicological metabolite of acetaminophen. J.Med. Chem., 1982; 25: 885-886.

# СЕКЦИЯ 5. СОВРЕМЕННЫЕ МОДЕЛИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ И РЕГУЛИРОВАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА В СТРАНАХ ЕВРАЗЭС

## РАЗРАБОТКА ИНСТРУМЕНТАРИЯ ДЛЯ АНАЛИЗА МНЕНИЯ ЭКСПЕРТОВ (НА ПРИМЕРЕ РЫНОЧНОГО СЕГМЕНТА ФИТОПРЕПАРАТОВ)

**Акамова А.В., асп. 3 года обучения; Леонова Т.А., студ. 4 курса; Фролова Е.А., студ. 4 курса**
Руководитель**: Немятых О.Д.,** докт. фарм. наук, проф**.**
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** alexandra.akamova@pharminnotech.com

Разработана структура анкеты для анализа мнения респондентов (врачей) о препаратах растительного происхождения, а также обоснована необходимость проведения опросных исследований для максимально корректной оценки перспективных рыночных сегментов.

***Ключевые слова:*** *фитопрепараты, препараты растительного происхождения, инструментарий, анкеты, мнение врачей.*

Разработка лекарственных препаратов (ЛП) с поливалентной терапевтической активностью на фоне надлежащего профиля безопасности, особенно в условиях длительного лечения, способных оказывать щадящее действие на организм, является одним из перспективных направлений фармацевтической науки и одним из базовых элементов направления «Превентивная медицина» в рамках «дорожной карты» HealthNet. В связи с этим, отмечается интерес науки к лекарственным растениям, чья ценность обоснована сродством биологически активных веществ организму человека [1,2].

Проведенными ранее исследованиями установлено, препараты лекарственного растительного сырья, в т. ч. сборы, имеют наибольший (31,54 %) удельный вес на фармацевтическом рынке России. Произведены растительные препараты в основном (на 79 %) отечественными предприятиями-производителями. В структуру импорта максимальный (более 13 %) вклад вносят европейские страны, в первую очередь, Германия (6,86 %). Значительная доля субстанций (7,67 %) и полуфабрикатов (10,17 %) растительного происхождения в структуре импорта указывает на зависимость отечественного производителя от поставок сырья из-за рубежа. Относительное большинство (19,87 %) репрезентованных на российском рынке фитопрепаратов относятся к средствам, влияющим на пищеварительный тракт и обмен веществ [3].

Маркетинговые исследования предполагают использование опросных методов исследования экспертов как важного источника получения первичной информации, что в комплексе с оценкой мнений целевой группы потребителей и количественными показателями конъюнктуры фармацевтического рынка формируют максимально корректный поход к исследованию последнего [4,5].

*Целью настоящего фрагмента исследований* было разработать анкету для врачей-терапевтов (педиатров), которая позволила бы оценить эффективность и частоту назначений врачами препаратов растительного происхождения, степень комплаентности («приверженности» лечению, соответствию между поведением пациента и рекомендациями, полученными от врача) пациентов к данной категории препаратов, а также потенциальный спрос на фитопрепараты.

Разработанная нами анкета содержит вводную часть, содержащую информацию, касающуюся цели опроса, мотивации к заполнению анкет, характеристику того, кто проводит опрос.

Реквизитная часть анкеты включает в себя характеристики эксперта (возраст, стаж работы, специализация и т. д.), которые позволят идентифицировать респондента, а также оценить уровень нагрузки медицинского работника в течение рабочего дня.

Основная часть инструментария содержит вопросы, характеризующие отношение респондентов к использованию фитопрепаратов в практике, частоту и характер их назначения, основания для выбора препаратов растительного происхождения, степени достаточности доступной информации о данной

категории препаратов и источников ее получения и, кроме того, степень доверия и приверженности пациентов к выбранной методике лечения. Важно отметить, что открывает второй блок анкеты вопрос о степени влияния различных факторов, провоцирующих появление заболеваний (экология, качество пищи и воды, стрессы, отказ от прививания, влияние лекарственных средств, бытовой химии и пр.). Ответ на данный вопрос представляют собой шкалу разрядов между оценкой «максимальное значение» и «минимальное значение» фактора. Так, респондентам было предложено выразить данные показатели с помощью десятибалльной шкалы, где оценку «максимальное значение» приняли за 10 баллов, «минимальное значение» – 1 балл, что позволит охарактеризовать мнение профессионального медицинского сообщества об основных причинах возникновения патологий. В рассматриваемом аспекте немаловажным является изучение применения фитопрепаратов в терапии пациентов детского возраста, что было предусмотрено вопросами анкеты.

Таким образом, обобщая все вышеизложенное, есть основания заключить, что разработанная анкета позволит оценить мнение специалистов, определяющее уровень спроса на данную категорию товаров аптечного ассортимента.

## ЛИТЕРАТУРА

1. О.Д. Немятых, А.В. Акамова. Производство фитопрепаратов: опыт и перспективы в России// VIII Національний з'їзд фармацевтів України, Науковий симпозіум Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи»; Харьков 15-16 сентября 2016 года.

2. Национальная технологическая инициатива HealthNet. URL: http://www.nti2035.ru/markets/healthnet (Дата обращения 20.02.2018).

3. А.В. Акамова, О.Д. Немятых, И.А. Наркевич. Многовекторный маркетинговый анализ российского рынка фитопрепаратов// Разработка и регистрация лекарственных средств, 2017., 4, С. 276-280.

4. Акамова А.В., Немятых О.Д., Леонова Т.А. Разработка инструментария для анализа целевой группы потребителей (на примере рыночного сегмента фитопрепаратов). // Сборник материалов V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации» (г. Санкт-Петербург, 8-9 ноября 2017 г.). 2017. С. 66-69.

5. А.В. Махиянова. Методика оценки мнения населения о проводимых социально-экономических преобразованиях (технология составления инструментария исследования) // Электронный экономический вестник Татарстана. 2014. №1. С. 58-61. [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://cpei.tatarstan.ru/file/File/CPEI%20AN%20RT/1kv2014.pdf (Дата обращения 20.02.2018).

## SUMMARY

### *DEVELOPMENT OF TOOLS FOR THE ANALYSIS OF EXPERT'S OPINION (ON THE EXAMPLE OF THE MARKET SEGMENT OF PHYTOMEDICINES)*

**Akamova A.V., 3rd year PhD student; Leonova T.A., 4th year student; Frolova E.A., 4th year student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The structure of the questionnaire is developed for the analysis of opinion of respondents (doctors) on phytomedicines and also need of carrying out polling researches for the most correct assessment of perspective market segments is proved.

***Key words*:** phytomedicines, phytogenesis medicines, tools, questionnaires, opinion of doctors.

## REFERENCES

1. O.D. Nemyatykh, A.V. Akamova. Production of phytomedicines: experience and prospects in Russia//VIII National congress of druggists of Ukraine. Scientific symposium. Social pharmacy.: problem to prospect; Kharkiv on September 15-16, 2016.

2. National technological initiative of HealthNet. URL: http://www.nti2035.ru/markets/healthnet (Date of the address 20.02.2018).

3. A.V. Akamova, O.D. Nemyatykh, I.A. Narkevich. Multivector marketing analysis of the Russian market of phytomedicines//Development and registration of medicines, 2017., 4, S. 276-280.

4. Akamova A.V., Nemyatykh O.D., Leonova T.A. Development of tools for the analysis of target group of consumers (on the example of a market segment of phytomedicines).//The collection of materials V of the All-Russian scientific and practical conference with the international participation of "An innovation in health of the nation" (St. Petersburg, on November 8-9, 2017). 2017. Page 66-69.

5. A.V. Makhiyanova. A technique of assessment of opinion of the population on the carried-out social and economic transformations (technology of drawing up tools of a research)//The Electronic economic bulletin of Tatarstan. 2014. No. 1. page 58-61. [An electronic resource] – the access Mode: http://cpei.tatarstan.ru/file/File/CPEI%20AN%20RT/1kv2014.pdf (Date of the address 20.02.2018).

## ИЗУЧЕНИЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ДЕРМАТОМИКОЗОВ В ПЕРМСКОМ КРАЕ

**Акбулатова А.В., Пусь М.Б., студ. 3 курса**
Руководитель**: Новикова В.В**., к. фарм. н., доц.
Пермская государственная фармацевтическая академия
614990, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2, Российская Федерация

***E-mail*:** akbulatova.anastasia@yandex.ru

Проанализирована этиологическая структура дерматомикозов различной локализации у населения г. Перми и Пермского края с целью рационального планирования лекарственного обеспечения антимикотиками.

***Ключевые слова:*** *дерматомикозы, грибковые заболевания, антимикотические препараты.*

Дерматомикозы – группа заболеваний, в основе которых лежит инфицирование кожи, слизистых оболочек, ногтей, волос, вызываемое болезнетворными грибками-дерматофитами. Согласно литературным данным в России около 30–40 % населения поражены патогенными грибами [3]. Заражение происходит при контакте с больным человеком или с предметами, содержащими споры грибов [2]. Увеличение числа инфицированных людей в общей популяции, особенно среди тесно контактирующего между собой городского населения, создает благоприятные условия для дальнейшего активного распространения грибковой инфекции. В связи с этим микозы рассматриваются как социально значимые заболевания кожи, лечение и профилактика которых имеет большое медико-социальное значение [1].

Целью нашей работы является анализ данных заболеваемости дерматомикозами в Пермском крае и изучение их этиологической структуры для обоснования обеспечения населения антимикотическими препаратами.

### Материалы и методы

Для анализа были использованы данные Краевого кожно-венерологического диспансера г. Перми за 2017 год (с применением **региональной информационно-аналитической медицинской системы «**ПроМед»). Статистически учитывались только случаи, зафиксированные при непосредственном обращении пациентов. Данные по заболеваемости населения дерматомикозами представлены в таблице 1. Для лабораторного подтверждения микозов использовался микроскопический метод (проба с КОН). Необходимость подтверждения культуральным методом подтверждалась лечащим врачом в соответствии с клинической картиной заболевания. Выделение и идентификация возбудителей проводилась стандартными микологическими методами: посев осуществлялся на агар Сабуро, инкубирование в термостате при температуре 28 °С ± 1 °С в течение 72-120 часов.

**Таблица 1**

**СТРУКТУРА ПАЦИЕНТОВ, НАПРАВЛЕННЫХ В КОЖНО-ВЕНЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР**

| Локализация патологического процесса | Количество пациентов, направленных на обследование | | Количество пациентов, у которых выявлен дерматомикоз | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | асб. число, чел. | уд. вес, % | абс. число, чел. | уд. вес, % | % подтверждения диагноза в группе |
| Гладкая кожа | 705 | 49,7 | 346 | 53,6 | 49,1 |
| Ногти, кожа стоп и кистей | 629 | 44,3 | 261 | 40,5 | 41,5 |
| Волосистая часть головы | 85 | 6,0 | 38 | 5,9 | 44,7 |
| Итого | 1419 | 100,0 | 645 | 100,0 | |

Было установлено, что частота подтверждения диагноза в каждой группе колебалась в пределах 41,5-49,1 %.В среднем заболеваемость микозами кожи и её придатков на обследовании подтверждена у 44,9 % обследованных пациентов. Структура дерматомикозов представлена на рисунке 1. Установлено преобладание дерматомикозов гладкой кожи.

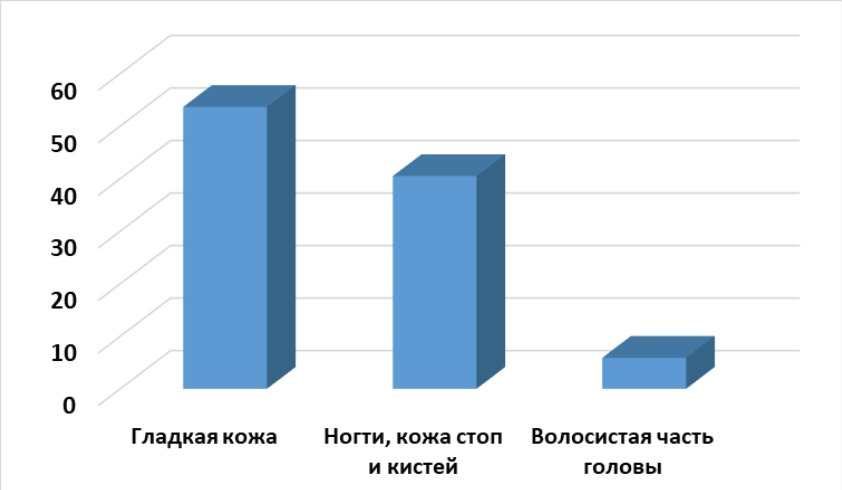



**Рис. 1. Структура дерматомикозов**

Нами была проанализирована этиология возбудителей микозов (табл. 2).

**Таблица 2**

**ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ДЕРМАТОМИКОЗОВ**

| Возбудители дерматомикозов | Локализация патологического процесса | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Гладкая кожа | | Ногти, кожа стоп и кистей | | Волосистая часть головы | |
| | абс. число, чел | уд.вес,% | абс. число, чел | уд.вес,% | абс. число, чел | уд.вес,% |
| *M. canis* | 300 | 86,7 | 1 | 0,4 | 32 | 84,2 |
| *M. gypseum* | 10 | 2,9 | 3 | 1,2 | - | - |
| *T. rubrum* | - | - | 38 | 14,6 | - | - |
| *T. tonsurans* | 5 | 1,5 | - | - | - | - |
| *Candida spp* | 8 | 2,3 | 114 | 43,7 | 2 | 5,3 |
| *E. floccosum* | 1 | 0,3 | - | - | | |

| Возбудители дерматомикозов | Локализация патологического процесса | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Гладкая кожа | | Ногти, кожа стоп и кистей | | Волосистая часть головы | |
| | абс. число, чел | уд.вес,% | абс. число, чел | уд.вес,% | абс. число, чел | уд.вес,% |
| Рост плесени | 22 | 6,4 | 105 | 40,2 | 4 | 10,5 |
| Всего | 346 | 100,0 | 261 | 100,0 | 38 | 100,0 |

В ходе анализа установлено, что дерматомикозы гладкой кожи у жителей Перми и Пермского края вызывают *M. canis, M. gypseum, T. tonsurans*, *E. floccosum*, грибы рода *Candida* и недифференцированные плесневые грибы. Выявлено, что наиболее значимым этиологическим фактором является *M. canis,* обусловливающий 86,7 % патологии.

Возбудителями дерматомикозов ногтей, кожи стоп и кистей были *M. canis, M. gypseum, T. rubrum,* грибы рода *Candida,* а также недифференцированные плесневые грибы. Наиболее часто встречались такие возбудители как *Candida spp.,* плесневые грибки и *T. rubrum.*Частота поражения колебалась от 14,6 % (*T. rubrum*) до 43,7 % (*Candidaspp*).

В этиологии дерматомикозов волосистой части головы значимы следующие патогены: *M. canis,* представители рода *Candida* и недифференцированные плесневые грибки. И в этой нозологической группе лидирующие позиции занимает *M. canis* (84,2 %). На долю заболеваемости остальных возбудителей приходится от 5,3 % до 10,5 %.

## Выводы

Таким образом, были выявлены наиболее типичные возбудители дерматомикозов. В группе дерматомикозов гладкой кожи и волосистой части головы в качестве основного этиологического фактора выступает *M. canis;* в группе микозов ногтей, кожи стоп и кистей – грибы рода *Candida.* Данные результаты могут быть использованы для рационального планирования лекарственного обеспечения жителей г. Перми и Пермского края антимикотическими препаратами соответствующего спектра действия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова Т.А., Горячкина М. В. Микозы стоп: рациональный выбор терапии / Рус. мед. журн. – 2011. – Т.19, № 11. – С. 688–692.

2. Никитина И.В. Клинические особенности дерматомикозов // РМЖ – 2009. – Т.17, № 6. – С. 411-416.

3. Ших Е.В., Сизова О.С., Махова А.А. Возможности применения гепатопротекторов в комбинированной терапии онихомикозов // РМЖ – 2016 – №1. – С. 958-963.

## SUMMARY

### *STUDY OF THE IMPORTANCE OF MICROMYCETES IN THE ETIOLOGY OF DERMATOMYCOSES IN THE PERM REGION*

**Pus M.B., Akbulatova A.V., 3rd year students**
**Perm State Pharmaceutical Academy;**
**2, Polevaya St., Perm, 614990, Russian Federation**

Analyzed the etiological structure of dermatomycoses of various localization of the population of Perm and the Perm edge with a view to the rational planning of provision of medicines antimycotic drugs.

***Key words:*** dermatomycosis, fungal diseases, antimycotic preparations.

## REFERENCES

1. Belousova T. A., Goryachkina M. V. Mycosis of the feet: the rational choice of therapy. *Russkiy medicinskiy jurnal* [Russian medical journal], 2013, vol.19, no.11, pp. 688-692.

2. Nikitina I. V. Clinical features of dermatomycosis. *Russkiy medicinskiy jurnal* [Russian medical journal], 2009, vol.17, no.6, pp. 411-416.

3. Shikh E. V., Sizova O. S., Makhova A. A. Possibilities of hepatoprotectors application in combined therapy of onychomycosis. *Russkiy medicinskiy jurnal* [Russian medical journal], 2016, no.1, pp. 958-963.

## АНАЛИЗ РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

**Ахметова И.Е., студ. 4 курса**

Руководитель: **Талгаева Е.В.,** магистр технологических наук

Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова,

050012, город Алматы, улица Толе Би, 88, Республика Казахстан

***E-mail*:** indira18041995@mail.ru

В статье изложены данные о результатах анализа рынка лекарственных средств для наружного применения в Республике Казахстан, включенных в Государственный реестр лекарственных средств. Результаты контент-анализа по количеству зарегистрированных торговых наименований, ассортименту по странам-производителям, фирмам, способам применения и по условиям отпуска позволили выявить актуальность разработки лекарственных средств для наружного применения, а также необходимость расширения ассортимента препаратов производства Республики Казахстан.

***Ключевые слова:*** *фармацевтический рынок, лекарственные препараты для наружного применения, ассортимент, лосьон.*

На протяжении многих лет одной из важных проблем медицины остается разработка эффективных методов лечения кожных заболеваний. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), свыше 20 % всего населения Земли страдает заболеваниями кожных покровов. Дерматологические заболевания могут характеризоваться высыпаниями, гнойными воспалениями, акне и папулами. Ветряная оспа – одно из тяжёлых заболеваний, которое проявляется генерализованной розеолезно-везикулезной сыпью. Сыпь при ветрянке не затрагивает росткового слоя эпидермиса и поэтому заживает бесследно, однако если сыпь расчесывать (повреждать ростковый слой), то на месте везикулы остается атрофический рубец. Местное лечение ветряной оспы в местах поражения предусматривает обработку кожи и слизистых оболочек дезинфицирующими растворами для профилактики бактериальных заражений (раствором Кастеллани, раствором марганцовокислого калия, https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D1%80%D0%B8%D0%BB%D0%BB%D0%B8%D0%B0%D0%BD%D1%82%D0%BE%D0%B2%D1%8B%D0%B9_%D0%B7%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D1%8B%D0%B9 бриллиантового зелёного) и средствами, уменьшающими зуд (например, лосьонами с фенолом, ментоломи камфорой) [5].

Выбор темы настоящего исследования обусловлен прежде всего тем, что ассортимент отечественных лекарственных средств (ЛС) для ускорения заживления кожных покровов весьма ограничен. В то же время сырьевые ресурсы Казахстана богаты растительными источниками веществ с противовоспалительным и успокаивающим действием.

Лосьоны – это водно-спиртовые растворы различных веществ органического и неорганического происхождения [1]. Данная форма является формой выбора для пациентов с острыми и хроническими воспалительными дерматозами (например, простой и аллергический дерматиты, ветрянка, псориаз) [3]. Немаловажным требованием к современным лосьонам относится некомедогенность (неспособность вызывать закупорку кожных каналов и скопление отмерших клеток у устья сальной железы) и отсутствие жирного блеска после нанесения. В этом отношении форма лосьона является оптимальной.

Это делает тему изучения лосьона весьма актуальной в целях поиска новых, эффективных, дешевых, а самое главное отечественных противозудных препаратов.

Цель исследования – анализ рынка лекарственных препаратов противозудного действия для наружного применения в Республике Казахстан.

В Государственном реестре Республики Казахстан зарегистрировано 41 наименование ЛС для наружного применения, выпускаемых более 22 производителями из 11 стран. Число зарегистрированных наименований отечественного производства составляет 26 (из них около половины произведено по стандартам GMP), выпускаются они 10 производителями.

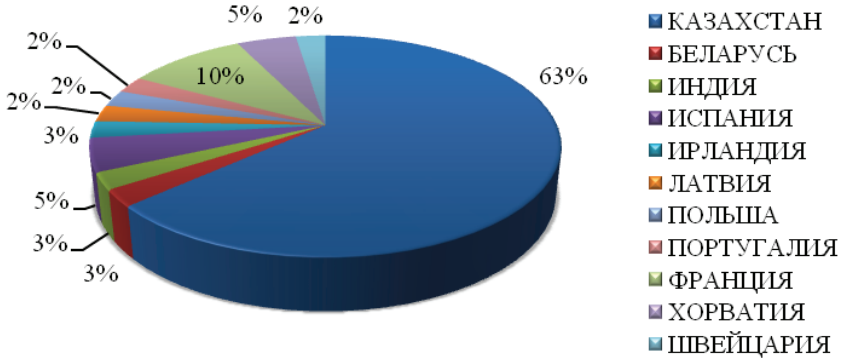



**Рис. 1.** Диаграмма стран-производителей жидких лекарственных форм для наружного применения, зарегистрированных в Казахстане

Анализ ассортимента зарегистрированных наименований 11-ти стран-производителей показан на рис. 1. По количеству растворов для наружного применения лидируют Казахстан (63 %), Франция (10 %), Хорватия и Испания (по 5 %), Индия, Ирландия и Беларусь (по 3 %), а на остальные страны приходится 2 % [4].

Основными казахстанскими производителями препаратов для наружного применения безрецептурного отпуска являются «DOSFARM ТОО», «Нурер ТОО», «Ромат ФК, ЗМП ТОО», «Султан ТОО» и «ТОО «Компания «Shingiskhan»», «Фармацевтический завод ТОО «ТК ФармАктобе»», Фармация 2010 ТОО», «Шаншаров-Фарм ТОО», «Медоптик ТОО» [4]. Их доля на рынке отечественных препаратов приведена на рис. 2.

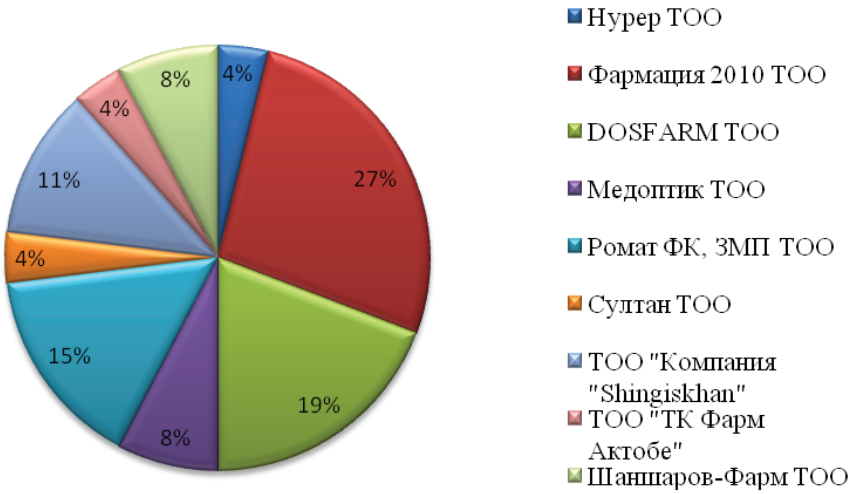



**Рис. 2.** Доли отечественных производителей наружных лекарственных форм по зарегистрированным наименованиям

Хотя ассортимент средств для лечения кожных заболеваний, производимых в республике Казахстан этими девятью фармацевтическими фирмами, представлен 26 позициями, многие из них повторяются у разных производителей (табл. 1).

**Таблица 1**

**АССОРТИМЕНТ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, ПРОИЗВОДИМЫХ В КАЗАХСТАНЕ**

| № п/п | Торговое название | Производитель |
|---|---|---|
| 1 | Аммиак | Фармация 2010 ТОО |
| 2 | Водорода перекись | Нурер ТОО |
| 3 | Водорода перекись | Фармация 2010 ТОО |
| 4 | Водорода перекись-DF | DOSFARM ТОО |
| 5 | Камфорный спирт | Фармация 2010 ТОО |
| 6 | Люголя раствор с гліцерином | Фармация 2010 ТОО |
| 7 | Меновазин | Фармация 2010 ТОО |
| 8 | Меновазин | Шаншаров-Фарм ТОО |
| 9 | Мираксидин-DF® (хлоргексидина биглюконат) | DOSFARM ТОО |
| 10 | Повидон-Йод | Медоптик ТОО |
| 11 | Повидон-Йод (0.05%) | Медоптик ТОО |
| 12 | Повидон-Йод | Султан ТОО |
| 13 | Повидон-Йод | Фармацевтический завод ТОО "ТК Фарм Актобе" |
| 17 | Спирт этиловый (70%) | Ромат ФК, ЗМП ТОО |
| 17 | Спирт этиловый (90%) | Ромат ФК, ЗМП ТОО |
| 18 | Спирт этиловый(70%) | Фармация 2010 ТОО |
| 19 | Спирт этиловый (90%) | Фармация 2010 ТОО |
| 20 | Спирт этиловый(90%) | ТОО "Компания "Shingiskhan" |
| 21 | Спирт этиловый(40%) | ТОО "Компания "Shingiskhan" |
| 22 | Спирт этиловый(70%) | ТОО Фармацевтическая компания "Ромат", завод медицинских препаратов |
| 23 | Спирт этиловый(90%) | ТОО Фармацевтическая компания "Ромат", завод медицинских препаратов |
| 24 | Спирт этиловый-DF(90%) | DOSFARM ТОО |
| 25 | Спирт этиловый-DF (70%) | DOSFARM ТОО |
| 26 | Хлоргексидина биглюконат | Шаншаров-Фарм ТОО |

К таким позициям можно отнести спирт этиловый различных концентраций, повидон-йод, водорода пероксид, хлоргексидина биглюконат. В то же время некоторые антисептические средства – раствор Люголя, повидон-йод многие пациенты считают неудобным использовать из-за их окраски. Что касается противозудных средств, то они представлены меновазином и камфарным спиртом, которые также имеют недостатки (специфический запах).

Анализ показал, что розничные цены на импортные лосьоны с противозудным действием в аптечных организациях сравнительно высоки. Так, лосьон «Белосалик» (страна-производитель Хорватия) имеет среднюю цену 2850 тг, а лосьон «Дипросалик®» (страна-производитель Франция) 2690 тг [4]. Однако данные лосьоны содержат стероидные гормоны и противопоказаны детям до 2 лет.

**Выводы**

На фармацевтическом рынке Казахстана имеется ограниченное количество жидких лекарственных форм для наружного применения с антимикробным и противозудным действием отечественного производства, а лосьоны имеются только импортного производства. Это подчёркивает необходимость расширения ассортимента лосьонов казахстанского производства.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Кузнецова, О.Ю. Спирто-водный лосьон с биологически активными компонентами при лечении кожных заболеваний; Научная сессия КНИТУ Казань, 2014; 31-33.

2. Меньшутина, Н.В. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства: Медицина. / Н.В. Меньшутина, Ю.В. Мишина, С.В. Алвес. – М.: Издательство Бином, 2012. – 328 с.

3. Е.Р. Аравийская, Е.В. Соколовский, С.М. Бахтина, М.В. Пчелинцев. Роль основы в глюкокортикостероидных препаратах.Оптимальный состав и механизм действия. В помощь практическому врачу . №2,2010. С. 64-70.

4. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] / РГП на ПХВ Национальный центр экспертизы лекарственных средств ИМН и МТ – Электр.дан. – Режим доступа: www.dari.kz.

5. Дюдюн А.Д., Полион Н.Н., Горбунцов В.В, Колева Н.Н., Али Л.Х., Молокова В.И. Применение препарата «Белосалик лосьон» в комплексном лечении больных псориазом с поражением волосистой части головы. Укр. Журналдерматол. венерологии. косметол. – 2014. №2 (53). С. 115-117.

**SUMMARY**

***ANALYSIS OF THE MARKET OF MEDICINAL PRODUCTS FOR EXTERNAL USE***

**Akhmetova. I.E. student of 4 course**

**Head: Talgaeva E. V. Master of Technology science**

The article contains data on the results of the analysis of the pharmaceutical market of medicinal products for external use in the Republic of Kazakhstan, included in the State Register of medicinal products. The results of content analysis on the number of registered trade names, assortment by manufacturing countries, firms, methods of using and holiday conditions made it possible to identify the urgency of developing medicinal product for external use, as well as the need to expand the assortment of preparations manufactured in the Republic of Kazakhstan.

***Key words**:* lotion, pharmaceutical market, for external use, assortment.

**REFERENCES**

1. Kuznetsov. O.Y. Alcohol-based lotion with biologically active components in the treatment of skin diseases; Scientific session of KAZNITU Kazan, 2014; 31-32.

2. Menshutina, N.V. Innovative technologies and equipment for pharmaceutical production: Medicine. / N.V. Menshutina, Yu.V. Mishina, S.V. Alves. – Moscow: Publishing House Binom, 2012. – 328 s.

3. E.R. Arabia, E.V. Sokolovsky, S.M. Bakhtin, M.V. Pchelintsev. The role of the basis in glucocorticosteroid preparations. The optimal composition and mechanism of action. To help a practical doctor. №2,2010.C .64-70.

4. State Register of Medicinal Products [Electronic resource] / RSE for PCV National Center for Expertise of Medicinal Products of Medical Sciences and MT – Electr. Dan. – Access mode: www.dari.kz.

5. Dyudyun A.D., Polion N.N., Gorbuntsov V.V., Koleva N.N., Ali L.H., Molokova V.I. The use of the drug “Belosalik lotion” in the complex treatment of patients with psoriasis with lesions of the scalp. Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, Cosmetology 2014 – №2(53) C. 115-117.

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОИЗВОДСТВА АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ В РОССИИ

**Бадирова К.И., магистрант 2 года обучения**

Руководитель: **Слепнев Д.М.,** канд. фарм. наук, доц.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** Karina.badirova@mail.ru

В статье рассматриваются импортозависимость от иностранных активных фармацевтических субстанций, а также современное состояние производства отечественных фармацевтических субстанций.

***Ключевые слова:*** *фармацевтическая промышленность, импортозависимость, активные фармацевтические субстанции.*

В настоящее время российская фармацевтическая промышленность использует около 8 тысяч условных тонн АФС (активная фармацевтическая субстанция) в год, из которых около 1,7-1,9 тысяч условных тонн производят российские предприятия. Промышленный выпуск АФС осуществляют менее 20 предприятий [1]. Доля высокотехнологичных АФС (более 6 стадий синтеза) составляет 35 % (в том числе 15 %, произведенных в РФ) в количественном выражении и 34 % (в том числе 5 %, произведенных в РФ) в денежном, а доля биотехнологических – соответственно 39 % в денежном выражении, из которых в РФ производится всего 2 %. Образующийся дефицит закрывается импортом АФС, при этом основной страной, поставляющей субстанции на российский рынок, является Китай.

В таблице 1 приведены крупнейшие предприятия – производители фармацевтических субстанций, входящих в состав перечня ЖНВЛП (жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты).

**Таблица 1**

**КРУПНЕЙШИЕ ПРОИЗВОДИТЕЛИ ФАРМСУБСТАНЦИЙ, ВХОДЯЩИХ В ПЕРЕЧЕНЬ ЖНВЛП**

| Название компании | Количество производимых фармсубстанций |
|---|---|
| Натива | 30 |
| Синтез (Курган) | 24 |
| Активный компонент | 22 |
| Фармославль | 17 |
| Усолье-Сибирский химфармзавод | 16 |
| Биокад | 15 |
| Бион | 14 |
| Органика | 14 |
| Обнинская химико-фармацевтическая компания | 13 |
| НПЦ Фармзащита | 11 |
| Полисинтез | 11 |
| Исследовательский институт химического разнообразия | 9 |
| Деко | 9 |
| Фармстандарт-Лексредства | 9 |

Источник: [4]

В таблице 2 приведены фармацевтические субстанции, входящие в Перечень ЖНВЛП и производимые в России более, чем 4 производителями.

**Таблица 2**

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СУБСТАНЦИИ, ВХОДЯЩИЕ В ПЕРЕЧЕНЬ ЖНВЛП И ПРОИЗВОДИМЫЕ В РОССИИ БОЛЕЕ ЧЕМ 4 ПРОИЗВОДИТЕЛЯМИ**

| Название субстанции | Количество производителей |
|---|---|
| Этанол | 10 |
| Этилметилгидроксипиридина сукцинат | 9 |
| Калия йодид | 8 |
| Мельдоний | 6 |

| Название субстанции | Количество производителей |
|---|---|
| Аминофиллин | 5 |
| Диоксометилтетрагидропиримидин | 5 |
| Калецитабин | 5 |
| Ламивудин | 5 |
| Мемантин | 5 |
| Нитроглицерин | 5 |
| Парацетамол | 5 |
| Тенофовир | 5 |
| Тилорон | 5 |
| Водорода пероксид | 4 |
| Зидовудин | 4 |
| Иматиниб | 4 |
| Калия и магния аспарагинат | 4 |
| Натрия хлорид | 4 |
| Пакреатин | 4 |
| Перманганат калия | 4 |

Источник: [4]

В последние годы отмечено быстрое развитие рынка активных фармингредиентов (АФИ), которые сегодня производят 46 компаний. В период с 2010 по 2015 г. количество наименований АФИ увеличилось более чем в 4 раза, а объем производства в денежном выражении – в 1,75 раза [2].

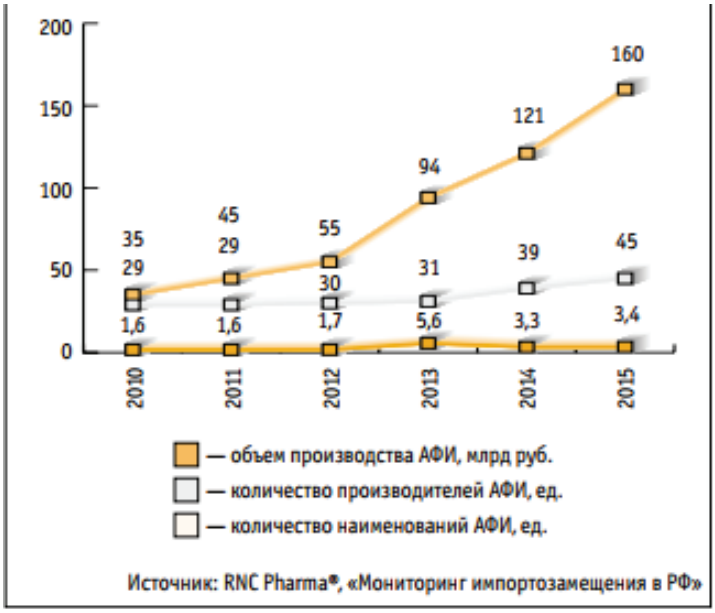



**Рис. 1**. Динамика рынка активных фармингредиентов

Источник: [2]

Несмотря на положительную динамику производства АФС в России предприятия по производству ГЛС используют АФС преимущественно китайского и индийского производства. Вполне закономерно, что их объем увеличивался пропорционально увеличению выпуска ГЛС. Импорт АФС превратился из средства дополнения отечественного ассортимента мировыми фармацевтическими новинками в средство заполнения пустот, образовавшихся в отечественном ассортименте в результате прекращения выпуска российскими заводами традиционных АФС. Многие из них перешли на выпуск ГЛС, преимущественно импортозамещающих. В балансе лекарственных ресурсов страны стали преобладать импортные препараты.

**Вывод**

Фармацевтическая промышленность России находится в сильной зависимости от поставок АФС по импорту. Следует согласиться с той точкой зрения, что импортозависимость в обеспечении АФС отечественного производства ГЛС стала главной угрозой лекарственной безопасности страны [3]. Заметим, что эта зависимость производства ГЛС в России от импорта АФС не преодолена до сих пор.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Современное состояние и перспективы развития российской фармацевтической промышленности / Государственная корпорация «Банк развития и внешнеэкономической деятельности (ВНЕШЭКОНОМБАНК)» [Электронный ресурс] / Режим доступа: http://www.veb.ru/common/upload/files/veb/analytics/fld/20120816pharma.pdf. Грунина, О. А. Формирование финансового стратегического эффекта в экономике России: автореф. дис. докт. экон. наук. – М., 2011. – 40 с.

2. Широкова, И. Инвестиции в импортозамещение [Электронный ресурс] // Ремедиум. – май 2016. – С. 14-22. – Режим доступа: http://www.remedium-journal.ru/upload/iblock/b26/RM_05_2016_02.pdf.

3. Лин, А.А. Импортозависимость обеспечения отечественного производства лекарств фармацевтическими субстанциями как проблема лекарственной безопасности России /А.А. Лин, Д.М. Слепнев // Вестник Сибирского института бизнеса и информационных технологий. Научно-практический журнал. – 2012. – №4. – С. 28-32.

4. Калиновская, Е. Кому выгодна трехступенчатая конструкция/Е. Калиновская //Фармацевтический вестник. – 2017. – № 9 (880). – С. 8.

**SUMMARY**

***MODERN STATE OF MANUFACTURING ACTIVE PHARMACEUTICAL SUBSTANCES IN RUSSIAN FEDERATION***

**Badirova K.I., 2nd year master student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The article investigates the problems of import dependence from foreign active pharmaceutical substances in the Russian pharmaceutical market and state domestic manufacturing of pharmaceutical substances.

***Key words*:** pharmaceutical industry, import dependence, active pharmaceutical substances.

**REFERENCES**

1. The current state and prospects for the development of the Russian Pharmaceutical industry / State Corporation “Bank for Development and Foreign Economic Affairs (VNESHECONOMBANK)” [Electronic resource] / Access mode: Grunina, O.A. Formation of financial strategic effect in the Russian economy: Abstract. dis. Doct. econ. sciences. – M., 2011. – 40 p.

2. Shirokova, I. Investments in import substitution [Electronic resource] // Remedium. – May 2016. – P. 14-22. – Access mode

3. Lin, A.A. Import dependency of provision domestic manufacturing of medicines by pharmaceutical substances as a problem of drug security in Russia / Lin A.A. , Slepnev D.M. // Harald of the Siberian Institute of Business and Information Technology. Scientific and practical journal. – 2012.-№4. – P.28-32. 4.

4. Kalinovskaya, E. Who benefits from a three-stage design / E. Kalinovskaya // Pharmaceutical Journal. – 2017. – № 9 (880). – С. 8.

## МАРКЕТИНГОВЫЙ АНАЛИЗ РЫНКА ВАКЦИН РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**Барабанова А.И., студ. 5 курса, Тернинко Т.М., студ. 2 курса**
Руководитель: **Басакина И.И.**, канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** anna.barabanova@pharminnotech.com

Проведен анализ рынка вакцин, зарегистрированных на территории РФ. Установлено, что в структуре предложения отечественные вакцины занимают лидирующие позиции (55,14 % от общего ассортимента), а доля потребления вакцин отечественного производства с каждым годом увеличивается.

***Ключевые слова:*** *иммунизация, вакцины, фармацевтический рынок.*

Ежегодно инфекционные заболевания, как в Российской Федерации, так и во всем мире, приводят к страданиям, инвалидности, а также уносят сотни тысяч жизней [1]. Так, по данным Федеральной службы государственной статистики (Росстат) в России в 2016 г. заболеваемость некоторыми инфекционными и паразитарными болезнями была зарегистрирована у 4,1 млн человек, что составляет около 3,5 % от общего количества заболеваний. При этом обращает на себя внимание тот факт, что по сравнению с периодом 2010-2014 гг. заболеваемость по данному классу снизилась примерно на 10 %, что связано в том числе и с проведением массовой вакцинации [2, 3].

Общепризнан тот факт, что вакцинопрофилактика в борьбе с инфекционными заболеваниями является наиболее доступным и экономически эффективным медицинским мероприятиям, позволяющим снизить детскую смертность, увеличить продолжительность и качество жизни во всех социальных группах развитых и развивающихся стран. Благодаря вакцинации ежегодно происходит предупреждение от 2 до 3 миллионов случаев смерти от дифтерии, столбняка, коклюша и кори [1].

По определению Всемирной Организации Здравоохранения, к группе вакцин относят препараты, предназначаемые для обеспечения выработки иммунитета против какой-либо болезни путем стимулирования выработки антител [4].

В настоящее время национальный календарь профилактических прививок РФ включает в себя вакцинации против 13 инфекций: вирусный гепатит В, гемофильная, менингококковая и пневмококковая инфекции, грипп, дифтерия, коклюш, корь, краснуха, полиомиелит, столбняк, туберкулез, эпидемический паротит. Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям предусматривает также вакцинацию против таких болезней, как бешенство, брюшной тиф, ветряная оспа, клещевой вирусный энцефалит, менингококковая инфекция, сибирская язва, туляремия, холера, чума и др. Календари утверждены Приказом Минздрава России от 21.03.2014 N 125н (ред. от 13.04.2017) «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» [5].

Учитывая вышеизложенное, актуальным вопросом является маркетинговая оценка рынка медицинских иммунобиологических препаратов Российской Федерации в части сегмента вакцин, что и составило цель исследования.

### Экспериментальная часть

При проведении исследования в качестве источников информации были использованы базы данных DSMGroup и Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС) по состоянию на 20 февраля 2018 года. Контент-анализ проводился с учетом международных непатентованных названий (МНН), торговых наименований и форм выпуска.

С учетом активной государственной политики импортозамещения, в т.ч. в фармацевтической отрасли, на первом этапе исследования целесообразно было проанализировать структуру потребления исследуемо-

го сегмента. Так, по данным DSMGroupдинамика рынка вакцин РФ показывает, что в 2016 и 2017 гг. доля потребления исследуемого сегмента отечественного производства (48 и 46% в стоимостном выражении) активно возрастает по сравнению с 2014 и 2015 гг. (19 и 27 % соответственно).

Исследование структуры предложения вакцин, представленных в ГРЛС, показало, что в 2018 году на территории РФ зарегистрированы вакцины против более чем 50 различных заболеваний, включая входящие в календари профилактических прививок.

Проанализировав структуру ассортимента вакцин на российском фармацевтическом рынке, было установлено, что ассортимент изучаемой группы препаратов представлен 66 МНН, которые соответствуют 167 торговым наименованиям и 185 лекарственным препаратам с учетом форм выпуска (включая 3 субстанции). Основными формами выпуска являются инъекционные (подкожные или внутримышечные). Малораспространенные пероральные и интраназальные формы составляют менее 1 % всего ассортимента [6].

Структуризация вакцин по международной системе классификации лекарственных средств (АТХ-классификации) показывает, что подгруппа J07 Вакцины представлена 48 ЛП подгруппы J07A Вакцины бактериальные, 125 ЛП подгруппы J07B Вакцины вирусные и 12 ЛП подгруппы J07C Вакцины бактериальные и вирусные в комбинации.

Общая структура производителей вакцин, представленных в Государственном реестре лекарственных средств, показывает, что отечественные производители на 10 % превосходят иностранные по количеству зарегистрированных препаратов (102 ЛП из 185 ЛП).

Следует отметить, что анализ ассортимента по признаку «страна-производитель» с учетом АТХ-классификации также позволяет выделить отечественных производителей, доля которых в сегменте бактериальных вакцин составляет 60,4 %, вирусных – 52,8 %, комбинированных – 58,3 %.

Среди иностранных производителей лидирующие позиции занимают Бельгия, Франция, Нидерланды, Индия, США, общая доля зарегистрированных в РФ препаратов которых составляет более 75 % от общего количества импортных и около 35 % от всех вакцин в целом. Доля других стран-производителей (Германия, Австрия, Италия, Швейцария, Китай, Корея, Хорватия) составляет менее 25 % препаратов [6].

Лидерами по количеству зарегистрированных на рынке РФ вакцин являются такие иностранные производители как ГлаксоСмитКляйнТрейдинг, Санофи Пастер С.А., Серум Институт оф Индия Лтд, Мерк Шарп и Доум Б.В., НовартисВакцинс энд ДиагностиксГмбХ и Ко.КГ, вклад которых в сумме составляет более 72 % от общей доли импортных вакцин или 32 % всего ассортимента.

Полученные в работе данные показывают, что наибольшее количество наименований препаратов вакцин, представленных на российском фармацевтическом рынке, – препараты отечественного производства. На долю таких ведущих производителей иммунобиологических препаратов РФ как ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России; ФГБНУ «ФНЦИРИП им. Чумакова РАН»; ФГУ «48 ЦНИИ Минобороны России»; ООО «НПО ПетровакcФарм»; ФГУП СПбНИИВС ФМБА России приходится более 74 % всех отечественных вакцин и 41 % от общего количества зарегистрированных вакцин [6].

**Выводы**

Учитывая вышеизложенное можно сделать вывод, чтосовременные отечественные предприятия имеют мощный научный и производственный потенциал для того, чтобы производить необходимые вакцины и наполнять ими рынок.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Вакцины и вакцинация. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 640 с.

2. Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/# (дата обращения 22.02.2018).

3. Администрация Санкт-Петербурга [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://gov.spb.ru (дата обращения 22.02.2018).

4. ВОЗ. Положение в мире относительно вакцин и иммунизации. Изд. 3-е. ВОЗ; 2009. 11 с.

5. Приказ Минздрава России от 21.03.2014 N 125н (ред. от 13.04.2017) «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».

6. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. Электрон. дан., 2018. – Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx. (дата обращения 20.02.2018).

**SUMMARY**

***MARKETING ANALYSIS OF THE VACCINE MARKET RUSSIAN FEDERATION***

**Barabanova A.I., 5th year student, Ternynko T.M., 2nd year student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian federation**

The analysis of the vaccine market registered on territory of Russian Federation has been conducted. It has been established that domestic vaccines occupy leading positions in the supply structure (55.14 % of the total assortment), and the share of vaccines of domestic production increases every year.

***Key words*:** immunization, vaccines, pharmaceutical market.

**REFERENCES**

1. Vaccines and vaccination. National leadership. – M .: GEOTAR-Media, 2014. – 640 c.

2. Federal State Statistics Service, [electronic resource]. Available at: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/# (Accessed 22 February 2018).

3. Administration of St. Petersburg, [electronic resource]. Available at: http://gov.spb.ru (Accessed 20 February 2018).

4. WHO. State of the world's vaccines and immunization: executive summary. 3rd ed. WHO; 2009. 11 p. (In Russ).

5. Order of the Ministry of Health of Russia from 21.03.2014 N 125n (Ed. From 13.04.2017) "On the approval of the national calendar of preventive vaccinations and the calendar of preventive vaccinations for epidemic indications."

6. The State Register of Medicinal Products [electronic resource]. Electronic database, 2018. http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx. (Accessed 20 February 2018).

## АНАЛИЗ РЕГИОНАЛЬНОГО РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ ТЕРАПИИ СТЕНОКАРДИИ НАПРЯЖЕНИЯ, ОСЛОЖНЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

**Богдашов Д.С., студ. 3 курса**
Руководители: **Оконенко Т.И.,** д.м.н., зав. кафедрой; **Егорова Е.С.,** к. фарм. н., доц.
Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого
173003, Великий Новгород, ул. Большая Санкт-Петербургская, д. 41

***E-mail***: s229079@std.novsu.ru

Сердечно-сосудистая патология в настоящее время занимает первое место в структуре смертности населения в Новгородской области. Определена частота назначения препаратов при стенокардии напряжения, осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и артериальной гипертензией (АГ). Изучен розничный фармацевтический рынок данных препаратов.

***Ключевые слова:*** *ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), стенокардия напряжения.*

Одной из ведущих причин смертности взрослого населения в России являются сердечно–сосудистые заболевания. По данным ГОБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр» в Новгородской области на протяжении ряда лет наблюдается снижение смертности от болезней системы кровообращения, тем не менее, она удерживает с большим преимуществом «лидирующую» позицию [1].

Вопросам лечения сердечно-сосудистых заболеваний и снижению кардиоваскулярного риска посвящены многочисленные рекомендации ВОЗ и национальные руководства. Пациенты с диагнозом стенокардия напряжения, осложненная ХСН и АГ, относятся к группе высокого риска. Фармакотерапия таких больных включает в себя значительное количество лекарственных препаратов (ЛП) различных групп [2].

Вопросы изучения регионального рынка данных ЛП в связи с этим считаем актуальными.

Таким образом, целью исследования является анализ рынка ЛП, применяемых при терапии стенокардии напряжения, осложненной ХСН и АГ.

**Экспериментальная часть**

В ГОБУЗ «ЦКГБ Поликлиника №4» было отобрано 20 карт больных с диагнозом «ишемическая болезнь сердца (стабильная стенокардия напряжения)», осложненная сердечной недостаточностью II степени и АГ, находящихся под наблюдением в 2016 году. Среди больных было 11 мужчин и 9 женщин. Средний общий стаж болезни – (29,1±3,2) месяца. Средний возраст больных – (66,5±3,2) года. Общее число инвалидов – 6. Работающих – 6 человек, остальные 8 человек не работают в связи с выходом на пенсию. Назначения, сделанные врачами, приведены в таблице 1.

**Таблица 1**

**ТЕРАПИЯ СТЕНОКАРДИИ НАПРЯЖЕНИЯ, ОСЛОЖНЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

| Фармако-терапевтическая группа | Наименование препарата | Частота назначения, % |
|---|---|---|
| Бета1-адреноблокатор селективный | Бисопролол (Конкор, Коронал)<br>Метопролол (Эгилок, Беталок Зок) | 35<br>20 |
| Бета-адреноблокатор | Соталол (Сота Гексал) | 15 |
| Ангиотензина II рецепторов антагонист | Лозартан (Лозап, Лориста)<br>Валсартан (Нортиван) | 15<br>5 |
| Блокатор «медленных» кальциевых каналов | Амлодипин<br>Нифедипин (Кордафлекс) | 15<br>5 |
| АПФ ингибитор | Каптоприл (Капотен)<br>Лизиноприл (Лизиноприл, Диротон, Лизигамма)<br>Рамиприл (Амприлан)<br>Периндоприл (Престариум А) | 80<br>10<br>5<br>5 |
| Диуретическое средство | Индапамид (Арифон ретард)<br>Торасемид (Тригрим)<br>Спиронолактон (Верошпирон) | 25<br>5<br>5 |
| Вазодилатирующее средство – нитрат | Нитроглицерин<br>Изосорбида мононитрат (Эфокс 20, Пектрол, Моночинкве) | 85<br>40 |
| Гиполипидемическое средство – ГМГ-КоА- редуктазы ингибитор | Розувастатин (Роксера, Крестор)<br>Аторвастатин (Аторис, Торвакард) | 25<br>45 |
| Антигипоксантное средство | Триметазидин (Предуктал МВ) | 40 |
| Антиагрегантное средство | Клопидогрел (Плавикс)<br>Ацетилсалициловая кислота+Магния гидроксид (Кардиомагнил)<br>Ацетилсалициловая кислота (Тромбо АСС, Аспирин кардио) | 30<br>20<br>10 |

Контент-анализ амбулаторных карт выявил, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) являются одной из наиболее назначаемых групп препаратов у данной категории больных. В соответствии с АТХ-классификацией ИАПФ включены в фармакологическую подгруппу «С09АА Ингибиторы АПФ», где представлены 12 международными непатентованными наименованиями (МНН), четыре из которых входят в Перечень ЖНВЛП [4]. Врачами назначались как препараты включенные в Перечень

ЖНВЛП (Каптоприл, Лизиноприл), так и не входящие в него (Рамиприл, Периндоприл). В 90 % случаев пациенты принимали Каптоприл или Лизиноприл. Считаем необходимым на данном этапе исследования изучить розничный фармацевтический рынок ИАПФ в Великом Новгороде.

Розничный фармацевтический рынок ИАПФ изучался на основе данных по продажам за 2016 год аптечной сети ООО «Панацея-1».

Во всех аптеках данной сети присутствуют препараты по 7 МНН: Каптоприл, Эналаприл, Лизиноприл, Периндоприл, Рамиприл, Фозиноприл и Зофеноприл. Необходимо отметить, что МНН, отсутствующие в номенклатуре, не входят в Перечень ЖНВЛП и не включены в стандарт медицинской помощи больным с хронической ишемической болезнью сердца (при оказании амбулаторно-поликлинической помощи) (табл. 2).

**Таблица 2**

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ РЫНОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА**

| МНН | Зарегистрированные ТН | ТН, присутствующие во всех аптеках ООО «Панацея-1» | ЖНВЛП |
|---|---|---|---|
| C09AA01 Каптоприл | Каптоприл-Сар, Каптоприл-Акри, Каптоприл Гексал, Каптоприл Сандоз®, Каптоприл-ФПО®, Ангиоприл® 25, Каптоприл, Каптоприл-Рос, Каптоприл-Ферейн, Каптоприл-СТИ, Веро-Каптоприл, Капотен, Блокордил, Каптоприл-УБФ, Каптоприл-АКОС | Каптоприл-АКОС, Капотен | V |
| C09AA02 Эналаприл | Эналаприл, Эналаприл-УБФ, Рениприл®, Энаренал, Эналаприл-Рос, Энвас, Берлиприл® 20, Берлиприл® 10, Берлиприл® 5, Эналаприл-Акри®, Энам, Энафарм, Ренитек®, Багоприл, Эналаприл-ФПО, Эналаприл Гексал, Энап®, Эднит, Эналаприл-Аджио | Эналаприл (Хемофарм, Обновление ПФК, Озон), Эналаприл-ФПО, Энам, Энап, Рениприл, Ренитек, Берлиприл® 10, Берлиприл® 5 | V |
| C09AA03 Лизиноприл | Лизакард, Лизиноприл Гриндекс, Лизигамма, Лизорил®, Лизиноприл, Лизиноприл Органика, Лизиноприл Штада, Диропресс, Лизонорм, Даприл, Рилейс-Сановель, Листрил®, Литэн®, Ирумед, Лизиноприл-Тева, Зониксем, Лизиноприл – КРКА, Лизиноприл-OBL, Синоприл, Листрил®, Диротон | Лизигамма, Лизиноприл Органика, Лизиноприл (Озон, АЛСИ Фарма), Диротон | V |
| C09AA04 Периндоприл | Периндоприл, Периндоприл Пфайзер, Периндоприла эрбумин К, Периндоприл-Рихтер, Периндоприл-СЗ, Пиристар, Пренесса, Престариум®, Престариум А, Гиперник, Перинева® Ку-таб®, Стопресс, Парнавел, Арентопрес, Коверекс®, Перинпресс | Перинева, Престариум А, Парнавел | N |
| C09AA05 Рамиприл | Пирамил®, Амприлан, Рамикардия, Рамигамма, Дилапрел®, Вазолонг, Рамиприл-СЗ, Тритаце, Хартил | Амприлан, Хартил | N |
| C09AA09 Фозиноприл | Фозикард, Фозинотек, Фозиноприл-OBL, Моноприл®, Фозиноприл-Тева, Фозинап® | Фозикард, Моноприл | N |
| C09AA15 Зофеноприл | Зокардис® 7,5, Зокардис® 30 | Зокардис® 7,5, Зокардис® 30 | N |

Получены и проанализированы сведения по продажам всех МНН ИАПФ, назначаемых при оказании амбулаторно-поликлинической помощи пациентам данной группы. Во всех изученных МНН выявлены ведущие торговые наименования. Среди каптоприлов лидирующую позицию занимает Капотен, среди лизиноприлов – Диротон, среди рамиприлов – Амприлан и среди периндоприлов – Престариум А (табл. 3).

**Таблица 3**

**РЕАЛИЗАЦИЯ НЕКОТОРЫХ ТОРГОВЫХ НАИМЕНОВАНИЙ (КОЛИЧЕСТВО УПАКОВОК) В АПТЕКЕ «ПАНАЦЕЯ» (АПТЕЧНАЯ СЕТЬ ООО «ПАНАЦЕЯ-1»)**

| Торговое наименование | Месяцы 2016 года | | | | | | | | | | | | Итого за год |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 01 | 02 | 03 | 04 | 05 | 06 | 07 | 08 | 09 | 10 | 11 | 12 | |
| МНН Лизиноприл | | | | | | | | | | | | | |
| Диротон 10 мг №28 | 14 | 7 | 8 | 7 | 10 | 6 | 7 | 9 | 7 | 11 | 7 | 9 | 102 |
| Диротон 10мг №56 | 7 | 5 | 6 | 7 | 3 | 6 | 7 | 8 | 4 | 6 | 8 | 7 | 74 |
| Диротон 2.5мг №28 | 5 | 4 | 6 | 11 | 4 | 3 | 1 | 2 | 3 | 8 | 3 | 1 | 51 |
| Диротон 20мг №28 | 1 | 2 | 4 | 0 | 0 | 1 | 1 | 7 | 2 | 2 | 0 | 2 | 22 |
| Диротон 20мг №56 | 0 | 0 | 0 | 3 | 2 | 0 | 0 | 2 | 1 | 2 | 0 | 0 | 10 |
| Диротон 5мг №28 | 7 | 5 | 6 | 6 | 5 | 6 | 9 | 7 | 3 | 6 | 5 | 5 | 70 |
| Диротон 5мг №56 | 3 | 0 | 5 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 0 | 1 | 0 | 18 |
| МНН Каптоприл | | | | | | | | | | | | | |
| Капотен 0.025 №28 тб. | 34 | 26 | 32 | 14 | 24 | 27 | 30 | 23 | 22 | 25 | 28 | 32 | 317 |
| Капотен 0.025 №40 | 19 | 13 | 25 | 29 | 20 | 16 | 14 | 20 | 23 | 17 | 7 | 23 | 226 |
| МНН Периндоприл | | | | | | | | | | | | | |
| Престариум А 10мг №30 | 8 | 3 | 8 | 4 | 7 | 6 | 6 | 5 | 4 | 7 | 5 | 7 | 70 |
| Престариум А 5мг №30 | 9 | 4 | 11 | 6 | 7 | 9 | 10 | 7 | 9 | 5 | 9 | 13 | 99 |
| МНН Рамиприл | | | | | | | | | | | | | |
| Амприлан 10мг №30 | 2 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | 0 | 20 |
| Амприлан 2.5мг №30 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 | 6 |
| Амприлан 5мг №30 | 1 | 3 | 1 | 0 | 3 | 2 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 15 |
| Амприлан 1.25мг №30 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |

Высокий объем продаж зафиксирован для препаратов с низкой и средней дозировками и небольшим количеством таблеток в упаковке. Сезонность в реализации данных ЛП не выявлена.

**Выводы**

Лекарственная терапия в целом соответствует стандарту лечения и рекомендациям ВОЗ. Региональный фармацевтический рынок полностью удовлетворяет потребности в назначаемых ЛП. В номенклатуре аптечных организаций представлен широкий выбор дозировок и фасовок, хотя пациенты отдают предпочтение упаковкам с небольшим количеством таблеток.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Новгородская область в цифрах 2017: статистический сборник: / Новгородстат; рук. Зимина Н.Е. – В.Н., 2017 – 139 с. – Исполн.: Попова Е.А. [и др.].

2. Ponikowski, P. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 / Ponikowski P., Voors A., Anker S. et al. // РКЖ. – 2017. – №1 – С. 7-81.

3. Распоряжение Правительства РФ от 23 октября 2017 г. № 2323-р.

**SUMMARY**

***ANALYSIS OF THE REGIONAL MARKET FOR MEDICINAL DRUGS APPLIED IN THE TREATMENT OF STENOCARDIUM OF STRESS, COMPLICATED BY CHRONIC HEART FAILURE AND ARTERIAL HYPERTENSION***

**Bogdashov D.S, 3rd year student**
**Novgorod State University**
**41, Bolshaya St. Petersburg St., Veliky Novgorod, 173003, Russian Federation**

Cardiovascular pathology currently occupies the first place in the structure of mortality in the Novgorod region. We have established the frequency of prescribing drugs. The retail pharmaceutical market of these preparations has been studied.

***Key words***: ACE inhibitors, angina pectoris.

**REFERENCES**

1. Novgorod region in figures 2017: statistical compilation: / Novgorodstat; hands. Zimina N.E. – VN, 2017 – 139 p. – Executive: Popova EA [and etc.].

2. Ponikowski, P. ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2016 / Ponikowski P., Voors A., Anker S. et al. // RQF. – 2017. – No. 1 – P. 7-81.

3. Order of the Government of the Russian Federation of 23 October 2017 No. 2323-r.

## ОРФАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ПЕДИАТРИИ. ОБЕСПЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫМ ДЕТСКИМ ПИТАНИЕМ

**Бондарь В.Ю., студ. 5 курса, Яковлева А.С., студ. 5 курса**
Руководитель: **Сабари Х.И.,** старший преподаватель
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:**viktoriya.bondar@pharminnotech.com

***Ключевые слова:*** *муковисцидоз, болезнь Крона, галактоземия, лейциноз, тимома, специализированное детское питание.*

В связи с улучшающимися методами диагностики заболеваний и, как следствие, увеличением числа заболеваний, диагностируемых на ранних сроках жизни, увеличилась потребность в специализированном детском питании. Поэтому в наше время актуально оценить обеспеченность населения данным питанием на примере города Санкт-Петербург.

Нами было рассмотрено специализированное детское питание, показанное при следующих орфанных заболеваниях: болезнь Крона (до 2 лет), тимома (до 6 лет), галактоземия (до 1 года), лейциноз (до 1 года), муковисцидоз (до 3 лет).

От сети АО «Петербургские аптеки» нами были получены данные о заказах на специализированное детское питание – по наименованию и количеству. Комитет по Здравоохранению Санкт-Петербурга предоставил информацию о количестве детей с орфанными заболеваниями в разных возрастных группах. Используя их, мы смогли определить обеспеченность населения данной продукцией в городе Санкт-Петербурге.

**Муковисцидо́з** (кистозный фиброз) – системное наследственное заболевание, обусловленное мутацией генатрансмембранного регулятора муковисцидоза и характеризующееся поражением желёз внешней секреции, тяжёлыми нарушениями функций органов дыхания [3]. Специализированное питание: «НутрилонПептиТСЦ», «Хумана ЛП+СЦТ», «НУТРИНИдринк с пищевыми волокнами». Последнее наименование отпускается по льготе.

В таблице 1 наглядно отображено число детей, больных муковисцидозом и количество отпущенного для них питания, в том числе по льготе. Из данных таблицы видно, что количество льготного питания, предоставляемое государством, не удовлетворяет потребности в нем.

**Таблица 1**

**ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫМ ДЕТСКИМ ПИТАНИЕМ ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ**

| Год | Количество больных детей в Санкт-Петербурге, чел. | Количество заказанного питания в год, шт. | Количество питания, отпущенного по льготе в год, шт. |
|---|---|---|---|
| 2017 | 14 | 504 | 436 |
| 2016 | 12 | 432 | 259 |
| 2015 | 15 | 540 | 392 |

**Болезнь Крона** – это заболевание кишечника воспалительного характера с формированием свищей и сужений, имеющее хроническое течение [2].

Специализированное питание: «NeocateJunior (НеокейтДжуниор)», «Пептикейт / Pepticate», «Нутризон / Nutrison». Последнее наименование отпускается по льготе.

**Таблица 2**

**ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫМ ДЕТСКИМ ПИТАНИЕМ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА**

| Год | Количество больных детей в Санкт-Петербурге, чел. | Количество заказанного питания в год, шт. | Количество питания, отпущенного по льготе в год, шт. |
|---|---|---|---|
| 2017 | 22 | 1584 | 925 |
| 2016 | 20 | 1140 | 587 |
| 2015 | 19 | 1368 | 698 |

В таблице 2 наглядно отображено число детей, больных болезнью Крона и количество отпущенного для них питания. Из данных таблицы видно, что количество льготного питания, предоставляемое государством, не удовлетворяет потребности в нем.

**Тимома –** доброкачественная или злокачественная опухоль тимуса [1].

Специализированное питание: Инфатрини, Нутрини. Последнее наименование отпускается по льготе.

**Таблица 3**

**ПОТРЕБЛЕНИЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ДЕТСКОГО ПИТАНИЯ ПРИ ТИМОМЕ**

| Год | Количество больных детей в Санкт-Петербурге, чел. | Количество заказанного питания в год, шт. | Количество питания, отпущенного по льготе в год, шт. |
|---|---|---|---|
| 2017 | 3 | 72 | 24 |
| 2016 | 3 | 72 | 29 |
| 2015 | 2 | 48 | 15 |

В таблице 3 наглядно отображено число детей, больных тимомой и количество отпущенного для них питания. Из данных таблицы видно, что количество льготного питания, предоставляемое государством, не удовлетворяет потребности в нем.

**Лейциноз** – это врожденный дефект обмена некоторых аминокислот (валин, лейцин, изолейцин и аллоизолейцин), вследствие чего они в большом количестве выделяются с мочой, придавая ей специфический запах [3]. Специализированное питание: «Нутриген 14-leu – ile – val», «Нутриген 70» (оба наименования отпускаются по льготе).

**Таблица 4**

**ПОТРЕБЛЕНИЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ДЕТСКОГО ПИТАНИЯ ПРИ ЛЕЙЦИНОЗЕ**

| Год | Количество больных детей в Санкт-Петербурге, чел. | Количество заказанного питания в год, шт. | Количество питания, отпущенного по льготе в год, шт. |
|---|---|---|---|
| 2017 | 9 | 432 | 203 |
| 2016 | 7 | 336 | 158 |
| 2015 | 10 | 480 | 196 |

В таблице 4 наглядно отображено число детей, больных лейцинозом и количество отпущенного для них питания. Из данных таблицы видно, что количество льготного питания, предоставляемое государством, не удовлетворяет потребности в нем.

**Галактоземия** – наследственная патология обмена веществ, обусловленная недостаточностью активности ферментов, принимающих участие в метаболизме галактозы. Неспособность организма утилизировать галактозу приводит к тяжелым поражениям пищеварительной, зрительной и нервной системы детей в самом раннем возрасте (с рождения и до одного года) [3]. Специализированное питание: «Нутрилак (Nutrilak) Premium СОЯ», «ИНФАПРИМ (InfaPrim) Premium СОЯ», «Нутрилон Соя». Из них по льготе отпускаются первые 2 наименования.

**Таблица 5**

**ПОТРЕБЛЕНИЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ДЕТСКОГО ПИТАНИЯ ПРИ ГАЛАКТОЗЕМИИ**

| Год | Количество больных детей в Санкт-Петербурге, чел. | Количество заказанного питания в год, шт. | Количество питания, отпущенного по льготе в год, шт. |
|---|---|---|---|
| 2017 | 12 | 576 | 214 |
| 2016 | 13 | 624 | 373 |
| 2015 | 10 | 480 | 225 |

В таблице 5 наглядно отображено число детей, больных галактоземией и количество отпущенного для них питания. Из данных таблицы видно, что количество льготного питания, предоставляемое государством, не удовлетворяет потребности в нем.

## Выводы

В настоящий момент в Санкт-Петербурге наблюдается тенденция к увеличению случаев заболеваемости детскими орфанными заболеваниями (болезнью Крона, тимомой, галактоземией, лейцинозом, муковисцидозом). Наиболее распространенной патологией является болезнь Крона, наименее распространённой – тимома.

В период 2015-2017 г. отмечен рост количества заказанного через сеть АО «Петербургские аптеки» специализированного детского питания, необходимого при перечисленных заболеваниях. К сожалению, в настоящее время государству не удается обеспечить всех нуждающихся бесплатным специализированным детским питанием, и большая его часть покупается потребителями за свой счет. Однако данные виды питания являются достаточно дорогостоящими и могут быть доступны не каждому потребителю.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Большой медицинский энциклопедический словарь, – М.: Издательство Рипол Классик, 2007 – 960 с.

2. Трофимов, С.П. Болезни кишечника / Трофимов С.П., – М.: Издательство Популярная медицина, 2010 – 59 с.

3. Шабалов, Н.П. Детские болезни: Учебник для вузов (том 2). 8-е изд. Спб: «Издательский дом «Питер»», 2017. – 896 с.

**SUMMARY**

***SPECIAL MEDICAL FOOD FOR CHILDREN WITH ORPHAN DISEASES***

**Bondar V.U., 5th year student; Yakovleva A.S., 5th year student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Nowdays all children with orphan diseases are provided with special medical food, stated through the example of network pharmacy AO "Peterburgskiye apteki".

***Key words*:** cystic fibrosis, Crohn's disease, galactosemia, leucinosis, thymoma, specialized baby food.

**REFERENSES**

1. A large medical encyclopedic dictionary, – M .: Publishing house Ripol Klassik, 2007 – 960 p.
2. Trofimov, S.P. Diseases of the intestine / Trofimov SP. – M .: Publishing house Popular medicine, 2010 – 59 p.
3. Shabalov, N.P. Children's Diseases: A Textbook for Universities (Vol. 2). 8th ed. St. Petersburg: "Publishing House" Peter ", 2017. – 896 p.

## МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ МАРКЕТИНГОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПРОИЗВОДСТВА ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ НА ЗАРУБЕЖНЫХ РЫНКАХ

**Варениченко Т.В., магистрант 2 года обучения**
Руководитель: **Куцына С.Б**., канд. эконом. наук
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail***: tatyana.varenichenko@pharminnotech.com

В статье рассматривается методические подходы к проведению маркетинговых исследований для расширения влияния отечественных компаний на зарубежных рынках с помощью локализации.

***Ключевые слова**: методические подходы, фармацевтический рынок, локализация, маркетинговые исследования.*

В общем случае локализация – это адаптация. Локализация производства – это адаптация заранее известного продукта или бизнес-решения к законодательству страны присутствия, с одной стороны, а с другой – адаптация самого законодательства. Говоря о локализации производства отечественной фармацевтической продукции на зарубежных рынках, мы подразумеваем перенос производства в конкретные местные условия, являющийся заключительным этапом проникновения на конкретный рынок.

Цели локализации производства могут варьироваться в зависимости от стратегии развития предприятия, но главным образом заключаются в следующем:

- Освоение новых рынков сбыта продукции.
- Расширение сферы деятельности организации.
- Развитие имиджа организации.
- Снижение рисков ведения бизнеса на внутреннем рынке.
- Возможности использования государственных программ содействия международному бизнесу.

Для реализации такого стратегического решения как локализация мощностей на других рынках требуется проведение маркетинговых исследований, роль которых заключается в получении информации о возможностях для бизнеса [1].

Актуальность маркетинговых исследований обусловлена необходимостью научного обоснования процедуры анализа рынка для практического решения маркетинговых проблем в условиях изменчивости макроэкономической среды. Основным этапом проведения маркетинговых исследований является

разработка плана маркетинговых исследований, отражающего целевые показатели поиска, необходимые для проведения последовательного маркетингового анализа и принятия эффективных управленческих решений.

Основной целью исследования является описание текущего состояния и перспектив развития рынка. Объектом исследования является фармацевтической рынок. Предмет исследования: емкость фармацевтического рынка. На рисунке 1 представлен план исследования фармацевтического рынка.

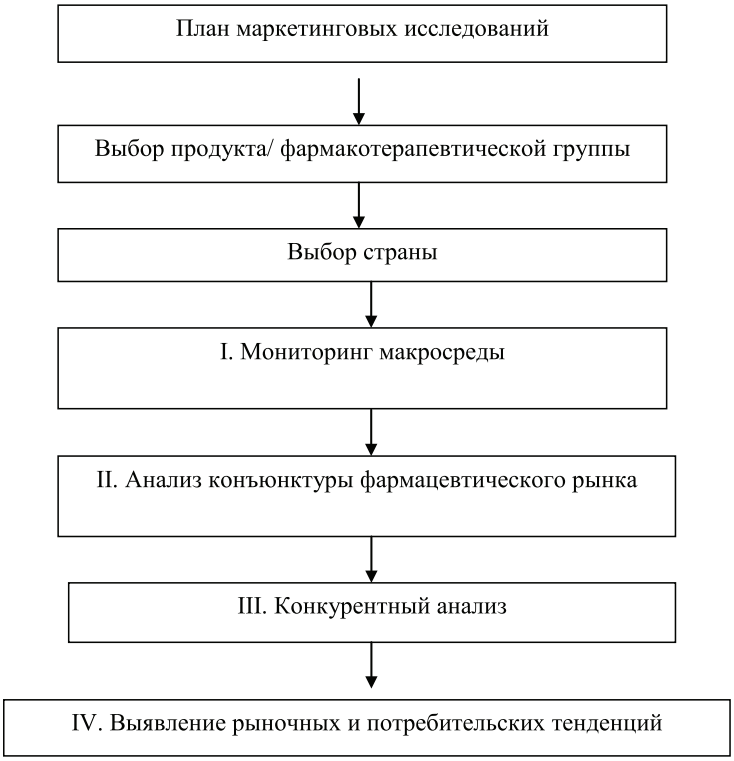



**Рис. 1.** План проведения маркетинговых исследований

1. Оценка факторов макросреды.

Исследование макросреды включает в себя характеристику основных экономических (валового внутреннего продукта, платежеспособности населения, уровня заработной платы, уровня безработицы), социальных (уровня жизни, продолжительности жизни, культурных особенностей), инфраструктурных показателей (наличие развитой инфраструктуры).

2. Анализ конъюнктуры фармацевтического рынка.

Для простоты исследования целесообразно выделить следующие группы факторов:

• Объем фармацевтического рынка, динамика производства, основные фирмы-производители, инвестиции в отрасль;

• Динамика и структура спроса и предложения, соотношение экспорта и импорта продукции, структура продаж по сегментам, научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы (НИОКР), товарный ассортимент;

• Государственное регулирование отрасли, ценообразование, политика в области здравоохранения, промышленная политика.

3. Конкурентный анализ.

• Анализ фактических и потенциальных конкурентов, определение числа, вида и размера конкурирующих предприятий и организаций;

• Определение доли рынка, занимаемой конкурентами;

• Наличие конкурентных преимуществ в сравнении с компанией, определение сильных/слабых сторон;

• Оценка поведения конкурента на рынке.

4. Анализ рыночных и потребительских тенденций.

На основе найденных в предыдущих пунктах данных сделать прогноз о развитии фармацевтического рынка выбранной страны на 3-5 лет.

Таким образом, по результатам проведенных маркетинговых исследований предприятие получит достоверную информацию, необходимую для оценки целесообразности процесса локализации на зарубежном рынке.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Божук С.Г. Маркетинговые исследования:учебник для СПО-М.: Юрайт, 2016 – 280 с.

2. Киселев А. И., Цапиков А. А. Анализ конъюнктуры фармацевтического рынка Российской Федерации // Молодой ученый. – 2015. – №11. – С. 863-867.

3. Беляевский И.К. Маркетинговое исследование: Учебное пособие, руководство по изучению дисциплины, практикум по курсу, учебная программа / Московский государственный университет экономики, статистики и информатики. – М. 2004. – С. 187.

4. Кондратьев В.Б.Локализация производства как инструмент модернизации// Перспективы – 2016 – №2 – С. 96-116.

**SUMMARY**

***METHODICAL APPROACHES TO CARRYING OUT OF MARKETING RESEARCHES OF THE LOCALIZATION OF MANUFACTURING DOMESTIC PHARMACEUTICAL PRODUCTS IN FOREIGN MARKETS***

**Varenichenko T., 2th year master student**
**St.-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University**
**14, Prof. Popov St., St.-Petersburg, 197376, Russian Federation**

In the article the methodical approach to carrying out of marketing researches for expansion of influence the domestic companies in foreign markets with localization.

***Key words:*** methodical approaches, pharmaceutical market, localization, marketing research.

**REFERENCES**

1. Bozhuk S.G. Marketing research: a textbook for SPO-M .: Yurayt, 2016 – 280 p.

2. Kiselev A.I., Tsapikov A.A. Analysis of the Russian pharmaceutical market conjuncture // Young scientist. – 2015. – № 11. – P. 863-867.

3. Belyaevsky I.K. Marketing research: A manual, a manual on the study of discipline, a practical course, a curriculum / Moscow State University of Economics, Statistics and Informatics. – M. 2004. – P. 187.

4. Kondratev V.B. Localization of production as an instrument of modernization // Perspectives – 2016 – №2 – p. 96-116.

## ФОРМИРОВАНИЕ КАДРОВОГО ЗАКАЗА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ: ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ

**Винтер В.В., асп. 1 года обучения**
Руководитель: **Ильинова Ю.Г.,** к. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** victoria.winter@pharminnotech.com

Рассмотрены основные проблемы, возникающие при формировании кадрового заказа фармацевтической промышленности к системе профессионального образования, а также факторы, влияющие на потребность в персонале на фармацевтических предприятиях.

***Ключевые слова:*** *кадровая потребность, рынок труда, фармацевтическая промышленность, кадровый запрос отрасли.*

Для фармацевтической отрасли 2018 год начался с досрочного завершения ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года» [1]. В качестве логического продолжения завершенной программы Министерством промышленности и торговли было принято решение разработать новую стратегию для фармацевтической отрасли на период до 2030 года. Основными направлениями будущей программы станут производство лекарственных препаратов и медицинских изделий, поддержка экспортно-ориентированных предприятий и разработка клеточных продуктов [2].

Реализация указанных направлений на фармацевтических предприятиях не представляется возможной без высококвалифицированных кадров, поскольку без высококвалифицированных инженеров, разработчиков и инновационных менеджеров невозможно создание новых технологий и продуктов, а также внедрение инновационных разработок в процессы производства.

Несмотря на то, что на базе отраслевых Советов по профессиональным квалификациям интенсивно идет разработка и общественное обсуждение профессиональных стандартов, на данный момент так и не сформировано целостной системы квалификационных характеристик кадров, занятых на фармацевтическом производстве [4, 5]. В то же время, Федеральной службой государственной статистики не проводится сбор информации о кадровой ситуации в узкоспециализированных областях [7]. Кроме того, штатные расписания на предприятиях формируются в соответствии с классификаторами, в частности, общероссийским классификатором профессий рабочих, должностей служащих и тарифных разрядов (ОКПДТР), и квалификационными справочниками должностей руководителей и специалистов, которые не отражают специфику деятельности лиц, замещающих соответствующие должности. При таких условиях формирование органами государственной власти кадрового заказа к системе профессионального образования, учитывающего как текущую, так и перспективную кадровую потребность, крайне затруднительно.

Выходом из сложившейся ситуации может стать разработка методических подходов к прогнозированию кадровой потребности как на индивидуальных предприятиях фармацевтического производства, так и на региональном и государственном уровнях. При разработке указанных подходов возникают затруднения с установлением факторов, влияющих на кадровую потребность предприятия. Это обусловлено сложной организационной структурой промышленных предприятий, включающей не только основные производственные подразделения, но и вспомогательные, а также административный и социальный блок. Например, при определении потребности в промышленно-производственном персонале, будут необходимы данные только от подразделений основного производства. Например, Макаров А.Н. предложил рассматривать действующее предприятие в качестве модульной структуры. При таком подходе основным условием деления предприятия на модули является независимость кадровой ситуации в каждом отдельно выделенном модуле [3]. Этот подход может быть рассмотрен и для основных подразделений фармацевтического производства.

Помимо организационной структуры, при создании модели определения кадровой потребности необходимо учесть планируемое направление развития предприятия. М.А. Русановым и В.М. Татьянкиным при определении кадровой потребности на предприятиях было предложено рассматривать 3 основных стратегии развития производства:

1. предприятие поддерживает постоянный уровень производства;
2. предприятие наращивает мощности за счет уже имеющегося оборудования или закупки аналогичного оборудования;
3. предприятие закупает новое высокотехнологичное оборудование, открывая новое направление производства или модернизируя уже существующее. [6]

В случае первой стратегии текущие объемы производства остаются неизменны, поэтому необходимо учесть только естественное движение персонала. В двух других направлениях, помимо естественной ротации кадров, возникает необходимость учета сменности и распорядка рабочего времени, количество рабочих мест, возникающих при закупке нового оборудования, а также планируемые объемы производства.

При этом если предприятие планирует закупку нового оборудования или внедрение новой технологии, необходимо учесть и количество работников, которым необходимо пройти повышение квалификации в связи с возникновением новых компетенций. [6]

Все это говорит о том, что разработка качественного, достоверного и полного прогноза кадровой потребности на основе закономерностей общих для рынка труда вне зависимости от отраслевой принадлежности не представляется возможным. Разработка прогнозов потребности в кадрах на фармацевтических производствах должна быть ориентирована на учет закономерностей развития фармацевтической промышленности и ее регулярного функционирования, на учет совокупности факторов, влияющих на кадровую потребность на фармацевтических предприятиях через изменения системы рабочих мест и изменения требований к персоналу в результате внедрения новых технологий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013 – 2020 годы»: Постановление Правительства РФ от 28.12.2017 № 1673 // Собрание законодательства РФ. – 2018. – №. 2. – С. 420.

2. Баранова, О.В. Минпромторг обозначил приоритеты «Фарма 2030» [Электронный ресурс] / О.В. Баранова // Фармацевтический вестник. – 2018. – 22 февраля. – Режим доступа: https://pharmvestnik.ru/publs/lenta/v-rossii/minpromtorg-oboznachil-prioritety-programmy-farma-2030.html#.WpUPkahl-M9, свободный.

3. Марков, А.Н. Модели прогнозирования кадровой потребности для некоторых вспомогательных подразделений предприятий / А.Н. Марков // Статистика и математические методы в экономике. – 2012. – № 6. – С. 144-147.

4. Национальная Фармацевтическая Палата: официальный сайт союза НФП [Электронный ресурс]. – М. – 2015. – Режим доступа: http://nacpharmpalata.ru, свободный.

5. Российский Союз Химиков: официальный сайт РСХ [Электронный ресурс]. – М. – 2011-. – Режим доступа: http://ruschemunion.ru/, свободный.

6. Русанов, М.А. Методика определения кадровых потребностей предприятий / М.А. Русанов, В.М. Татьянкин // Вестник Югорского государственного университета. – 2012. – Вып. 3 (26). – С. 76-79.

7. Сайт Федеральной службы государственной статистики [Электронный ресурс]. – М.: Росстат, 1998. – Режим доступа: http://www.gks.ru/, свободный.

## SUMMARY

### *FORMATION OF PERSONNEL REQUEST FOR THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY: PROBLEMS AND WAYS OF SOLVING*

**Vinter V.V., 1st year PHd student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The article deals with the main problems arising in the formation of personnel request of the pharmaceutical industry to the system of professional education, as well as factors affecting the need for personnel in pharmaceutical companies.

***Key words***: personnel need, labor market, pharmaceutical industry, personnel request of the industry.

## REFERENCES

1. About modification of the state program of the Russian Federation «Development of the pharmaceutical and medical industry" for 2013 – 2020»: the order of the Government of the Russian Federation of 28.12.2017 No. 1673 // Collection of the legislation of the Russian Federation. – 2018. – No. 2. – P. 420.

2. Baranova, O. V. The Ministry has outlined priorities of «Pharma 2030» [Electronic resource] / O. V. Baranova // Pharmaceutical Bulletin. – 2018. – February 22. – Access mode: https://pharmvestnik.ru/publs/lenta/v-rossii/minpromtorg-oboznachil-prioritety-programmy-farma-2030.html#. WpUPkahl-M9, free.

3. Markov, A. N. Models of predicting the staffing needs for some of the support departments of enterprises / A. N. Markov // Statistics and mathematical methods in Economics. – 2012. – No. 6. – Pp. 144-147.

4. National Chamber of Pharmacy: official website of the NFP Union [Electronic resource]. – M. – 2015. – Access mode: http://nacpharmpalata.ru, free.

5. The Russian Chemists' Union: official website [Electronic resource]. – M. – 2011-. – Access mode: http://ruschemunion.ru/, free.

6. Rusanov, M. A. Methods of determining the staffing needs of companies / A. M. Rusanov, V. M. Tatyankin // The Bulletin of Ugra state University. – 2012. – Vol. 3 (26). – Pp. 76-79.

7. The website of the Federal state statistics service [Electronic resource]. – M.: Federal State Statistics Service, 1998. – Access mode: http://www.gks.ru/, free.

## ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОБУЧЕНИЯ ПЕРСОНАЛА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ

**Вуль В.Ф., магистрант 1 года обучения**

Руководитель: **Трофимова Е.О**., докт. фарм. наук, проф.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* vsevolod.vul@pharminnotech.com

В статье рассматриваются вопросы эффективности вложений в обучение персонала и повышение его производственной культуры на фармацевтических производствах, включая возможности расчета ROI с учетом CoPQ.

***Ключевые слова:****фармацевтическое производство, правила GMP, обучение персонала, производственная культура, ROI, Cost of poor quality (CoPQ).*

Комплексное обучение персонала по GMP– одна из главных предпосылок успешного внедрения «Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств» (далее – Правила) [1], залог успеха в построении фармацевтической системы качества и выпуске качественных лекарственных средств (ЛС).

Всестороннее обучение по теории и практике правил GMP – одно из неотъемлемых требований для всех сотрудников фармацевтического предприятия. Следует обратить внимание, что в соответствии с положениями главы 2 пунктов 33 (2.8) – 37 (2.12) Правил [1] обязательным является постоянное обучение персонала, который занимается производством и контролем качества ЛС. Основные цели обучения – оказывать положительное влияние на производственную культуру фармацевтической компании, максимизировать потенциал профессионального опыта и обеспечивать полноту знаний на рабочих местах. Так как учебная программа является обязательным требованием для операций, осуществляемых в соответствии с Правилами, затраты на нее обычно считаются частью стоимости достигаемого качества для регулируемых операций (аналогично требованиям по организации обеспечения и контроля качества). Однако требование о внедрении и постоянном ведении учебной программы является не только средством обеспечения соответствия Правилам. Она также дает возможность компаниям сократить расходы и увеличить прибыль. Затраты, которые можно избежать, называются «стоимостью низкого качества» (CoPQ – Cost of poor quality).

Для оценки эффективности вложений в учебную программу и обучение персонала через показатель ROI (return on investment) опишем подходы к оценке показателей качества Международного общества фармацевтических инженеров (The International Society for Pharmaceutical Engineering – ISPE) [2].

На рисунке 1 приведены различные варианты событий, которые могут наступить при несоответствиях в области качества (показано стрелками).




**Рис. 1.** Пример показателей для расчета ROI [2]

Фактическая стоимость события, связанного с несоответствием качества, таким как отклонение, варьируется в зависимости от сложности проблемы, стоимости труда и материалов, влияния отклонения на производимый продукт. Как следует из рисунка 1, любые несоответствия качества могут быть измерены с помощью CoPQ. Улучшения с использованием показателей, описанных в таблице 1, ведут к сокращениям отклонений, сокращениям количества задержек выпуска серий и других нежелательных событий.

**Таблица 1**

**ПРИМЕР ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ОЦЕНКИ ЗНАЧЕНИЙ COPQ**

| Объект измерений | Название | Краткое определение | В среднем стоимость CoPQ |
|---|---|---|---|
| Индикаторы культуры | Результаты опроса о культуре | Механизм подсчета очков основан на пяти стандартных ответах на вопросы об организационных возможностях, управлении, лидерстве, понимании важности любых процессов в фармацевтической компании и целостности фармацевтической системы качества | Не определено |
| | CAPA в отношении переквалификации | Количество CAPA, открытых в течение периода, требующего переподготовки, деленного на общее количество CAPA, открытых в течение периода, деленного на 100 | 5000 $/ событие |
| Внутренние результаты качества | В первый раз | Количество серий без отклонений, деленное на количество произведенных компаний серий за этот же период<br>Не включает в себя случаи отклонения из-за несоотвествия материалов (OOS, Out of specification) | 20000 $/ отклонение |
| | Отклонения | Общее число повторов или повторяющихся отклонений, деленное на общее количество отклонений, умноженное на 100<br>Требуется выяснить истинную первопричину | 15000 $/ событие |

| Объект измерений | Название | Краткое определение | В среднем стоимость CoPQ |
|---|---|---|---|
| | Прием серии (попытка) | Количество выпусков серий, деленное на количество серий, размещенных в отчетном периоде, умноженное на 100 | 1 млн $/ за возвращенную серию |
| | Прием серии (планируемый) | Количество выпусков серий, деленное на количество серий, предпринятых в отчетном периоде, умноженное на 100 | 100 тыс. $/ за возвращенную серию |
| Внешние результаты качества | Отзыв продукта | Общее количество отзывов продукции в год в производственном подразделении | 10 млн. $/ событие |
| | Критические претензии к серии | Количество критических жалоб, деленное на количество попыток серий, разделенное на 1000<br>Количество попыток (присвоено новое количество лотов), которые выпущены на следующий этап производства или заказчику | 0,5 млн. $/ событие |

Источник: [2].

Экономия средств, связанная с ведением учебной программы, является важным аспектом финансовой эффективности. Сокращение бюджета обучения повышает рентабельность вложенных средств, но только если объем знаний, которые получает персонал, остается неизменным. В то же время эффект обучения персонала имеет более значительное потенциальное воздействие на прибыль, чем уклонение затрат.

Используя результаты инициативы ISPE по оценке качества, можно прийти к выводу, что экономия на обучении приводит к сокращению прибыли, поскольку последствия неквалифицированных действий персонала обходятся фармацевтическим компаниям гораздо дороже, чем ведение правильно организованной и структурированной системы обучения.

Неквалифицированные действия персонала, приводящие к убыткам, включают:

• выявленные отклонения, требующие составления CAPA (Corrective and Preventive Actions), т.е. перечня корректирующих и превентивных мер на всех стадиях производства, контроль за исполнением CAPA;

• забраковка серий препаратов на этапе выпускающего контроля;

• проведение дополнительных контролей при возникновении сомнений в качестве препаратов и, как следствие, задержки в выпуске серий в обращение;

• отзыв серии или серий препаратов из обращения.

## Выводы

Причиной нормативного требования в отношении обучения является то, что истинная ценность обучения представляет собой минимизацию рисков в производстве. Высокоэффективная и продуманная программа обучения по GMP предотвращает ненадлежащее качество продукции и ведет к усилению удовлетворенности сотрудников и клиентов компании, а также всех участников фармацевтического рынка. Создание образовательной программы компании, которая позволяет превратить обучение в деловые ценности для управления результатами, является достаточно сложной задачей. Инициатива оценки событий ISPE, связанных с несоответствиями качества, показывает, что эти несоответствия имеют измеряемые в стоимостном выражении результаты, которые могут использоваться в качестве инструмента для оценки эффективности вложений в обучение персонала на фармацевтических производствах и расчета показателя ROI.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации «Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств» от 14 июня 2013 г. №916.

2. Vincent Rubino. How To Use Quality Metrics To Measure And Improve Training ROI (Return of Investation). Pharmaceuticalonline, 4.01.2018. [Электронный ресурс]. Режим доступа. https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/how-to-use-quality-metrics-to-measure-and-improve-training-roi-0001.

**SUMMARY**

***APPROACHES TO ESTIMATION OF ECONOMIC EFFECTIVENESS OF PERSONNEL TRAINING IN THE FIELD OF PHARMACEUTICAL PRODUCTION***

**Vul V.F., 2nd year master student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The paper deals with the investments effectiveness into the personal training and increasing of its manufacturing culture in the field of pharmaceutical production, including possibility of ROI calculation with the help of CoPQ.

***Key words*:** pharmaceutical production, GMP, personal training, production culture, ROI, Cost of poor quality (CoPQ).

**REFERENCES**

1. Decree of Ministry of Industry and Trade of the Russian Federation «On Approval of the Rules for Organization of Production and Quality Control of Medicines» of 14 June 2013 № 916.

2. Vincent Rubino. How To Use Quality Metrics To Measure And Improve Training ROI (Return of Investation). Pharmaceutical online, 4.01.2018. [Electronic resource]. Access: https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/how-to-use-quality-metrics-to-measure-and-improve-training-roi-0001.

## РЫНОК КРИСТАЛЛОИДНЫХ ИНФУЗИОННЫХ РАСТВОРОВ

**Глазко Е.А., магистрант 1 года обучения**
Руководитель: **Дельвиг-Каменская Т.Ю.,** канд. фарм. наук
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** kglazko@mail.ru

Изучен рынок кристаллоидных растворов – наиболее часто применяемых средств инфузионной терапии, незаменимых в хирургии и терапевтических целях и обладающих высокими показателями динамики.

***Ключевые слова:****инфузионная терапия, инфузионные растворы,кристаллоидные инфузионные растворы, рынок кристаллоидных инфузионных растворов.*

Инфузионная терапия – это часть трансфузиологии (от латинского transfusio – переливание), которая является разделом клинической медицины, изучающим вопросы переливания человеку крови и ее препаратов, а также крове- и плазмозамещающих жидкостей с лечебной целью [1].

Для инфузионной терапии применяют жидкости с разными физико-химическими характеристиками, которые позволяют быстро снимать симптомы патологических состояний и восстанавливать нормальную жидкую внутреннюю среду.

Для реанимации больных и людей, находящихся в критическом состоянии это терапия является необходимой.

По способу введения инфузионных растворов выделяют следующие виды терапии:

- внутривенная;
- внутриартериальная;
- внутрикостная.

Инфузионная терапия позволяет решить следующие задачи:

- нормализует состав циркулирующей крови;
- ·восстанавливает объем крови при кровопотере;
- поддерживает нормальную макро- и микроциркуляцию;
- способствует выведению токсичных веществ;
- нормализует кислотно-основной, электролитный баланс;

• приводит в норму реологическое и гомеостатическое свойства крови;
• с помощью активных компонентов воздействует на тканевый метаболизм;
• осуществляет парентеральное питание;
• позволяет длительно и равномерно вводить лекарственные препараты;
• нормализует иммунитет.

Основной задачей при создании инфузионных растворов является соблюдение принципа изотоничности по отношению к крови, иначе может произойти осмотическая деформация клеток крови.

К группе кристаллоидных относятся инфузионные растворы электролитов и сахаров. С помощью этих растворов обеспечивается базисная (физиологическая) потребность в воде и электролитах, коррекция нарушений водного, электролитного и кислотно-основного равновесия, мягкое улучшение реологических свойств крови, восполняются энергетические потери, увеличивается диурез без прямого воздействия на почки и т. д. [1].

**Таблица 1**

**КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕПАРАТОВ КРИСТАЛЛОИДНЫХ ИНФУЗИОННЫХ РАСТВОРОВ**

| Подгруппа | Препараты |
|---|---|
| Солевые растворы без органических анионов | Изотонический раствор NaCl; Раствор Рингера-Локка; Трисоль |
| Солевые растворы, содержащие органические анионы | Лактосол; Дисоль; Ацесоль; Хлосоль; Квартсоль и др. |
| Углеводы | Растворы глюкозы |
| Препараты на основе многоатомных спиртов | Маннитол; Сорбитол; Лактоксил; Ксилат; Глюксил |
| Вещества, содержащие аминогруппу | Трисамин |
| Аминокислоты (смеси синтетических кристаллических аминокислот и белковые гидролизаты) | Гидролизин; Амикин; Аминол; Аминосол; Инфезол; Полиамин и др. |

В 2017 г. кристаллоидных инфузионных растворов было продано 471 млн. упаковок (в базовых единицах) на сумму 8 983 млн. рублей.

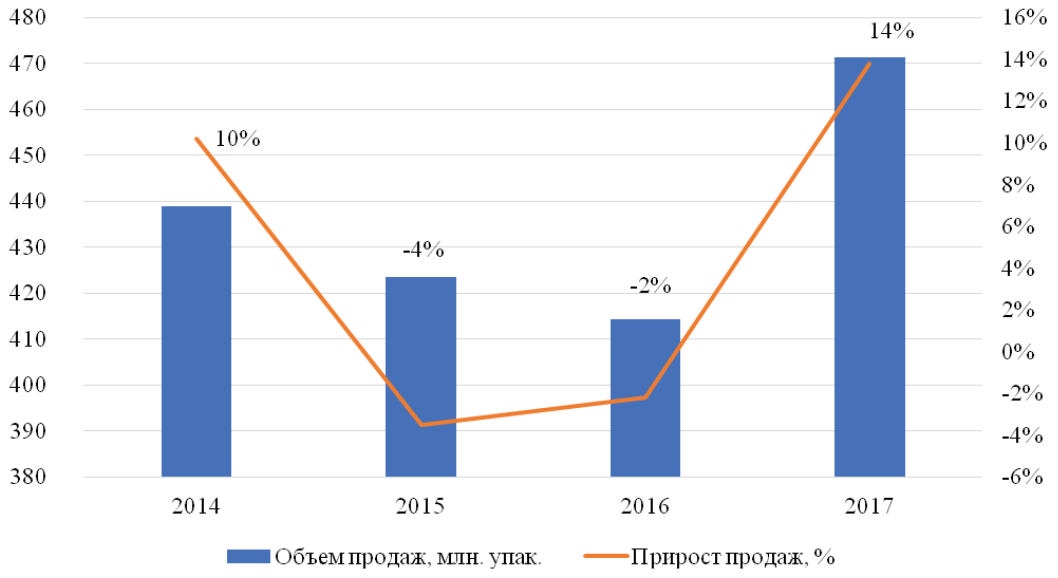



**Рис. 1.** Объем и динамика рынка инфузионных растворов в 2014-2017 гг., млн. базовых единиц

После 2-х лет отрицательной динамики рынок в 2017 г. снова показал рост (по данным IMSHealth).

В TOP-10 по объему продаж вошли как простые, так и поликомпонентные растворы различных ценовых сегментов.

**Таблица 2**

**ТОР-10 КРИСТАЛЛОИДНЫХ РАСТВОРОВ ПО ОБЪЕМУ ПРОДАЖ В 2017 Г. (ГОСПИТАЛЬНЫЙ И РОЗНИЧНЫЙ СЕГМЕНТЫ), МЛН. БАЗ. ЕДИНИЦ**

| Торговое наименование | Объем продаж в 2017 г, млн. упак. | Прирост продаж 2016/2017 гг, % |
|---|---|---|
| НАТРИЯ ХЛОРИД | 350,33 | 15 |
| ГЛЮКОЗА | 46,63 | 2 |
| РАСТВОР РИНГЕРА | 12,06 | 18 |
| СТЕРОФУНДИН ИЗОТОНИЧЕСКИЙ | 3,34 | 135 |
| АЦЕСОЛЬ | 2,88 | -2 |
| РЕАМБЕРИН | 2,72 | 22 |
| ДИСОЛЬ | 1,23 | 11 |
| ТРИСОЛЬ | 0,87 | -5 |
| ГЕМОДЕЗ | 0,39 | 5 |
| ХЛОСОЛЬ | 0,22 | 5 |

Самый значительный прирост продаж показал препарат Стерофундин изотонический, что видимо, связано с локализацией его производства на предприятии «Гематек» в Тверской области. Также существенный прирост показали недорогие давно известные растворы – изотонический раствор, раствор Рингера, Дисоль. Из оригинальных препаратов положительную динамику продемонстрировал Реамберин.

В 2017 год рынок инфузионных растворов снова продемонстрировал позитивные тенденции. Это связанно с широким применением инфузионных растворов в медицине. Производство инфузионных растворов является важным сектором фармацевтической промышленности РФ, производящим основные препараты из Перечня ЖНВЛП.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гуменюк Н.И., Киркилевский С.И. Инфузионная терапия. – К.: Книга плюс, 2004. -208 с.

2. Марино Пол Л. Интенсивная терапия (ПЕРЕВОД С АНГЛИЙСКОГО ДОПОЛНЕННЫЙ) Под редакцией Мартынова А.Н., Москвичева А.М., Яснецова В. В. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://lekmed.ru/info/literatyra/intensivnaya-terapiya_17.html

## SUMMARY

### *MARKET OF CRYSTALLOID INFUSION SOLUTIONS*

**Glazko E.A., 1th year of master's degree**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

When studying the market of infusion solutions, a special role is played by the market research of crystalloid infusion solutions. Crystalloid solutions have high performance dynamics due to their active and irreplaceable use in surgery and therapeutic purposes.

***Key words*:** infusion therapy, infusion solutions, crystalloid infusion solutions, market of crystalloid infusion solutions.

## REFERENCES

1. Gumenyuk N. And. Kirilovskiy S. I. Infusion therapy. – K.: Book plus, 2004. -208 p.

2. Marino, Paul L. Intensive therapy (ENGLISH TRANSLATION COMPLETED), edited by Martynov A. N., Moskvicheva M. A., Askarova Vladimir [Electronic resource]. Mode of access: http://lekmed.ru/info/literatyra/intensivnaya-terapiya_17.html.

## ОСОБЕННОСТИ ВНЕДРЕНИЯ GPP В СТРАНАХ СНГ

**Гринюк А.С., студ. 2 курса**
Руководитель: **Аббасова З.Б.**, канд. пед. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** anastasiya.grinyuk@outlook.com

Рассматривается введение GPP в странах СНГ, в частности, в России, Казахстане, Беларуси. Выделяются общие проблемы введения стандартов в этих странах.

***Ключевые слова:*** *надлежащая аптечная практика, внедрение стандартов GPP.*

Стандарт **GPP** («Good Pharmacy Practice», Надлежащая аптечная практика) представляет собой стандарт, разработанный с целью обеспечения надлежащего качества фармацевтических услуг, оказываемых аптечными работниками населению. История надлежащей аптечной практики началась в 1993 г., когда специалистами Международной фармацевтической федерации (FIP) были разработаны стандарты по розничной торговле и аптечной практике (Standards for quality of pharmacy services), на их основании ВОЗ начала разработку стандарта Good pharmacy practice (GPP). В документе был проведен анализ состояния практической деятельности аптек, отдельно рассмотрены вопросы обеспечения рецептурными лекарствами и их применения, самолечения, влияние на прописывание и использование лекарств и методика поэтапного внедрения надлежащей аптечной практики в ННГ (Новые Независимые Государства, сформировавшиеся после распада СССР). По сути эксперты ВОЗ предлагают внедрять на уровне национальных стандартов европейские нормы работы аптечных организаций, которые регламентировали бы такие аспекты работы аптечных специалистов, как:

1) вопросы качества рецептурных данных;
2) подготовка формуляров по лекарственным средствам;
3) построение контактов с врачами по индивидуальным рецептам;
4) оценка данных по использованию лекарственных средств в медицинской и фармацевтической практике;
5) построение образовательных программ для работников здравоохранения;
6) вопросы проведения рекламных кампаний;
7) вопросы построения политики конфиденциальности сведений.

Надлежащая аптечная практика должна охватывать все вопросы и аспекты повседневной деятельности, связанной с влиянием фармацевта на прописывание и применение медикаментов. Предписывается максимально тесное взаимодействие врача и работника аптечного учреждения, рекомендуется поощрение фармспециалистов к участию в научных исследованиях и образовательных программах, создание справочных информационных сетей, обеспечивающих доступ к максимально подробной информации, раскрывающей как фармакологические, так и терапевтические свойства реализуемых в аптеке медикаментов, для того чтобы первостольники становились высококвалифицированным и высоконадежным источником независимой информации по рациональному назначению и применению лекарственных средств, могли оценивать качество, безопасность, эффективность и экономическую целесообразность назначенного лечения. Стоит отметить, что эти принципы отражают не только требования к профессионализму аптечных работников, но и соответствуют ожиданиям потребителей аптечных услуг: данные различных исследований, проводимых, в частности, и в России, достаточно четко показывают потребность посетителей аптеки в грамотной консультации, в желании не просто совершить покупку, а получить профессиональный медицинский совет. Важным посылом стандарта Good pharmacy practice (GPP) является то, что невозможно эффективно управлять любой современной организацией, не описав, не задокументировав все происходящие в ней процессы. В Европе понятие надлежащей аптечной практики появилось в 1991 г., в мире – в 1998 г., а в России – в 2001 г. В Казахстане государственный стандарт «Надлежащая аптечная практика. Основные положения» впервые был утвержден в 2006 году. В докладе экспертов ВОЗ Menabde N. и Stobbelaar F. «The patient in focus (Пациент в центре внимания)», который в 1998 г. лег в основу разработки руководства по внедрению надлежащей аптечной практики в новых независимых государствах, были описаны следующие ключевые проблемы постсоветских стран, решение которых и является результатом внедрения НАП: 1) недостаточно контролируемая ситуация в оптовом секторе; 2) недостаточное производство отечественных фармпрепаратов; 3) несо-

ответствие цен на лекарства уровню доходов населения; 4) отсутствие доступа к объективной информации о лекарственных средствах; 5) практически неконтролируемая реклама и продвижение лекарств на рынок; 6) после периода неограниченной свободы получили развитие некоторые нежелательные виды деятельности; 7) в некоторых ННГ управление аптеками могут осуществлять лица без специального фармобразования; 8) во всех ННГ имеется огромный накопленный опыт и интеллектуальный потенциал, но профессиональные знания и навыки зачастую устарели; 9) в большинстве ННГ все лекарства можно приобрести в частных аптеках без рецепта. Этой возможностью пользуются многие пациенты, поскольку им не по средствам посещение врача; 10) профессионализм находится не на должном уровне.

Озвученные в упомянутом докладе почти 15-летней давности проблемы не потеряли актуальности и сегодня. На данный момент в странах СНГ процесс внедрения стандартов GPP находится на различных этапах.

В Республике Казахстан работа по внедрению GPP началась с разработки стандарта СТ РК 1615-2006. 06 апреля 2015 года был принят Закон «О внесении изменений и дополнений в некоторые законодательные акты Республики Казахстан по вопросам здравоохранения». Данным Законом были внесены изменения и дополнения в Кодекс Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года «О здоровье народа и системе здравоохранения» в том числе, в части применения международных стандартов (GPP) – надлежащая аптечная практика. Было предусмотрено, что данную норму введут в действиес 1 января 2018 года. Руководители аптечных организаций понимают и поддерживают политику государства в переходе на международные стандарты в области здравоохранения. Но при этом хотят, чтобы путь перехода на стандарт GPP аптечный предприниматель прошел осознанно и безболезненно. Так согласно Стандарту GPP аптеки обязаны будут взять в штат врача-консультанта, оборудовать помещение для консультаций, оснастить средствами для измерения жизненных параметров и вести прием пациентов с ведением фармацевтического досье и т.д. Обучение по GPP-стандартам с последующим получением сертификата обойдется для предпринимателя от 1000 долларов. Сертификат GPP аптеки обязаны получать каждые 3 года. Аптечные организации, не прошедшие аккредитацию, не будут иметь право отпускать рецептурные лекарственные средства, и соответственно это скажется на рентабельности организации. На сегодняшний день из более чем 9000 аптек по Республике около 90 (1 %) имеют сертификат GPP.

С 1 марта 2017 г. в РФ вступили в силу Правила надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения (Приказ Минздрава России № 647н от 31.08.2016 г; зарегистрирован в Минюсте России 09.01.2017 г. № 45113) и Правила надлежащей практики хранения и перевозки лекарственных препаратов для медицинского применения (Приказ Минздрава России № 646н от 31.08.2016 г; зарегистрирован в Минюсте России 09.01.2017 г. № 45112). Указанными надлежащими практиками определяются требования, предъявляемые к перевозке и хранению лекарственных средств, а также к работе аптечных организаций всех форм собственности. Особое внимание уделяется созданию и функционированию системы менеджмента качества в организациях, осуществляющих фармацевтическую деятельность, которая позволит повысить качество услуг, предоставляемых аптеками гражданам.

В Республике Беларусь 20 июля 2006 г. № 161-З «О лекарственных средствах» была разработана Надлежащая аптечная практика. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 120 от 27 декабря 2006 г. «Об утверждении Надлежащей аптечной практики» направлено на реализацию рекомендаций ВОЗ, требований Закона «О лекарственных средствах» и учитывает особенности белорусской национальной модели здравоохранения. Внедрение системы управления качеством в аптеке обеспечивает стабильное аптечное изготовление и реализацию безопасных, эффективных и качественных лекарственных средств. Можно выделить несколько общих проблем при введении стандартов GPP в странах СНГ: 1) отсутствие собственных помещений; 2) отсутствие помещений, отвечающих требованиям GPP; 3) нехватка специалистов с фармацевтическим образованием; 4) недостаток обученных специалистов в сфере GPP; 5) трудности с проведением температурного картирования, валидации процессов, квалификации оборудования; 6) трудоемкость разработки документации при внедрении GPP; 7) низкая заинтересованность руководителей аптечных организаций в процессе внедрения GPP, т. к. это требует дополнительных вложений; 8) пересмотр квалификационных требований; 9) утверждение норматива населения, приходящегося на 1 аптеку.

Итак, внедрение стандартов GPP – достаточно долгий и трудоёмкий процесс. Но несмотря на встречающиеся трудности, требование перехода аптечных и фармацевтических организаций на международные стандарты GPP является необходимым условием для обеспечения населения качественными и безопасными лекарственными средствами, и изделиями медицинского назначения и профилактики заболеваний. Это

своего рода усиление в формате взаимодействия аптечных и медицинских организаций, подразумевающее взаимное доверие во всех вопросах, относящихся к фармакотерапии, профилактике заболеваний населения и фармаконадзору, отпуску лекарственных средств (рецептурного отпуска) строго по рецепту врача.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь 27 декабря 2006 г. №120 «Об утверждении надлежащей аптечной практики (в ред. постановлений Минздрава от 04.02.2016 N 9)».

2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации 31 августа 2016г. «Об утверждении правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения №647н».

3. Государственный стандарт Республики Казахстан надлежащая аптечная практика.

4. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 27 мая 2015 года № 392 «Об утверждении надлежащих фармацевтических практик».

5. Информационно-аналитическая газета «Казахстанский фармацевтический вестник» №20 (503), октябрь 2016 г.

**SUMMARY**

***PECULIARITIES OF IMPLEMENTATION OF GPP IN CIS COUNTRIES***

**Grinyuk A.S., 2nd year student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The introduction of GPP in the CIS countries, in particular, in Russia, Kazakhstan, Belarus is considered. The general problems of the introduction of standards in these countries are highlighted.

***Key words*:** Good Pharmacy Practice, implementation of GPP standards.

**REFERENCES**

1. Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus on December 27, №120 “On approval of proper pharmacy practice” (in the amended version of the Ministry of Health Decree No. 99 dated October 31, 2007, No. 181 of October 31, 2008, No. 10 of February 28, 2012, No. 17 of March 21, 2014, No. 66 of 09.09.2014, 05/20/2015 N 73, as of 04.02.2016 N 9). “

2. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation on August 31, 2016. “On the approval of the rules of proper pharmacy practice of medicinal products for medical use No. 647n”.

3. The state standard of the Republic of Kazakhstan proper pharmacy practice.

4. Order of the Minister of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan of May 27, 2015 No. 392 “On approval of appropriate pharmaceutical practices.”

5. Journal “PharmacevticheskiyVestnick”, October, 2011 №32

6. Informational and analytical newspaper “Kazakhstanskiy Pharmacevticheskiy Vestnick” №20 (503), October 2016.

## ИСТОЧНИКИ ПОКРЫТИЯ ПОТРЕБНОСТИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КАДРАХ

**Грицаненко Д.С., соискатель-молодой ученый**
Руководитель: **Ильинова Ю.Г.**, к. фарм. н.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** daria.gritsanenko@pharminnotech.com

Рассмотрена структура предложения на фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга. В рамках структуры предложения охарактеризованы основные источники покрытия кадрового дефицита и дана оценка перспективности их использования.

***Ключевые слова:*** *предложение на рынке труда, трудовая миграция, безработица, первичное вступление на рынок труда.*

Исследования потребности региональной экономики Санкт-Петербурга в фармацевтических кадрах демонстрируют нам, что в среднесрочной перспективе ожидается увеличение количества аптечных организаций. Результатом этого станет повышение потребности фармацевтического рынка в кадровых ресурсах. [2] Для решения вопросов покрытия возрастающей потребности в фармацевтических кадровых ресурсах необходимо изучение источников покрытия кадрового дефицита, определение наиболее перспективных источников покрытия и формирование эффективных механизмов управления распределением фармацевтических кадровых ресурсов.

Предложение на рынке труда характеризуется численностью и составом лиц, имеющих работу или нуждающихся в ее получении, и измеряется численностью экономически активного населения (занятых и безработных).[3] В качестве основных категорий экономически активного населения, составляющих источники формирования предложения, можно выделить следующие:

1. Трудовые мигранты,
2. Экономически активное население (далее – ЭАН), не имеющее работы по причине:
- потери работы (безработные);
- первичного вступленияна рынок труда (выпускники организаций среднего профессионального или высшего образования);
- возобновления трудовой деятельности после длительного перерыва.
3. ЭАН, имеющее место работы, но планирующее смену места трудоустройства по причине:
- неудовлетворенности текущей трудовой деятельностью (текучесть кадров);
- возможности потерять работу в силу претензий к ним со стороны работодателя.

Любая из представленных категорий может рассматриваться в качестве потенциального источника покрытия потребности в квалифицированных кадрах.

Привлечение мигрантов является быстрым решением проблемы кадрового дефицита. В случае дефицита фармацевтических кадровых ресурсов возможность применения данной меры, в части привлечения иностранной рабочей силы ограничена, с одной стороны тем, что за рубежом сложно найти необходимое количество специалистов требуемой квалификации. С другой стороны, розничная торговля фармацевтическими товарами относится к сферам деятельности, в которых Правительство Российской Федерации вправе ежегодно устанавливать допустимые квоты приема на работу иностранных работников. В 2018 году определено, что доля иностранных работников в розничной торговле лекарственными средствами в специализированных магазинах (аптеках) составляет 0 процентов общей численности работников. [1] В то же время для иностранных граждан, получивших фармацевтическое образование за рубежом, установлено, что они допускаются к фармацевтической деятельности только после сдачи экзамена в соответствующих учебных заведениях в Российской Федерации. Таким образом, доля иностранных работников в числе мигрантов привлекаемых к закрытию вакантных должностей в области фармацевтической деятельности может быть определена на основании сведений о количестве сертификатов специалиста, выданных образовательными организациями по результатам прохождения специального экзамена.

Оценка доли внутренних мигрантов осложняется отсутствием статистического наблюдения за трудовой миграцией между регионами в разрезе квалификаций и трудового стажа. Невысокая степень участия категории внутренних трудовых мигрантов в покрытии кадрового дефицита может быть обусловлена как наличием дефицита фармацевтических кадров во всех регионах Российской Федерации, так и отсутствием практики создания работодателем социально-бытовых условий для переселенцев. Это позволяет сделать вывод о том, что покрытие дефицита фармацевтических кадров на региональном рынке за счет трудовых мигрантов является незначительным и не может быть рассмотрено в качестве потенциального источника формирования предложения на фармацевтическом рынке труда Санкт-Петербурга.

Исторически в России сложилась такая система рынка труда, при которой уровень безработицы остается постоянно низким вне зависимости от экономических факторов. [4] Это обусловлено в большей степени «экономической невыгодностью» получения статуса безработного.

Для фармацевтического рынка Санкт-Петербурга может быть характерен фрикционный и структурный вид безработицы. Фрикционная безработица обусловлена тем, что аптечные организации зачастую рассматриваются специалистами как место первичного трудоустройства с перспективой перехода в иные сферы. Особенности развития фармацевтической отрасли в Санкт-Петербурге определяют востребованность кадров с высшим и средним профессиональным фармацевтическим образованием в производственной сфере.

Структурная безработица, являющаяся следствием научно-технических преобразований и сдвигов в производстве, изменяющих спрос на рабочую силу в настоящий момент менее характерна для фармацевтического рынка труда. [4] В перспективе данный вид может возникнуть в связи с появлением новых трендов в области оказания фармацевтической помощи и лекарственного обеспечения (интенсивное развитие интернет аптек, вендинговые аппараты и т. д.).

При рассмотрении категории ЭАН, имеющего место работы, но планирующего смену места трудоустройства по причине возможности потерять работу в силу претензий к ним со стороны работодателя необходимо уточнить, что в данном случае рассматривается, прежде всего, вопрос несоответствия сотрудника квалификационным требованиям. Действующий порядок допуска специалистов к фармацевтической деятельности, а так же обязательность системы непрерывного медицинского образования, позволяют заключить, что количество представителей рассматриваемой категории ЭАН не может служить источником покрытия кадрового дефицита на фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга.

Первичное вступление на рынок труда предполагает трудоустройство выпускников организаций высшего и среднего профессионального образования. Среди впервые вступающих на фармацевтический рынок труда можно выделить обучающихся по программам высшего образования, сдавших квалификационный экзамен; выпускников программ среднего профессионального и высшего образования, прошедших процедуру первичной аккредитации; выпускников программ среднего профессионального и высшего образования, прошедших процедуру первичной аккредитации, продолжающие обучение в рамках той же или иной укрупненной группы направлений подготовки и специальностей.

Данная категория в структуре предложения на фармацевтическом рынке рассматривается нами как преобладающая по количественным характеристикам. Кроме того, данная категория наиболее поддается прогнозированию.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Постановление Правительства РФ от 04.12.2017 N 1467 «Об установлении на 2018 год допустимой доли иностранных работников, используемых хозяйствующими субъектами, осуществляющими на территории Российской Федерации отдельные виды экономической деятельности».

2. Ильинова Ю. Г. Моделирование потребности региональной экономики в фармацевтических кадрах на примере Санкт-Петербурга. Дисс. к. фарм.наук– СПб., 2017 – 213 с.

3. Ефимова Е. А. Регулирование рынка труда в субъектах Российской Федерации // ПСЭ. 2010. №4. С. 268-272.

4. Давыдова Е.Ю., Безяева О.И. Проблема безработицы в современной России // Территория науки. 2014. №1.

## SUMMARY

### *SOURCES OF CONSUMPTION OF NEEDS IN PHARMACEUTICAL PERSONNEL*

**Gritsanenko D.S., the applicant-young scientist**
**St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University**
**14, Prof. PopovSt., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The structure of the proposal on the pharmaceutical market of St. Petersburg is considered. Within the structure of the proposal, the main sources of coverage of the personnel deficit have been characterized and the prospects of their use have been estimated.

***Key words*:** labor market supply, labor migration, unemployment, primary entry into the labor market.

**REFERENCES**

1. Decree of the Government of the Russian Federation of 04.12.2017 N 1467 "On the establishment in 2018 of the allowable share of foreign workers used by economic entities that carry out certain types of economic activities on the territory of the Russian Federation"

2. IlinovaYu.G. Modeling the needs of the regional economy in pharmaceutical personnel using the example of St. Petersburg. Diss. Ph.D., St. Petersburg, 2017 – 213 p.

3. Efimova, E.A., Regulation of the labor market in the subjects of the Russian Federation, PSE. 2010. № 4. P. 268-272.

4. Davydova E.Yu., Bezyaeva O.I. The problem of unemployment in modern Russia / / The territory of science. 2014. №1.

## ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНОГО ЛОГИСТИЧЕСКОГО ЦЕНТРА ДЛЯ БЕСПЛАТНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ НОВГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

**Ефремова К.Г., асп. 3 года обучения**

Руководитель: **Марченко Н.В.,** канд. фарм. наук, доц.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** kristina.efremova@pharminnotech.com

В рамках научной работы разрабатывается модель многофункционального лекарственного центра, позволяющего решать основные проблемы организации лекарственного обеспечения в субъектах Российской Федерации (на примере Новгородской области).

***Ключевые слова**: региональное лекарственное обеспечение, льготное лекарственное обеспечение, региональная модель, бесплатное лекарственное обеспечение*.

Организация обеспечения лекарственными средствами по бесплатным рецептам в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2013 №323-ФЗ «Об основах здоровья граждан в Российской Федерации» входит в полномочия субъекта РФ. Определен перечень групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства и изделия медицинского назначения отпускаются по рецептам врачей бесплатно за счет регионального бюджета [2]. За счет средств бюджета субъекта обеспечиваются в том числе граждане, страдающие угрожающими жизни и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни или инвалидности [3].

За счет федерального бюджета происходит обеспечение лиц, имеющих право на получение государственной социальной помощи, и не отказавшихся от социальной услуги, в части лекарственного обеспечения [1]. Поэтому часть лекарственных препаратов поступают в регионы РФ в натуральном виде после централизованной закупки Министерством здравоохранения РФ. Так обеспечиваются лица, страдающие злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом и некоторыми другими социально значимыми заболеваниями, а также лица после трансплантации органов и (или) тканей, ВИЧ-инфицированные.

По итогам 2017 года в регистре региональных льготников Новгородской области, имеющих право на льготное лекарственное обеспечение по категориям и заболеваниям за счет средств областного бюджета, числится более 23548 человек, право на обеспечение за счет средств федерального бюджета имеют 16901 человек.

В виде субвенции и межбюджетных трансфертов из федерального бюджета в 2017 году на обеспечение граждан выделено 244,2 млн. руб. В областном бюджете на меры социальной поддержки отдельных категорий граждан в виде льготного лекарственного обеспечения в 2017 году предусмотрено 313,03 млн. руб. Следует отметить, что около 40 % средств областного бюджета идет на софинансирование программы обеспечения необходимыми лекарственными средствами «федеральных льготников», т. к. норматив финансовых затрат в месяц на одного гражданина в 2017 году в размере 807,2 руб. [4] не достаточен, чтобы обеспечить лекарственными средствами в соответствии со стандартами медицинской помощи.

**Таблица 1**

**СТРУКТУРА ЗАТРАТ ПО НОЗОЛОГИЯМ ЗА СЧЕТ ФЕДЕРАЛЬНОГО И РЕГИОНАЛЬНОГО БЮДЖЕТА В 2017 ГОДУ**

| Заболевание | | Доля денежных средств,затрачиваемых из областного бюджета, % | Доля денежных средств,затрачиваемых из федерального бюджета, % |
|---|---|---|---|
| сахарный диабет | | 25 | 32 |
| бронхиальная астма | | 12 | 13 |
| Иные заболевания | гепатит | 14 | |
| | ревматоидный артрит | 10 | 13 |
| | онкология | 14 | 15 |
| | другие (ЦНС, орфанные и т.д.) | 12 | 11 |

Кроме того, на организацию хранения, перевозки и отпуска лекарственных препаратов в Новгородской области затрачивается до 16 % бюджета.

**Вывод**

Учитывая потребность в централизации закупок лекарственных препаратов для стационарного лечения для нужд медицинских организаций Новгородской области, можно предположить, что создание единого логического центра (склада) для обеспечения лекарственными препаратами и изделиями медицинского назначения как льготных категорий граждан, так и медицинских организаций позволит сократить расходы на доставку лекарственных препаратов для льготных категорий граждан, уменьшить расходы на закупку медикаментов медицинскими организациями за счет большого объема единовременной закупки путем проведения электронного аукциона, усилить контроль за расходованием лекарственных препаратов, создать запас медикаментов для срочного лекарственного обеспечения, а также направить данную экономию на частичное покрытие дефицита средств для обеспечения льготных категорий граждан по наиболее затратным нозологиям.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Федеральный закон от 17.07.1999 года №178-ФЗ «О государственной социальной помощи».

2. Постановление Правительства Российской Федерации от 30 июля 1994 года №890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения».

3. Федеральный закон от 21.11.2013 №323-ФЗ «Об основах здоровья граждан в Российской Федерации».

4. Федеральный закон от 19.12.2016 N 422-ФЗ «О нормативе финансовых затрат в месяц на одного гражданина, получающего государственную социальную помощь в виде социальной услуги по обеспечению лекарственными препаратами, медицинскими изделиями, а также специализированными продуктами лечебного питания для детей-инвалидов, на 2017 год».

**SUMMARY**

***THE ROLE OF MULTIFUNCTIONAL MEDICINE CENTERS IN MAINTENANCE OF PREFERENTIAL PROVISION OF MEDICINES FOR REGION POPULATION***

**Efremova K.G.**

**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**

**14, Prof. Popov st, St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

A model of multifunctional medicine centre is being developed within the research paper, allowing to solve common problems of medical provision organization in the territorial entities of the RF.

***Key words***: regional medical provision, preferential provision of medicines, regional model.

**REFERENCES**

1. Federal Law №-178-FZ, dated 17 Jul. 1999 «On government social assistance».

2. Decree of the Government of the Russian Federation №-890, dated 30 Jul. 1994 «On the state support of medical industry development and improving of public and healthcare institutions provision of medicine and medical products».

3. Federal law #323-FZ, dated 21 Nov. 2011 «On fundamentals of protection of the health of citizens in the Russian Federation».

4. Federal Law №422-FZ, dates 19 Dec. 2016 «On monthly spending allowance per one person receiving government social assistance in the form of social provision in medicine, medical products and special dietary products for disabled children for 2017».

## РАЗРАБОТКА МЕТОДИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ ПО КОНСУЛЬТИРОВАНИЮ ПОСЕТИТЕЛЕЙ АПТЕКИ ПРИ ВЫБОРЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ГРУППЫ «ДЕКОНГЕСТАНТЫ»

**Жданова Т.А., студ. 4 курса**

Руководители: **Кулешова В.В.**, к. фарм. наук; **Савельева Н.Н.**

Курский государственный медицинский университет

Медико-фармацевтический колледж

305004, г. Курск, ул. Карла Маркса, д.3, Российская Федерация

***E-mail*:** vvk-family@mail.ru

Разработан алгоритм консультирования посетителей аптек на примере ассортимента ЛС группы «Деконгестанты» с позиции безопасности, терапевтической эффективности и ценовой доступности.

***Ключевые слова:*** *деконгестанты, суммарный показатель качества, фармакоэкономика.*

В настоящее время на фармацевтическом рынке имеется большое число предложений лекарственных средств (ЛС), различающихся как по цене, так и по качеству. Поэтому вопросы формирования оптимального ассортимента ЛС, а также разработки алгоритма по консультированию посетителей аптеки на примере ЛС группы «Деконгестанты» (то есть средств, снимающих отёк слизистой носа) являются актуальными. Методика ранее была апробирована в исследованиях на примере ЛС групп: «Энтеросорбирующие средства», «Противовирусные ЛС», «Антацидные ЛС» и т. д. [1,2].

Анализ ассортимента ЛС группы «Деконгестанты», содержащих Ксилометазолин, проводился на основании данных официальных источников информации – Государственного Реестра лекарственных средств и Регистра ЛС. ЛС группы по АТХ классификации относятся в группу R01A «Декогнестанты и другие лекарственные препараты для местного применения». По данным Государственного Реестра ЛС на фармацевтическом рынке России зарегистрировано 137 лекарственных препаратов (ЛП) на основе «Ксилометазолина», которые предлагаются под 41 торговыми наименованиями в форме капель и спреев для назального применения, как отечественными, так и зарубежными производителями. Учитывая ассортимент ЛС анализируемой группы и его фактическое наличие на региональном фармацевтическом рынке г. Курска, для дальнейшего анализа было отобрано 15 ЛП как российского – 5 (33,4 %), так и зарубежного – 10 (66,4 %) производства.

Для более детального изучения фармакологических свойств предлагаемых в аптеке ЛП на следующем этапе был проведен их анализ с целью выявления сильных и слабых сторон товара. Были составлены таблицы, в которые внесены показания к применению, противопоказания и побочные эффекты каждого из препаратов. Общий перечень показаний к применению включал 9 показаний, причем их количество показаний колебалось от 3 у ЛП «Ксимелин Экстра» до 7 у ЛП «Для нос®». Общий перечень противопоказаний к применению включал 16 противопоказаний, причем количество противопоказаний колебалось от 7 у ЛП «Ринонорм-Тева» до 13 у ЛП «Ксимелин Экстра». Общий перечень побочных эффектов включало 11 состояний, причем количество побочных эффектов колебалось от 4 у ЛП «Тизин®» до 10 у ЛП «Септаназал».

На следующем этапе был проведён сравнительный анализ между достоинствами и недостатками ЛП группы «Ксилометазолина». При этом каждому показанию к применению давался один положительный балл, а противопоказаниям и побочным эффектам также давался один балл, но отрицательный. В результате был рассчитан так называемый «суммарный показатель качества» (СПК) для каждого из препаратов изучаемой группы. Его значение представлено в таблице 1.

**Таблица 1**

**СУММАРНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ КАЧЕСТВА ЛС ГРУППЫ «ДЕКОНГЕСТАНТЫ» НА ОСНОВЕ КСИЛОМЕТАЗОЛИНА**

| Наименование ЛС / Сравнительная характеристика | Галазолин® | Ринорус® | Риностоп® | Для нос® | Санорин-Ксило | Назик® | Ксимелин Экстра | Ксилен® |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Показания к применению | 5 | 5 | 5 | 7 | 6 | 4 | 3 | 5 |
| Противопоказания к применению | -11 | -10 | -8 | -11 | -8 | -12 | -13 | -8 |
| Побочные эффекты | -5 | -8 | -8 | -7 | -4 | -9 | -7 | -4 |
| Суммарный показатель качества | -11 | -13 | -11 | -11 | -6 | -17 | -17 | -7 |

Из таблицы 1 видно, что СПКЛП имеет отрицательное значение, из-за огромного числа противопоказаний к применению и побочных эффектов. Лучший результат получили ЛП «Ринонорм-Тева», «Санорин-Ксило» – минус 6 баллов и ЛП «Ксилен®», «Тизин» – минус 7 баллов. Учитывая огромные различия в фармакологических свойствах ЛС на основе «Ксилометазолина», выявленный отрицательный СПК, на следующем этапе была проведена фармакоэкономическая оценка препаратов группы.

Для сравнительного фармакоэкономического анализа был использован метод «Анализ минимизации затрат». Учитывая цену на ЛС и количество его для лечения, была рассчитана стоимость терапии на курс лечения.

На заключительном этапе для разработки алгоритма консультирования была подготовлена вспомогательная таблица, учитывающая стоимость курса ЛП и величину СПК. Каждый показатель был проранжирован и определена сумма рангов. Данные для ЛС на основе Ксилометазолина 0,10 % в форме назальных капель приведены в таблице 2.

**Таблица 2**

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТОИМОСТИ КУРСА ЛЕЧЕНИЯ И СПК ЛС НА ОСНОВЕ КСИЛОМЕТАЗОЛИНА В ФОРМЕ НАЗАЛЬНЫХ КАПЕЛЬ ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ**

| Показатели / Наименование ЛС, страна, капли 0,10 % | Стоимость курса лечения, руб | Ранг курса лечения | СПК | Ранг СПК | Сумма рангов | Место |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ринорус®, Россия | 3-15 | 1 | -13 | 4 | 5 | 2 |
| Риностоп®, Россия | 4-02 | 3 | -11 | 3 | 6 | 3 |
| Санорин-Ксило, Израиль | 21-60 | 5 | -6 | 1 | 6 | 3 |
| Ксилен®, Россия | 3-84 | 2 | -7 | 2 | 4 | 1 |
| Галазолин®, Польша | 6-15 | 4 | -11 | 3 | 7 | 4 |

Как видно из таблицы 2, минимальная стоимость курса лечения у препарата российского производства «Ринорус®» и составляет 3 руб. 15 коп. Однако препарат «Ринорус®» занимает 4 место в рейтинга по значению СПК, вследствие того, имеет достаточно большое число противопоказаний к применению и побочных эффектов. Следующий в рейтинге по стоимости курса лечения находится другой российский препарат «Ксилен®» занимающий 2-е место, его стоимость 3 руб. 84 коп. Препарат занимает в рейтинге

СПК 1 место, как наиболее безопасный. Следовательно, данный препарат может быть рекомендован как препарат выбора по показателям «цена – качество». Аналогичные таблицы были составлены для ЛП в форме спрея с учетом концентрации действующего вещества.

Таким образом, разработанный нами алгоритм найдет практическое применение работниками аптек при оказании консультативной помощи посетителям при выборе ЛС на основе Ксилометазолина, а также позволит внести изменения в ассортиментный «портфель» организации в пользу недорогих, но терапевтически эффективных и безопасных ЛС.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Разработка методических подходов по консультированию населения работниками аптек по вопросам качества лекарственных средств / Кулешова В.В. // Всерос. науч. практ. конф. с междунар. уч., посвящ. 50-летию фармацев. фак. КГМУ «Фармацевтическое образование, наука и практика: горизонты развития» (20-21окт. 2016г , г. Курск). – Курск. – КГМУ. – 2016. – С. 137-141.

2. Формирование профессиональных компетенций будущих фармацевтов в области обеспечения качества лекарственных средств /Кулешова В.В., Савельева Н.Н. // Всерос. науч. практ. конференция«-Современные проблемы фармацевтической безопасности: рациональное применение лекарственных средств (с использованием энтеросорбентов) и профессиональная квалификация специалистов» (Москва, 23-25 сентября 2016г). – Москва. – РУДН. – 2017. – С.66-68.

**SUMMARY**

***DEVELOPMENT OF METHODICAL APPROACHES ON CONSULTATION OF VISITORS OF DRUGSTORE AT THE CHOICE OF MEDICINES OF THE DEKOGNESTANT GROUP***

**Zhdanova T.A., 4th year student**
**Kursk state medical university**
**3, K. Marks St., Kursk, 305004, Russian Federation**

The article contains the algorithm of drugstore visitors` consultation on the example of the assortment of dekognestant through the spectacle of safety, therapeutic effect and price availability.

***Key words***: dekongestant, total indicator of quality, pharmacoeconomics.

**REFERENCES**

1. Development of methodical approaches to carrying out pharmacoeconomical assessment of medicines of a certain pharmacological group / Kuleshova V.V. // The International scientific and practical conference devoted to the 81 anniversary of the Kursk state medical university and the 50 anniversary of pharmaceutical faculty “University science: prospection.” – Kursk. – 2016. – Page 62-66.

2. Formation of professional competences of future druggists in ensuring quality Medicines/Kuleshov V.V., Savelyeva N.N.//Vseros.nauch.Prakt. conference “Modern problems of pharmaceutical safety: rational use of medicines (with use of enterosorbents) and professional qualification of experts” (Moscow on September 23-25, 2016). – Moscow. – RUDN.-2017. – Page 66-68.

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, ОТПУЩЕННЫХ ФЕДЕРАЛЬНЫМИ РЕГИОНАЛЬНЫМ ЛЬГОТОПОЛУЧАТЕЛЯМ В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ ЗА 2014 ГОД

**Журавлев Д.А., ст. преподаватель**
Руководитель: **Ноздрачев К.Г.**, докт. мед. наук.
Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, Российская Федерация

***E-mail***: dmitriizhur8@gmail.com

Проведен сравнительный анализ ассортимента и стоимости противоэпилептических препаратов, отпущенных за счет средств федерального и регионального бюджетов в Красноярском крае за 2014 год. Выявлено, что региональным льготополучателям доступен более широкий ассортимент лекарственных препаратов, однако стоимость лекарств выше, чем для федеральных льготополучателей.

***Ключевые слова:*** *эпилепсия, лекарственное обеспечение, Красноярский край, противоэпилептические препараты.*

По данным ВОЗ эпилепсия является одним из самых распространенных заболеваний нервной системы. Эпилепсия – заболевание, способное привести к тяжелым медицинским и социальным проблемам, налагающее множество ограничений в социальной сфере, приводит к стигматизации и к инвалидизации больных [1].

Лекарственная терапия является в настоящее время основной стратегией лечения эпилепсии. Успешная фармакотерапия позволяет через 2 года прекратить прием лекарственных препаратов (ЛП) у 60% взрослых и 70% детей, страдающих эпилепсией, без риска рецидива [2]. Полное отсутствие приступов у больного позволяет предотвратить различные медицинские и социальные последствия, уменьшить экономический ущерб от эпилепсии [3].

**Цель:** анализ ассортимента и затрат на противоэпилептические препараты разных поколений, отпущенных федеральным и региональным льготополучателям в 2014 г. в Красноярском крае.

**Задачи**:

1. Сравнить ассортимент противоэпилептических препаратов (ПЭП), отпускаемых федеральным и региональным льготополучателям.

2. Проанализировать количество торговых наименований, производителей и форм выпуска противоэпилептических препаратовв каждом сегменте.

3. Определить среднюю стоимость упаковки и стоимость среднесуточной дозы противоэпилептических препаратов в каждом сегменте.

**Материалы**: база данных Министерства здравоохранения Красноярского края отпущенных лекарственных препаратов за счет средств федерального и регионального бюджетов в Красноярском крае за 2014 год. Выборка осуществлялась по коду МКБ G40.

**Методы:** маркетинговый и экономический (исследование рынка, анализ продаж).

Такие противоэпилептические препараты, как бензобарбитал, вальпроевая кислота, карбамазепин, клоназепам, ламотриджин, топирамат и фенобарбитал отпускаются как за счет средств федерального, так и за счет средств регионального бюджета. При этом за счет средств регионального бюджета дополнительно отпускаются препараты лакосамид, леветирацетам, окскарбазепин, паглюферал, прегабалин, примидон, фенитоин, этосуксимид.

Анализ количества торговых наименований, производителей и форм выпуска показал значительно большее количество всех показателей в региональном сегменте по сравнению с федеральным (табл. 1).

**Таблица 1**

**КОЛИЧЕСТВО ТОРГОВЫХ НАИМЕНОВАНИЙ, ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ И ФОРМ ВЫПУСКА ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ**

| МНН | Федеральная льгота | | | Региональная льгота | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | кол-во торг. наим. | кол-во произв. | кол-во лек. Форм. | кол-во торг. наим. | кол-во произв. | кол-во лек. форм. |
| Бензобарбитал | 1 | 1 | 1 | 1 | 6 | 1 |
| Вальпроевая кислота | 6 | 3 | 11 | 8 | 8 | 25 |
| Карбамазепин | 4 | 3 | 4 | 8 | 13 | 5 |
| Клоназепам | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 |
| Ламотриджин | 1 | 1 | 3 | 4 | 5 | 4 |
| Топирамат | 5 | 5 | 4 | 6 | 8 | 13 |
| Фенобарбитал | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 1 |

Анализ стоимости упаковки и одной средней суточной дозы показал превышение стоимости в региональном сегменте по сравнению с федеральным (табл. 2).

**Таблица 2**

**СРЕДНЯЯ СТОИМОСТЬ УПАКОВКИ И СРЕДНЕЙ СУТОЧНОЙ ДОЗЫ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ**

| МНН | Федеральная льгота | | Региональная льгота | |
|---|---|---|---|---|
| | сред. стоим. упаковки, руб. | стоим. сред. сут. дозы, руб. | сред. стоим. упаковки, руб. | стоим. сред. сут. дозы, руб. |
| Бензобарбитал | 58,27 | 1,17 | 75,52 | 1,51 |
| Вальпроевая кислота | 375,11 | 63,62 | 507,06 | 83,94 |
| Карбамазепин | 130,07 | 11,24 | 170,10 | 14,58 |
| Клоназепам | 40,25 | 21,47 | 94,95 | 50,64 |
| Ламотриджин | 201,15 | 36,96 | 344,67 | 63,42 |
| Топирамат | 326,33 | 71,51 | 468,46 | 105,61 |
| Фенобарбитал | 7,30 | 0,73 | 11,65 | 1,17 |

**Выводы**

Анализ отпущенных ПЭП показал, что семь международных непатентованных наименований противосудорожных средств отпускаются и федеральным, и региональным льготополучателям Красноярского края. Региональные льготополучатели также получают дополнительно восемь других препаратов. Количество торговых наименований, производителей и форм выпуска значительно больше в региональном сегменте по сравнению с федеральным. Стоимости упаковки и одной средней суточной дозы выше в региональном сегменте по сравнению с федеральным.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Агранович, О.В. Экономический ущерб от инвалидности у детей больных эпилепсией в Ставропольском крае / О.В. Агранович, С.Н. Руденко, А.О. Агранович // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. – № 1(21) Том 6. – С. 67-68.

2. Бочанова, Е.Н. Оценка потребления противоэпилептических препаратов в амбулаторной практике Красноярского края / Е.Н. Бочанова, Н.А. Шнайдер, С.К. Зырянов [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – №3. – С. 90-92.

3. Бочанова, Е.Н. Организация льготного лекарственного обеспечения больных эпилепсией в Красноярском крае / Е.Н. Бочанова, Д.А. Журавлев,К.Г. Ноздрачев [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2015. – Том 7, № 3. – С. 32-39.

**SUMMARY**

***COMPARATIVE ANALYSIS OF ANTIEPILEPTIC DRUGS RELEASED TO FEDERAL AND REGIONAL BENEFIT RECIPIENTS IN THE KRASNOYARSK REGION IN 2014***

**Zhuravlev D. A. – Lecturer of Department of Management and Economics of Pharmacy with courses of postgraduate education**
**Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky**
**1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation**

Comparative analysis of the range and cost of antiepileptic drugs released at the expense of means Federal and regional budgets in the Krasnoyarsk region in 2014. It was revealed that a wider range of medicines is available to regional benefit recipients, but the cost of medicines is higher than for Federal benefit recipients.

***Key words*:** epilepsy, drug supply, the Krasnoyarsk Territory, antiepileptic drugs.

**REFERENCES**

1. Agranovich O.V. Economic damage from disability in children with epilepsy in the Stavropol territory / O.V. Agranovich, S.N. Rudenko, A.O. Agranovich // Medical Bulletin of the North Caucasus. – 2011. – №1 (21) Volume 6. – pp. 67-68.

2. Bochanova, E.N. The estimation of the consumption of antiepileptic drugs in the outpatient practice of the Krasnoyarsk territory / E.N. Bochanova, N.A.Shnayder, S.K. Zyryanov [et al.] // Clinical pharmacology and therapy. – 2016. – No. 3. – pp. 90-92.

3. Bochanova, E.N. The organization of preferential drug provision of patients with epilepsy in the Krasnoyarsk territory / E.N. Bochanova, D.A. Zhuravlev, K.G. Nozdrachev [et al.] //Epilepsy and paroxysmal conditions. – 2015. – Volume 7, No. 3. – pp. 32-39.

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ БОЛЬНЫХ ОРФАННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

**Журавлева М.Ю., студ. 5 курса**
Руководитель: **Сабари Х.И.,** старший преподаватель
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова , д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** juravlevamargarita3@gmail.com

На сегодняшний день в России официально насчитывается 12,8 тысяч человек, страдающих редкими заболеваниями. Эти больные включены в федеральный регистр орфанных заболеваний, который ведется с 2012 года. По неофициальным данным редкими заболеваниями в стране страдает не менее 2 миллионов человек. Поэтому в наше время актуально оценить обеспеченность лекарственными препаратами больных с орфанными заболеваниями. Данная статья посвящена сравнению финансирования и роста объема продаж орфанных препаратов.

***Ключевые слова:*** *орфанные заболевания, орфанные препараты, статус орфанных заболеваний, Акт об орфанных препаратах.*

По действующему законодательству *орфанными* (от англ. orphan-сирота) на территории Российский Федерации считаются те заболевания, распространенность которых не более 10 случаев на 100 000 населения (т.е. частота встречаемости 1 к 10 000). В различных странах этот показатель отличается друг от друга, т.к. на сегодняшний день нет установленных единых мировых стандартов.

Одним из сложных вопросов традиционно является вопрос лекарственного обеспечения льготных категорий граждан. Для обеспечения льготных категорий жителей Санкт-Петербурга лекарственными препаратами и медицинскими изделиями в 2017 году были выделены ассигнования в размере около 9,3 млрд. руб., из них:

- 2,05 млрд руб. из федерального бюджета
- 3,15 млрд руб. из федерального бюджета на 7 высокозатратных нозологий
- 4,1 млр руб. из регионального бюджета

С 2014 года расходы на здравоохранение Санкт-Петербурга сохраняют устойчивую тенденцию к росту. Так, объем финансирования в 2017 году за счет всех источников составил 143067,3 млн руб, что на 16,7 % выше уровня финансирования 2016 года.

Динамика изменения расходов на здравоохранение Санкт-Петербурга за 2013-2017 года отражена на рис. 1.

Что касается больных орфанными заболеваниями, то в 2017 году по сравнению с 2016 годом финансирование выросло с 935,81 млн рублей до 940,26 млн рублей (рис. 2).

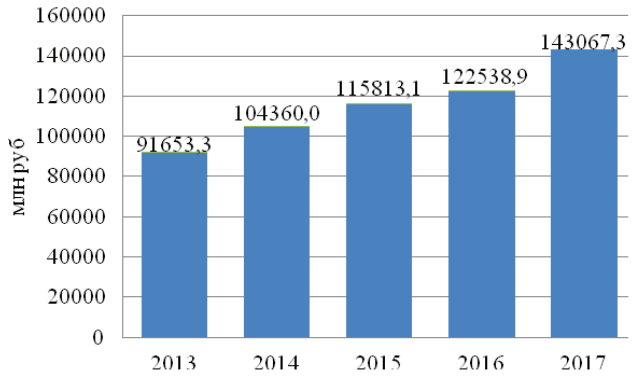



**Рис. 1.** Сравнение расходов на здравоохранение Санкт-Петербурга за 2013-2017 года

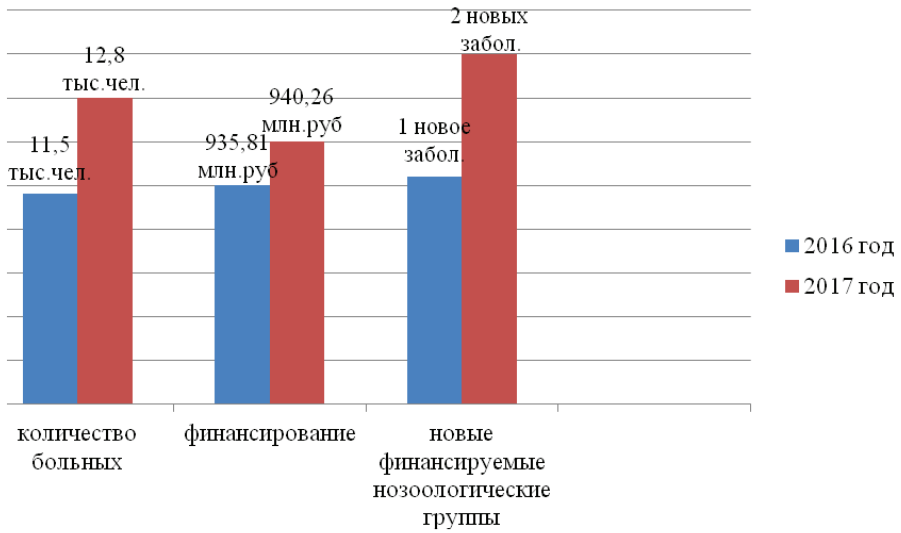



**Рис. 2.** Изменение числа больных и динамики финансирования пациентов с орфанными заболеваниями

Уже давно существует сайт, которое называется «Всероссийское общество орфанных заболеваний», целью которого является помощь врачам, пациентам и их семьям, которые столкнулись с необходимостью диагностики редкого наследственного заболевания или хотят получить наиболее полную информацию о болезни. Сотни редких заболеваний уже можно диагностировать различными методами анализа биологических образцов (биохимическими, иммунологическими, цитогенетическими, молекулярно-генетическими и др. В Московском физико-техническом институте (МФТИ) открылся уникальный геномный центр. В нём будут производиться тест-системы, которые позволят диагностировать орфанные заболевания, вызванные генетическими сбоями.

Увеличилось количество больных, включенных в список финансирования лекарственными препаратами, за счет улучшения диагностики орфанных заболеваний, так же были включены новые нозологические группы заболеваний: в 2016 году было добавлено заболевание Гермафродитизм истинный, Ломкая Х-хромосома. В 2017 году были добавлены в список финансирования “нефротический синдром” с расшифровкой “Болезнь плотного осадка» (Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, тип 2) и С3 гломерулопатия (Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, тип 1 и 3)”, синдром Ангельмана (синдром Энгельмана).

По данным аналитической компании «Evaluate Pharma», объем продаж орфанных препаратов в США, ЕС и Японии будет уверенно увеличиваться до 2020 г. Причина этому – в снижении затрат на разработку орфанных препаратов по сравнению с инновационными лекарственными средствами, предназначенными для лечения заболеваний в большой популяции, повышении продуктивности таких разработок по сравнению с последними и др. Одной из ключевых законодательных инициатив, призванных стимулировать разработку орфанных лекарственных средств, является продление срока их патентной защиты по сравнению с другими инновационными лекарственными средствам.

Кроме того, фармацевтическим компаниям, которые занимаются разработками таких лекарственных средств в США, предоставляются различные финансовые льготы для осуществления своих проектов. Таким компаниям полагается 50 % налоговый кредит на R&D-расходы. Также правительство США дает гранты на проведение I–III фазы клинических исследований продуктов, предназначенных для лечения редких заболеваний, в объеме 30 млн. долл. США. Отменены налоговые сборы с потребителей этой продукции, что делает ее более доступной и способствует увеличению объема продаж таковой в натуральном выражении.

По данным отчета «Orphan Drug Report 2014», доля орфанных препаратов в общем объеме продаж рецептурных лекарственных средств (за исключением генериков) к 2020 г. составит 19,1 % (около 176 млрд дол. США), при этом среднегодовой прирост (CAGR, Compound Annnual Growth Rate) в период 2014–2020 гг. в денежном выражении составит 10,5 %. Для сравнения среднегодовой прирост (CAGR) доли лекарственных средств для лечения заболеваний, часто выявляемых в популяции и не относящихся к орфанным, за данный период составит лишь 4,3 %, а рецептурных лекарственных средств – 5,3 %. Таким образом, можно проследить четкую тенденцию, способствующую увеличению доли орфанных препаратов в общем объеме продаж рецептурных лекарственных средств (за исключением генериков) начиная с 8,9 % в 2006 г. до 19,1 % в 2020 г. При этом их удельный вес в 2014 г. составил 14,3 %.




**Рис. 3.** Объем продаж орфанных препаратов в денежном выражении на мировом рынке в 2006–2017 гг. и прогноз до 2020 г. с указанием их доли в объеме продаж рецептурных лекарственных средств.
Источник данных: отчет «Orphan Drug Report 2014» аналитической компании «EvaluatePharma»

По прогнозам аналитической компании «Evaluate Pharma» (рис. 3), в топ-10 фармацевтических компаний по объему продаж орфанных препаратов в денежном выражении на мировом рынке в 2020 г. войдут компании «Bristol-Myers Squibb», «Novartis», «Celgene», «Roche», «Pfizer», «Alexion Pharmaceuticals», «Sanofi», «Vertex Pharmaceuticals», «GlaxoSmithKline», «Merck & Co».

Лидирующую позицию в этом рейтинге занимает компания «Novartis» с объемом продаж орфанных препаратов на мировом рынке в 11,3 млрд. долл.

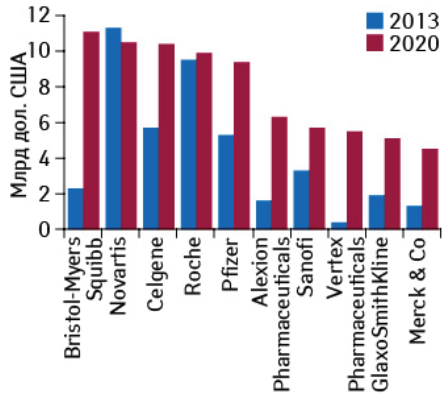



**Рис. 4.** Топ-10 фармацевтических компаний по объему продаж орфанных препаратов на мировом рынке в денежном выражении в 2020 г. и данный показатель по итогам 2013 г.
Источник данных: отчет «Orphan Drug Report 2017» аналитической компании «Evaluate Pharma»

Среди орфанных препаратов, которые сейчас находятся в стадии разработки, в топ-10 наиболее перспективных попали кандидаты в препараты таких фармацевтических компаний, как «Vertex Pharmaceuticals» (2 продукта), «Intercept Pharmaceuticals», «Northwest Biotherapeutics», «Actelion», «AbbVie» и «Alexion Pharmaceuticals» (рис. 4). Преимущество орфанных препаратов заключается в том, что им не грозит конкуренция, поскольку их дженерики появляются на рынке крайне редко.

Кроме того, если препарату присвоен статус орфанного, то процедура одобрения регуляторами проходит намного быстрее, а клинические испытания обходятся компаниям дешевле.

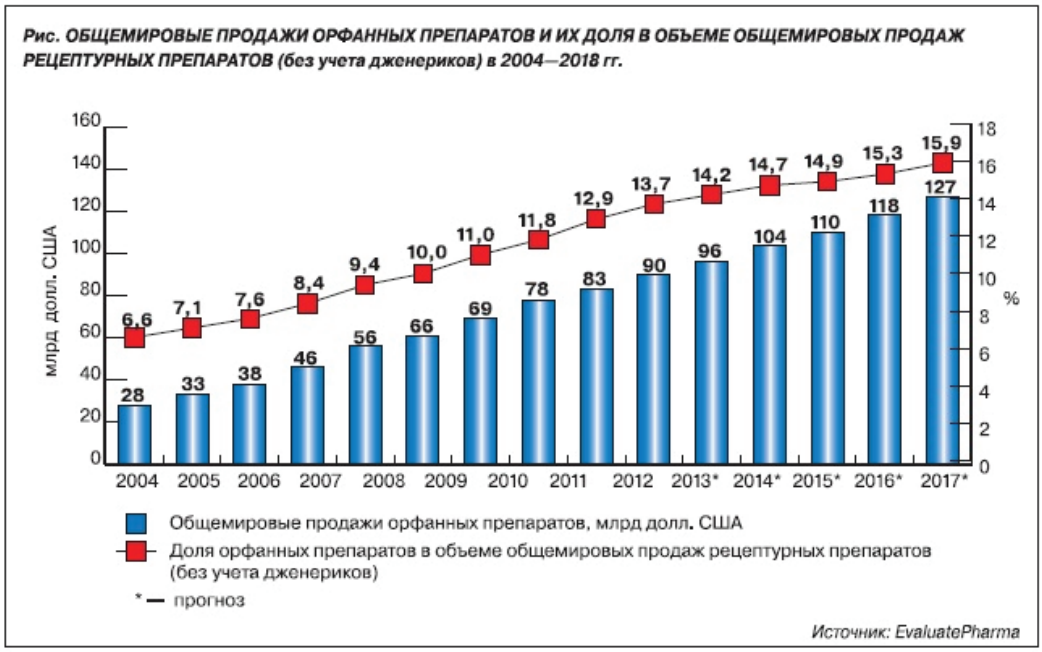



**Рис. 5.**

По прогнозам к 2018 году рынок орфанных препаратов будет оцениваться в $127 млрд и достигать 16 % от рынка рецептурных препаратов (рис. 5).

## Выводы

Ситуация с организацией медицинской и социальной помощи больным редкими заболеваниями в нашей стране и мире с каждым годом улучшается. Подводя итоги статьи, можно с уверенностью сказать что:

1. С каждым годом увеличивается государственное финансирование на здравоохранение и в частности на борьбу с орфанными заболеваниями.

2. Фармацевтическим коммерческим компаниям стало выгодно разрабатывать и продвигать препараты за счет увеличения льгот и поощрений со стороны государства.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Косякова Н.В., Гаврилина Н.И. Орфанные заболевания – история вопроса и современный взгляд на проблему // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2-2.

2. О проблеме редких заболеваний в Российской Федерации. – Здравоохранение. – 2011. – № 11. – С. 4-5.

3. http://izron.ru/articles/aktualnye-voprosy-sovremennoy-meditsiny-sbornik-nauchnykh-trudov-po-itogam-mezhvuzovskoy-ezhegodnoy-/sektsiya-49-organizatsiya-farmatsevticheskogo-dela-spetsialnost-14-04-03/problemy-orfannykh-bolnykh-v-rossii/

**SUMMARY**

***ORPHAN DISEASES. A MODERN VIEW ON THE PROVISION OF MEDICINAL DRUGS TO PATIENTS WITH ORPHAN DISEASES***

**Zhuravleva M.J., stud. 5th year**
**Saint-Petersburg state chemical-pharmaceutical University,**
**197376, Saint-Petersburg, ul. Prof. Popova , d. 14, Russian Federation**

Situation with the organization of medical and social care for patients with rare diseases in our country and the world is improving every year. We can confidently say that:

1. Each year we increase public funding for health care and in particular on the fight against orphan diseases.
2. It became profitable for pharmaceutical commercial companies to develop and promote drugs by increasing benefits and incentives from the state.

***Key words***: orphan diseases, orphan drugs, orphan status diseases, Act on orphan drugs.

**REFERENCES**

1. Kosyakova NV, Gavrilina N.I. ORPHANIC DISEASES – THE HISTORY OF THE QUESTION AND THE MODERN VIEW ON THE PROBLEM // Modern problems of science and education. – 2015. – No. 2-2.
2. On the problem of rare diseases in the Russian Federation. – Healthcare. – 2011. – No. 11. – P. 4-5.
3. http://izron.ru/articles/aktualnye-voprosy-sovremennoy-meditsiny-sbornik-nauchnykh-trudov-po-itogam-mezhvuzovskoy-ezhegodnoy-/sektsiya-49-organizatsiya-farmatsevticheskogo-dela-spetsialnost-14-04-03/problemy-orfannykh-bolnykh-v-rossii/

## ПОДХОДЫ К АКТУАЛИЗАЦИИ «ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ПОРТРЕТОВ» СПЕЦИАЛИСТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

**Иванова К.А., асп. 2 года обучения**
Руководитель: **Ильинова Ю.Г.,** канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** karolina.ivanova@pharminnotech.com

Статья посвящена вопросам исследования трудовых функций и трудовых действий, выполняемых специалистами с различным уровнем фармацевтического образования,посредством применения метода составления «фотографий рабочего дня»на примере фармацевтических работников, осуществляющих профессиональную деятельность в аптечных организациях.

***Ключевые слова:*** *профессиональные стандарты, фармацевтические работники, трудовые функции, фотографии рабочего дня.*

Становление системы Национальной системы профессиональных квалификаций в Российской Федерации началось с 2014 года с момента вступления в силу Постановления Правительства № 487-р, утверждающего комплексный план мероприятий по разработке и применению профессиональных стандартов на 2014-2016 годы. За прошедшие 4 года созданы и функционируют 30 отраслевыхсоветов по профессиональным квалификациям (далее – СПК). В области фармации полномочия по разработке отраслевой рамки квалификаций, а также разработке и актуализации профессиональных стандартов (далее – ПС) осуществляет СПК в области фармации на базе Союза «Национальная Фармацевтическая палата» [1]. Квалификационные требования к фармацевтическим работникам (далее – ФР), осуществляющим профессиональную деятельность (далее – ПД) в розничном сегменте фармацевтического рынка установлены в трех ПС: «Провизор», «Провизор-аналитик» и «Специалист в области управления фармацевтической деятельностью», включающих требования к фармацевтическим работникам, работающим на должностях согласно Приказу Минздрава России №1183н от 20.12.2012 г. [2,3,4,5]. Проекты ПС «Фармацевт», «Фар-

мацевтический инспектор», «Специалист по фармаконадзору» в 2016 году прошли профессионально-общественное обсуждение, но не утверждены Минтрудом.

В целях определения фактически выполняемых фармацевтическими работниками трудовых функций (далее – ТФ) в аптечных организациях нами проводитсяисследование с применением методафотографии рабочего дня (далее – ФРД) на базе фармацевтических работодателей Санкт-Петербурга. В статье представлены результаты исследования на базе производственных аптек, расположенных на территории Санкт-Петербурга в 2017 году. Для проведения исследования были разработаны карты ФРД, содержащие следующие разделы: профессиональные данные о фармацевтическом работнике (должность, уровень профессионального образования, квалификация), характеристика рабочего места, наблюдательный лист (выполняемое трудовое действие (далее – ТД), текущее время, длительность операции). Результаты наблюдений заносились в карты ФРД в режиме текущего времени на протяжении всей рабочей смены фармацевтического работника.В исследовании приняли участие фармацевтические работники, занимающие должности провизора (отдел готовых лекарственных форм (далее – ГЛФ)); фармацевтов, осуществляющих ПД в различных отделах аптеки – отдел ГЛФ, отдел по приему товара и рецептурно-производственный отдел (далее – РПО); провизора-аналитика; провизора-технолога; заместителя заведующего аптечной организацией.

По результатам обработки первичных данных, представленных 355 операциями, выделено 6 ТФ и 22 ТД, выполняемых фармацевтическими работниками с различным уровнем профессионального образования в аптечных организациях. В утвержденных ПС «Провизор» и «Провизор-аналитик» 8 ТФ и 57 ТД фармацевтических работников [3,4]. По результатам ФРД не выделены следующие ТФ, представленные в ПС «Провизор», «Провизор-аналитик»: «Мониторинг систем обеспечения качества лекарственных средств в аптечных организациях», «Обеспечение наличия запасов реактивов в аптечной организации». Расхождение ТФ и ТД, представленных в ПС икартах ФРД, можно объяснить периодичностью выполнения конкретных трудовых операций фармацевтических работников. К примеру, оценка запасов реактивов в фармацевтической организации для проведения анализа по количеству и качеству, разработка плана корректирующих мероприятий на основании мониторингаобеспечения качества лекарственных средств в аптечных организациях [4].

Для первичной обработки результатов исследованияТФ фармацевтических работников, полученных методом ФРД, выбран метод сравнительного анализа полученных данных с описаниями ТФ и ТД, установленных утвержденными Минтрудом ПС [3,4,5]. Выборка для проведения сравнительного анализа – ПС, карты ФРД фармацевтических работников. Сравнительный анализ содержания ТФ фармацевтических работников проводилсяпо следующим критериям: уровень профессионального образования, наименование должности, описание ТФ, описание ТД.

По результатам проведенного исследованиявыявлено, что в отделе ГЛФ фармацевтические работникивыполняют одинаковые ТФ независимо от их уровня профессионального образования.Результаты ФРД показали, что вРПО аптечных организацийТФ, связанные с проведением внутриаптечного контроля качества лекарственных препаратови фармацевтических субстанцийвыполняются толькоспециалистами с высшим фармацевтическим образованием.Следовательно,близкое содержаниеТФ фармацевтических работников, представленных в ПС «Провизор» и проекте ПС «Фармацевт», соответствует фактически выполняемым ТФ в аптечных организациях.

Таким образом, самый емкий сегмент фармацевтического рынка труда, представленный наибольшей численностью фармацевтических работодателей (аптечные организации) и занятых фармацевтических специалистов, имеет характерную черту: специалисты с различным уровнем фармацевтического образования выполняют одни и те же ТФ. При этом в отдельных сферах ПД заняты преимущественно специалисты с высшим фармацевтическим образованием (управление/администрирование, госзакупки, государственная регистрация лекарственных средств, фармаконадзор, а такжеисследования и разработки) [6]. Следовательно, в настоящее время в результате трансформации «профессионального портрета» специалиста с фармацевтическим образованием, занятого в аптечном сегменте, в сторону снижения значения уровня профессионального образования, который имеет фармацевтический работник, необходимо определить перечень ТФ и ТД, выполняемых фармацевтическими специалистами в иных сферах ПД. К примеру, государственная регистрация лекарственных средств, госзакупки, фармацевтическое инспектирование,

фармаконадзор, фармацевтический маркетинг. Актуальные «профессиональные портреты» фармацевтических специалистов с различным уровнем профессионального образования в перспективе позволят разработатьновые ПС в области фармации и актуализировать содержания профессиональных основных образовательных программ фармацевтического образования, и тем самым, повыситькачество подготовки фармацевтических специалистов.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Национальная фармацевтическая палата [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http:// nacpharmpalata.ru.

2. О реестре профессиональных стандартов (перечне видов профессиональной деятельности) : приказ М-ва труда и социальной защиты Рос. Федерации от 29 сент. 2014 г. № 667н [Электронный ресурс] // СПС КонсультантПлюс.

3. Об утверждении профессионального стандарта «Провизор»: приказ Мин-ва труда Российской Федерации от 09 марта 2016 г. № 91н [Электронный ресурс] // СПС КонсультантПлюс.

4. Об утверждении профессионального стандарта «Провизор-аналитик»: приказ Мин-ва труда Российской Федерации от 22 мая 2017 г. № 427н [Электронный ресурс] // СПС КонсультантПлюс.

5. Об утверждении профессионального стандарта «Специалист в области управления фармацевтической деятельностью»: приказ Мин-ва труда Российской Федерации от 22 мая 2017 № 428н [Электронный ресурс] // СПС КонсультантПлюс.

6. Ильинова, Ю.Г. Оценка наличных фармацевтических трудовых ресурсов на фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга / Ю.Г. Ильинова, И.А. Наркевич, И.В. Павлушков // Фармация. – 2016. – № 1. – С. 25-28.

**SUMMARY**

***PORTRAITS OF PHARMACEUTICAL PROFILE SPECIALISTS ON THE EXAMPLE OF PHARMACEUTICAL WORKERS OF PHARMACY ORGANIZATIONS***

**Ivanova K.A., pg. 2 year of study**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The article is devoted to the research of labor functions and labor actions carried out by specialists with different levels of pharmaceutical education, using the method of compiling “photos of the working day” using the example of pharmaceutical workers engaged in professional activities in pharmacy organizations.

***Key words***: professional standards, pharmaceutical workers, labor functions, photos of the working day.

**REFERENCES**

1. National Pharmaceutical Chamber [Electronic resource]. – Access mode: http://nacpharmpalata.ru.

2. About the register of professional standards (the list of types of professional activity): Order Dept. of Labor of the Russian Federation on29 September. 2014 No. 667n [Electronic resource] // SPS ConsultantPlus.

3. On the approval of the professional standard «Provisor»: Order Dept. of Labor of the Russian Federation of March9, 2016 No. 91n [Electronic resource] // SPS ConsultantPlus.

4. On the approval of the professional standard «Pharmacist-Analyst»: Order Dept. of Labor of the Russian Federation ofMay 22, 2017 No.427n [Electronic resource] // SPS ConsultantPlus.

5. On the approval of the professional standard «Specialist in the management of pharmaceutical activities»: Order Dept. of Labor of the Russian Federation of May 22, 2017No.428n [Electronic resource] // SPS ConsultantPlus.

6. Ilinova, Yu.G. Assessment of available pharmaceutical labor resources in the pharmaceutical market of St. Petersburg / Yu.G. Ilinova, I.A. Narkevich, I.V. Pavlushkov // Pharmacy. – 2016. – No. 1. – P. 25-28.

# ПРОБЛЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ ЗАЩИТЫ ПРАВ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ БИЗНЕСЕ

**Иванова Е.С., магистрант 2 года обучения**
Руководитель: **Куцына С.Б.**, канд. эконом. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail***: Katerina.ivanova@pharminnotech.com

Рассмотрены особенности управления рисками защиты прав интеллектуальной собственности в фармацевтической отрасли, показаны основные проблемы анализа и идентификации рисков у фармацевтических компаний.

***Ключевые слова**: интеллектуальная собственность, анализ рисков, риск менеджмент, защита интеллектуальных прав, информационная безопасность.*

Под риском понимают возможность наступления некоторого неблагоприятного события, влекущего за собой различного рода потери. Вообще, с древнегреческого «rixikon» (риск) переводится как «утес», а глагол «рисковать» дословно переводится как «лавировать между утесами». Такое толкование слова «риск» отлично характеризует деятельность современного бизнеса, которая заключается в лавировании между непрекращающимися препятствиями, отделяющие предприятие от краха или успеха.

Особенность классификация рисков заключается их многообразии. Особый интерес для нас представляют коммерческие риски, поэтому рассмотрим их подробнее. Их классификация представлена на рис. 1.

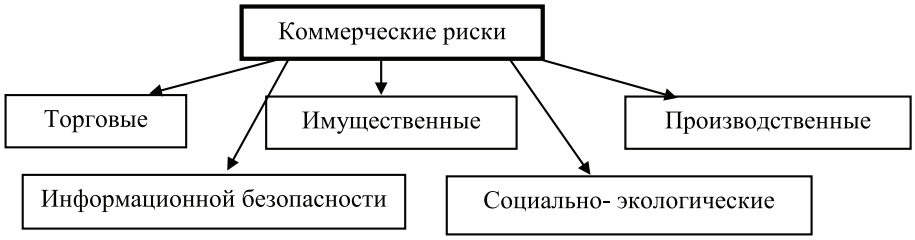



**Рис. 1**. Классификация коммерческих рисков

Риски защиты прав интеллектуальной собственностиотносятся к рискам информационной безопасности (ИБ), которые представляют собой опасность несанкционированной утечки конфиденциальной информации о производственной и финансовой деятельности предприятия, приводящей к финансовым убыткам.

Интеллектуальная собственность (ИС) – это совокупность прав на нематериальные результаты интеллектуальной деятельности и приравненные к ним средства индивидуализации юридических лиц, товаров, работ, услуг и предприятий, которым предоставлена правовая охрана. [1]

Особенностями фармацевтической отрасли являются: высокая наукоемкость; цикличный характер; очень долгая окупаемость первоначальных вложений, связанная с длительным и дорогостоящим этапом разработки молекулы, этапом клинических и доклинических исследований препарата, а также обязательной регистраций препарата в каждой стране;постоянная потребность компаний-оригинаторов в выведении на рынок инновационных продуктов, защищенных патентной защитой, для сохранения своих позиций на рынке. Поэтому фармацевтическим компаниям так важно защитить объекты своей ИС.

В фармацевтической сфере объектами патентной защиты являются новые действующие вещества, комбинации известных веществ, способы производства действующих веществ, способы применения лекарственных препаратов (ЛП), удовлетворяющие требованиям охраноспособности (являются новыми, промышленно применимыми и имеют достаточный изобретательский уровень). Безусловно, для многоаспектной защиты прав владельцев ИС одной патентной охраны недостаточно, поэтому применяется комплекс дополнительных юридических мер, включающих охрану товарных знаков, ноу-хау и т.д.

Защита ИС, являясь необходимым и чрезвычайно важным инструментом поддержки инновационных разработок в фармацевтической промышленности, входит в процесс управления ИС. Подробный алгоритм

данного процесса представлен на рисунке 2. На каждом этапе управления ИС существуют свои риски, которыми также необходимо грамотно управлять для того чтобы их снизить, а значит увеличить потенциальную прибыль. Управление рисками представляет собой непрерывный процесс и состоит из следующих этапов:




**Рис. 2**. Схема системы управления ИС на фармацестическом предприятии

1. Анализ ситуации, определение целей риск-менеджмента.
2. Идентификация рисков.
3. Определение критериев и методов управления рисками.
4. Определение методов анализа.
5. Непосредственно анализ рисков.
6. Контроль и оценка результатов (мониторинг). [2]

На этапе идентификации рисков исследователь сталкивается с необходимостью четкого определения:

• Объектов защиты, это могут быть: 1) информационные активы (информация, инфраструктура, персонал, имидж и репутация компании и т. д.); 2) программное обеспечение; 3) физические активы (способы производства действующих веществ, способы применения лекарственных препаратов и другие);

• Угроз, например, хищение (копирование) информации, уничтожение информации, раскрытие конфиденциальной информации партнерами компании.

• Уязвимостей, которые могут обуславливаться недостатками функционирования программного обеспечения, условиями его эксплуатации и расположения. Каждой угрозе могут быть сопоставлены уязвимости. Для удобства анализа они подразделяются на классы, группы и подгруппы. Уязвимости информационной безопасности могут быть: объективными, субъективными и случайными. [3]

Также исследователю необходимо выбрать метод, с помощью которого будет проведен анализ рисков. Для анализа рисков информационной безопасности чаще всего применяется метод экспертных оценок, матричный подход, а также некоторые программные комплексы, например, CRAMM, FRAP, RiskWatch, CORAS.

Метод экспертных оценок требует: привлечения квалифицированных экспертов с учетом согласованности их мнений; применения методов экспертного оценивания, которые являются адекватными с точки зрения контекста риск-менеджмента; применения адекватной методики обработки, анализа и интерпретациирезультатов экспертного оценивания, что достаточно трудозатратно.

Использование программ типа RiskWatch требует покупки программного обеспечения, специальных знаний о пользовании данной программой, знаний английского языка.

Хоть анализ рисков с их последующей оценкой является трудо- и ресурсозатратным процессом, но если правильно его провести, а потом снизить риски путем их страхования, избегания, диверсификации и др., то данный процесс полностью окупится и даст возможность компании получить сверхприбыль.

**Вывод**

Управление рисками защиты прав интеллектуальной собственности – достаточно сложный процесс, который требует досконального понимания объектов защиты, угроз и уязвимостей, особенностей фармацевтической отрасли, мировых стандартов риск-менеджмента, а также процесса управления ИС.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Гражданский кодекс Российской Федерации [Интернет-портал]. URL: http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=203243#(дата обращения: 02.02.2018).

2. ГОСТ Р ИСО/МЭК 27005-2010. Информационная технология. Методы и средства обеспечения безопасности. Менеджмент риска информационной безопасности/ [Интернет-портал]. URL: http://docs.cntd.ru/document/gost-r-iso-mek-27005-2010 (дата обращения: 20.02.2018).

3. Баранова, Е.К. Информационная безопасность и защита информации/ Е.К. Баранова, А.В. Бабаш.– М.: РИОР:ИНФРА-М, 2014. – 322 с.

**SUMMARY**

***RISK MANAGEMENT PROBLEMS OF INTELLECTUAL PROPERTY RIGHTS PROTECTION IN PHARMACEUTICAL BUSINESS***

**Ivanova E.S., postgraduate student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg, 197376, Russian Federation**

The features of risk-management of intellectual property rights protection in the pharmaceutical industry are considered, main problems of analysis and identification of risks for pharmaceutical companies are shown.

***Key words*:** intellectual property, risk analysis, risk management, protection of intellectual property rights, information security.

**REFERENCES**

1. The Civil Code of the Russian Federation [Internet-portal]. URL: http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=203243# (date of appeal 02.02.2018).

2.GOST R ISO / IEC 27005-2010. Information technology. Methods and means of ensuring security. Information Security Risk Management/ [Internet-portal]. URL:http://docs.cntd.ru/document/gost-r-iso-mek-27005-2010(date of appeal 20.02.2018).

3. Baranova, E.K. Information security and information security / E.K. Baranova, A.V. Babash .- M.: RIOR: INFRA-M, 2014. – 322 p.

## АНАЛИЗ РЫНКА ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА В РОССИИ

**Извеков Н.В., аспирант 1 года обучения**
Руководитель: **Трофимова Е.О.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail***: nik-zvekov@yandex.ru

На основании результатов мониторинга продаж проведен анализ российского рынка лекарственных средств, применяемые для лечения болезни Альцгеймера.

***Ключевые слова:****болезнь Альцгеймера,лекарственные средства, фармацевтический рынок, анализ рынка.*

Болезнь Альцгеймера (БА) – генетически детерминированное прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, проявляющееся прогрессирующим снижением памяти и других когнитивных функций, вследствие постепенной гибели нейронов коры больших полушарий головного мозга. По основной принятой в настоящее время теории, это происходит из-за процессов накопления и отложения β-амилоида в головном мозге.

Начальная стадия развития болезни протекает незаметно и продолжительно, так как с момента морфологических изменений в головном мозге до развития первых симптомов болезни может пройти 10–15 лет. Размытость признаков заболевания на начальных стадиях затрудняет раннюю постановку диагноза. Объективный диагноз может быть поставлен после определения уровня β-амилоида, тау-протеина и фосфорилированного тау-протеина в цереброспинальной жидкости [1].

Пожилой возраст является одним из главных факторов риска БА. Распространенность БА в возрастном диапазоне от 65 до 85 лет составляет от 2 до 10%, а среди лиц старше 85 лет – 25%[ 2]. В 2010 году во всем мире насчитывалось 35,6 млн больных БА, при этом распространенность БА стремительно увеличивается. Согласно прогнозам ВОЗ, к 2050 г. ожидается увеличение числа больных в 3–4 раза до 131,5 млн [9]. Наибольшее увеличение числа больных ожидается в странах со средним и низким уровнем доходов.

Официальной и актуальной информации о количестве лиц, страдающих БА, в России нет. Есть неутонченные данные, согласно которым на территории России насчитывается 1,8 млн. больных. Адекватный диагноз ставится в ограниченном числе случаев, что приводит к позднему и неправильному лечению [3].

Применяют комплексное лечение БА. Для снижения основной симптоматики БА применяют препараты, относящиеся к группе N06D АТС-классификации «Препараты для лечения деменции». В первую очередь – это ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ), оптимизирующие синаптическую передачу (код N06DA). ИАХЭ рекомендованы ВОЗ как препараты первого выбора для лечения деменции альцгеймеровского типа. Большой опыт применения ИАЭХ в клинической практике подтвердил их эффективность [5].

Всего зарегистрировано 19торговых наименований(ТН) ИАХЭ, в том числе 5 ТН – российского происхождения (Таблица 1). МНН Такрин в РФ не зарегистрировано. МНН Донепезил и Ривастигмин не имеют российского производства и только импортируются. Также стоит отметить, что только Ривастигмин и Галантамин входят в список ЖНВЛП. Этот фактор существенно влияет на ценовую политику.

**Таблица 1**

**ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА (РЕКОМЕНДАЦИЯ ВОЗ)**

| Код АТХ | МНН | Количество зарегистрированных ТН (в т.ч. отеч.) | Отношение к списку ЖНВЛП |
|---|---|---|---|
| N06DA01 | Такрин | 0 | Не входит |
| N06DA02 | Донепезил | 5 (0) | Не входит |
| N06DA03 | Ривастигмин | 2 (0) | Входит |
| N06DA04 | Галантамин | 7 (4) | Входит |
| N06DA05 | Ипидакрин | 5 (1) | Не входит |
| N06DX01 | Мемантин | 22 (11) | Входит |

**Источник:** https://www.whocc.no/atc_ddd_index ;grls.rosminzdrav.ru

Вторая группа препаратов, применяемая при БА, – антагонисты N-метил D-аспартат (NMDA)-рецепторов, а именно МНН Мемантин(код N06DX). Наряду с ИАХЭ, Мемантин одобрен FDA и EMA и

входит в российские стандарты лечения. В России зарегистрировано 22 ТН Мемантина, в том числе 11 препаратов – выпускающиеся отечественными компаниями. Исходя из данных, представленных в таблице 1, можно сделать вывод, что на фармацевтическом рынке России присутствует конкуренция в каждом из сегментов МНН (за исключением МНН Такрин).

Анализ рынка препаратов для лечения БА в РФ был проведен на основании данных компании QuintilesIMS.




**Рис. 1.** Динамика продаж ЛС для лечения БА в РФ

Исходя из данных, представленных на рисунке 1, видно, что рынок ЛС для лечения БА ежегодно растет как в денежном, так и в натуральном выражении. Наибольший прирост наблюдался в 2013 году. Если оценивать долю, которую занимают ЛС для лечения БА от всей АТС-группы [N] «Препараты для лечения заболеваний нервной системы», то она составляет 4 % в 2016 году. Общий объем коммерческих аптечных продаж АТС-группы [N], по данным DSMGroup, в 2016 году составил 68 717 млн. рублей, что соответствует 4-му месту в рейтинге АТС-групп первого уровня классификации.

В Таблице 2 более подробно отражена структура рынка ЛС для лечения БА.

**Таблица 2**

**ОБЪЕМЫ ПРОДАЖИ ЛС ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БА В РФ**

| МНН | рубли | | | | Упаковки | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2016, млн | 2016% | 2015% | 2016/ 2015 +% | 2016, тыс | 2016% | 2015 % | 2016/ 2015 +% |
| Донепезил | 95,0 | 3,4% | 4,2% | -5,7% | 38,1 | 2,1% | 2,6% | -6,2% |
| Галантамин | 159,6 | 5,8% | 7,5% | -12,7% | 82,3 | 4,7% | 6,5% | -20,4% |
| Ипидакрин | 840,7 | 30,3% | 30,9% | 11,4% | 829,6 | 46,9% | 51,6% | 1,1% |
| Мемантин | 1 491,1 | 53,8% | 50,2% | 21,7% | 749,3 | 42,3% | 35,8% | 31,6% |
| Ривастигмин | 187,5 | 6,8% | 7,2% | 6,5% | 70,3 | 4,0% | 3,5% | 25,1% |
| Итого | 2 774,1 | 100% | 100% | +21,2% | 1 769,8 | 100% | 100% | +31,2% |

Анализируя рынок ЛС для лечения БА в разрезе МНН за последние два года, можно выделить абсолютного лидера в стоимостном выражении – Мемантин. В 2016 году он занимал 53,8 % рынка в денежном

выражении. В натуральном выражении его превзошел Ипидакрин – 46,9 %. Небольшую часть рынка занимают Донепезил и Галантамин. Именно они в 2016 году показали отрицательный прирост в денежном и натуральном выражении.

Для того чтобы более детально рассмотреть лидеров по выпуску ЛС для лечения болезни Альцгеймера, был произведен анализ объемов продаж за два года по торговым наименованиям (таблица 3).

**Таблица 3**

**ТОП-10 ТН ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БА ПО ОБЪЕМУ ПРОДАЖ В СТОИМОСТНОМ ВЫРАЖЕНИИ**

| Рейтинг | | Торговое наименование/ производитель | МНН | Объем продаж, 2016 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | рубли | | | Упаковки | | |
| 2016 | 2015 | | | млн. | % | +% к 2015 | тыс. | % | +% к 2015 |
| 1 | 1 | Акатинол Merz&семантин | Мемантин | 1 126,7 | 40,6 | 16,6 | 440,5 | 24,9 | 19,1 |
| 2 | 2 | Нейромидин Olaynskhfz | Ипидакрин | 707,8 | 25,5 | 3,9 | 617,1 | 34,9 | -9,6 |
| 3 | 3 | Экселон Novartis | Ривастигмин | 187,5 | 6,8 | 6,6 | 70,3 | 4,0 | 25,2 |
| 4 | 4 | Нооджерон Teva | Мемантин | 126,2 | 4,6 | -13,0 | 65,8 | 3,7 | -22,9 |
| 5 | 7 | Аксамон «Пик Фарма» | Ипидакрин | 118,1 | 4,3 | 61,9 | 190,4 | 10,8 | 40,9 |
| 6 | 6 | Алзепил Servier | Донепезил | 95,0 | 3,4 | -5,7 | 38,1 | 2,2 | -6,2 |
| 7 | 5 | Реминил Johnson&Johnson | Галантамин | 75,8 | 2,7 | -37,4 | 38,4 | 2,2 | -38,2 |
| 8 | 8 | Мемантин канон «Канонфарма» | Мемантин | 52,8 | 1,9 | 62,8 | 57,6 | 3,3 | 176,3 |
| 9 | 9 | Марукса КРКА | Мемантин | 43,2 | 1,6 | 208,8 | 48,3 | 2,7 | 244,3 |
| 10 | 10 | Мемантин «Фармзащита» | Мемантин | 35,9 | 1,3 | 3411,5 | 39,0 | 2,2 | 2796,8 |

Лидерами в 2015 и 2016 годах стали торговые наименования: Акатинол, Нейромидин и Экселон. Совместно они занимают больше 60% всего рынка в денежном выражении, причем на долю Акатинола приходится 40%. Торговые наименования Марукса и Мемантин производства «Фармзащита» вышли на рынок в 2015 году, поэтому наращивая объемы продаж в 2016 году, они показали самый высокий прирост.

## Выводы

Отечественный фармацевтический рынок препаратов для лечения БА показывает рост, и можно предположить, что с каждым годом они дальше будет расширяться. Тенденцию задает быстрое увеличение числа больных и низкий уровень потребления целого ряда препаратов (за исключением Мемантина) по сравнению с западными странами. Однако для качественных изменений на рынке требуется расширение современных методов диагностики и лечения БА и снижение стоимости курса лечения. Чрезвычайно актуальной задачей является поиск и разработка новых эффективных препаратов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Науменко А.А., Громова Д.О., Преображенская И.С. Диагностика и лечение болезни Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2016; 8 (4): 91-97.

2. Воробьёва А.А., Воробьёва А.В. Болезнь Альцгеймера. Русский медицинский журнал, 2009; 17 (11): 801-804.

3. Яхно Н.Н.,Захаров В.В., Локшина А.Б. Деменции: рук-во для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2011. 272 с.

4. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 106 с.

5. Преображенская И.С. Громова. Д.О. Некоторые аспекты терапии нейродегенеративных деменций. Медицинский совет, 2014; 10: 36–42.

6. Преображенская И.С., Науменко А.А., Трофимова Н.В. Современные подходы к лечению и реабилитации пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями. Доктор. Ру, 2016; 4: 30-38.

## SUMMARY

### *MARKET ANALYSIS OF MEDICINES FOR THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE IN RUSSIA*

**Izvekov N.V., 1st yearsgraduate student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Based on the results of sales monitoring, the analysis of the Russian market of medicines used for treat of Alzheimer's disease was conducted.

***Key words*:** Alzheimer's disease, medicines, pharmaceutical market, market analysis.

## REFERENCES

1. Naumenko A.A., Gromova D.O., Preobrazhenskaya I.S. Diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics, 2016; 8 (4): 91-97.

2. Vorobyova A.A., Vorobyova A.V. Vasilyeva. Alzheimer's disease. Russian Medical Journal, 2009; 17 (11): 801-804.

3. Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. Dementia: hand-in for doctors. 3rd ed. M .: MEDpress-inform; 2011. 272 p.

4. Parfenov V.A., Zakharov V.V., Preobrazhenskaya I.S. Cognitive disorders. Moscow: Remedium; 2014. 106 p.

5. Preobrazhenskaya I.S. Gromova D. O. Some aspects of the therapy of neurodegenerative dementias. Medical Council, 2014; 10: 36-42.

6. Preobrazhenskaya I.S., Naumenko A.A., Trofimova N.V. Modern approaches to the treatment and rehabilitation of patients with vascular cognitive impairment. Doctor. Ru, 2016; 4: 30-38.

# РОССИЙСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ РЫНОК: ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЛИЦ, ИМЕЮЩИХ ПРАВО НА ЛЬГОТЫ

**Ковалева К.А., асп. 2 года обучения, Парфентьева А.О., студ. 5 курса**
Руководитель: **Немятых О.Д.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** xenia.zagvozdina@pharminnotech.com

В работе рассмотрена актуальная на сегодняшний день модель льготного лекарственного обеспечения в рамках фармацевтического рынка Российской Федерации. Выделены особенности финансирования отдельных групп граждан, предусматривающие определение льготы и соответствующего уровня бюджетирования.

***Ключевые слова:*** *лекарственное обеспечение, льготные категории граждан.*

Одним из приоритетов государственной политики в рамках обеспечения устойчивого социально-экономического развития страны является сохранение и укрепление здоровья граждан, в том числе путем

повышения доступности эффективных и безопасных лекарственных препаратов. Современная система льготного лекарственного обеспечения направлена на удовлетворение потребностей наиболее уязвимых с точки зрения здоровья и финансовых возможностейкатегорий населения. Так, в рамках реализации «Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года» предусмотрены целевые программы «Развитие здравоохранения» и «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности», основными задачами которых является формирование рационального и финансово обоснованного лекарственного обеспечения граждан качественными, эффективными и безопасными лекарственными средствами [11].

*Целью* работы было охарактеризовать существующую в России модель льготного лекарственного обеспечения.

Установлено, что в настоящее время льготное лекарственное обеспечение реализовано на двух уровнях (федеральном и региональном) и предусматривает отпуск лекарственных средств отдельным категориям населения бесплатно или с оплатой в размере 50 % стоимости (Рис.). Отдельные категории граждан, обозначенные в ФЗ №178 «О государственной социальной помощи» (ред. 28.12.2017 г.), имеют право на получение набора социальных услуг, в т. ч. льготное лекарственное обеспечение (Таблица 1) [14]. По данным Пенсионного фонда Российской Федерации за 2013-2016 гг., лишь 30 % лиц, имеющих право на льготы, являются получателями набора социальных услуг [10].




**Рис.** Организация льготного лекарственного обеспечения в РФ

Примечание:
ФБ – федеральный бюджет
ВЗН – высокозатратные нозологии
ЛС – лекарственные средства

Как свидетельствуют данные, в 2016 году численность получателей набора социальных услуг в сравнении с аналогичным параметром за 2015 г. снизилась на 9,5 % на фоне увеличения норматива финансовых затрат на одного гражданина и субвенций, выделенных из федерального бюджета на 7,2 % и 2,8 %, соответственно (Таблица 2) [1,2,3,4,5,6,7,8].

**Таблица 1**

**ЧИСЛЕННОСТЬ ПОЛУЧАТЕЛЕЙ НАБОРА СОЦИАЛЬНЫХ УСЛУГ, 2013-2016 гг.**

| Год / Показатель | Всего получателей | Численность граждан, имеющих право на полный набор социальных услуг | Численность граждан, имеющих право на дополнительное лекарственное обеспечение | Численность граждан, имеющих право на санаторно-курортное обеспечение | Численность граждан, имеющих право на проезд в транспорте |
|---|---|---|---|---|---|
| 2013 | 5 182 577 | 2 973 826 | 772 662 | 807 028 | 1 309 213 |
| 2014 | 5 150 415 | 2 782 462 | 799 011 | 906 806 | 1 388 358 |
| 2015 | 5 531 037 | 3 287 571 | 732 177 | 865 807 | 1 336 165 |
| 2016 | 5 004 846 | 2 547 170 | 828 072 | 958 663 | 1 435 217 |

**Таблица 2**

**ФИНАНСОВОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ НЕОБХОДИМЫМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ, 2013-2016 гг.**

| Показатель / Период | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 |
|---|---|---|---|---|
| Норматив финансовых затрат на гражданина, руб. | 638,0 | 671,0 | 707,0 | 758,0 |
| Субвенции из федерального бюджета бюджету субъектов РФ, тыс. руб. | 30 062 094,9 | 30 479 717,3 | 32 091 663,9 | 33 005 080,9 |

Существенным недостатком (по отношению к бюджету страны) существующей системы льготного лекарственного обеспечения является возможность «задвоения» [12]. Так, согласно ФЗ №122 от 22.08.2004 г., лицо, имеющее право на льготу, может отказаться от натурального выражения социальной услуги и выбрать денежную компенсацию в рамках федерального обеспечения, но при этом относиться к категории граждан, имеющих возможность получать лекарственные средства по региональной льготе. При устранении данного явления может быть достигнуто целевое использование денежных средств регионов [13]. По данным за 2016 год, общая численность лиц, воспользовавшихся правом на льготное обеспечение, в России составила 10,7% всего населения (порядка 15,6 млн. человек), из которых граждане, получившие необходимые лекарственные средства – 16,1% [9,10,14]. Важно подчеркнуть, что в рамках осуществления «Стратегии лекарственного обеспечения до 2025 года» предполагается лекарственное возмещение на амбулаторном периоде всем пациентам для снижения финансовой нагрузки госпитального этапа (позднего периода развития заболевания) [11].

Обращает на себя внимание тот факт, что дорогостоящие препараты (лекарственные средства для пациентов в рамках программы «7 нозологий», а также лекарственные средства для больных с социально-значимыми заболеваниями и назначаемые с целью иммунопрофилактики) закупаются централизованно Министерством здравоохранения Российской Федерациии в последующем направляются в регионыв соответствии с потребностью. Для обеспечения населения иными лекарственными средствами закупки осуществляются местными исполнительными органами – Комитетами по здравоохранению – за счет средств федерального бюджета (выделенных в виде субвенций и иных межбюджетных трансфертов), а также средств бюджета субъектов [14].

Таким образом, обобщая все вышеизложенное, есть основания заключить, что в России система лекарственного обеспечения предполагает оптимизацию ресурсов. При этом одним из ключевых аспектов ее усовершенствования является изыскание успешных моделей взаимодействия государства и населения в сегменте льготного отпуска лекарственных средств, а ценностно-ориентированный подход к лечению пациента позиционируется как основа для распределения бюджета здравоохранения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 29.12.2015 № 383 «О нормативе финансовых затрат в месяц на одного гражданина, получающего государственную социальную помощь в виде социальной услуги по обеспечению

лекарственными препаратами, медицинскими изделиями, а также специализированными продуктамилечебного питания для детей-инвалидов, на 2016 год» / Собрание законодательства Российской Федерации – 2016 г. – N 1, ст. 3.

2. Федеральный закон от 01.12.2014 № 400 «О нормативе финансовых затрат в месяц на одного гражданина, получающего государственную социальную помощь в виде социальной услуги по обеспечению лекарственными препаратами, медицинскими изделиями, а также специализированными продуктамилечебного питания для детей-инвалидов, на 2015 год» / Собрание законодательства Российской Федерации – 2014 г. – N 49, ст. 6909.

3. Федеральный закон от 21.12.2013 № 355 «О нормативе финансовых затрат в месяц на одного гражданина, получающего государственную социальную помощь в виде социальной услуги по обеспечению лекарственными препаратами, медицинскими изделиями, а также специализированными продуктамилечебного питания для детей-инвалидов, на 2014 год» / Собрание законодательства Российской Федерации – 2013 г. – N 51, ст. 6675.

4. Федеральный закон от 29.12.2012 № 274 «О нормативе финансовых затрат в месяц на одного гражданина, получающего государственную социальную помощь в виде социальной услуги по обеспечению лекарственными препаратами, медицинскими изделиями, а также специализированными продуктами лечебного питания для детей-инвалидов, на 2013 год» / Собрание законодательства Российской Федерации – 2012 г. – N 53, ст. 7599.

5. Распоряжение Правительства РФ от 10 декабря 2016 года №2642-р / Собрание законодательства Российской Федерации – 2016 г. – N 51, ст. 7440.

6. Распоряжение Правительства РФ от 12 декабря 2015 года №2554-р/Собрание законодательства Российской Федерации – 2015 г. – N 51, ст. 7393.

7. Распоряжение Правительства РФ от 16 декабря 2014 года № 2564-р/Собрание законодательства Российской Федерации – 2014 г. – N 51, ст. 7512.

8. Распоряжение Правительства РФ от 21 декабря 2013 года № 2464-р/ Собрание законодательства Российской Федерации – 2013 г. – N 52, ст. 7276.

9. Данные Федеральной службы государственной статистики за 2016 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/ – (Дата обращения: 20.02.2018).

10. Данные Пенсионного фонда Российской Федерации за 2016г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа:http://www.pfrf.ru/opendata/ – (Дата обращения: 18.02.2018).

11. Приказ Минздрава России от 13.02.2013 N 66 (ред. от 07.04.2016) «Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации» [Электронный ресурс]. – Режим доступа:http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70217532/ – Дата обращения (10.02.2018)

12. Постановление Правительства РФ от 30 июля 1994 г. N 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» (с изменениями и дополнениями) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://base.garant.ru/101268/#ixzz58U72k2PU – (Дата обращения: 15.02.2018).

13. Федеральный закон от 22 августа 2004 г. N 122 «О внесении изменений в законодательные акты Российской Федерации и признании утратившими силу некоторых законодательных актов Российской Федерации в связи с принятием федеральных законов «О внесении изменений и дополнений в Федеральный закон «Об общих принципах организации законодательных (представительных) и исполнительных органов государственной власти субъектов Российской Федерации» и «Об общих принципах организации местного самоуправления в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями)[Электронный ресурс]. – Режим доступа:http://base.garant.ru/12136676/a669f42fd1bc1d5356d3d96202c0cbf1/#ixzz58U1QSahF – (Дата обращения: 15.02.2018).

14. Федеральный закон от 17 июля 1999 г. N 178-ФЗ «О государственной социальной помощи» (с изменениями и дополнениями) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://base.garant.ru/180687/#ixzz58U6nrJqk – (Дата обращения: 15.02.2018).

**SUMMARY**

***RUSSIAN PHARMACEUTICAL MARKET: A CONCEPTUAL MODEL OF MEDICINAL PROVISION OF PERSONS WHO HAVE THE RIGHT TO BENEFITS***

**Kovaleva K.A., 2 year post-graduate student, Parfenteva A.O., 5th year student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

In the work the actual for today model of preferential medicinal provision within the framework of the pharmaceutical market of the Russian Federation is considered. Features of financing of separate groups of citizens, providing definition of a privilege and an appropriate level of budgeting are allocated.

***Key words:*** medicinal provision, privileged categories of citizens.

**REFERENCES**

1. Federal Law No. 383 of December 29, 2015, "On the standard of financial costs per month for one citizen receiving state social assistance in the form of social services for the provision of medicines, medical products, as well as specialized products of therapeutic nutrition for disabled children, for 2016 year »/ Collection of the legislation of the Russian Federation – 2016 – N 1, art. 3

2. Federal Law of 01.12.2014 No. 400 "On the standard of financial costs per month for one citizen receiving state social assistance in the form of social services for the provision of medicines, medical products, as well as specialized products of therapeutic nutrition for children with disabilities, for 2015 year »/ Collection of the legislation of the Russian Federation – 2014 – N 49, art. 6909.

3. Federal Law of December 21, 2013 № 355 "On the standard of financial costs per month for one citizen receiving state social assistance in the form of social services for the provision of medicines, medical products, as well as specialized products of therapeutic nutrition for children with disabilities, for 2014 year »/ Collection of the legislation of the Russian Federation – 201 – N 51, art. 6675.

4. Federal Law No. 274 of 29.12.2012 "On the standard of financial costs per month for one citizen receiving state social assistance in the form of social services for the provision of medicines, medical products, as well as specialized products of therapeutic nutrition for disabled children, for 2013 year »/ Collection of the legislation of the Russian Federation – 2012 – N 53, art. 7599.

5. Order of the Government of the Russian Federation of December 10, 2016 No. 2642-r / Collection of Legislation of the Russian Federation – 2016. – N 51, art. 7440.

6. Order of the Government of the Russian Federation from December 12, 2015 No. 2554-r / Collection of legislation of the Russian Federation – 2015 – N 51, art. 7393.

7. Order of the Government of the Russian Federation of December 16, 2014 No. 2564-r / Collection of legislation of the Russian Federation – 2014 – N 51, art. 7512.

8. Order of the Government of the Russian Federation of December 21, 2013 No. 2464-r / Collection of Legislation of the Russian Federation – 2013 – N 52, art. 7276.

9. Data of the Federal State Statistics Service for 2016 [Electronic resource]. – Access mode: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/ – (Date of circulation: 20.02.2018).

10. Data of the Pension Fund of the Russian Federation for 2016. [Electronic resource]. – Access mode: http://www.pfrf.ru/opendata/ – (Date of circulation: 18.02.2018).

11. Order of the Ministry of Health of Russia from 13.02.2013 N 66 (Edited from 07.04.2016) "On the approval of the Strategy of medicinal provision of the population of the Russian Federation for the period until 2025 and the plan for its implementation" [Electronic resource]. – Access mode: http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70217532/ – Date of treatment (10/02/2018)

12. Resolution of the Government of the Russian Federation of July 30, 1994 No. 890 "On State Support for the Development of the Medical Industry and Improvement of Provision of the Population and Health Care Facilities with Drugs and Medical Products" (as amended) [Electronic resource]. – Access mode: http://base.garant.ru/101268/#ixzz58U72k2PU – (Date of circulation: February 15, 2018).

13. Federal Law No. 122 of August 22, 2004 "On Amending the Legislative Acts of the Russian Federation and Recognizing the Invalidation of Certain Legislative Acts of the Russian Federation in Connection with

the Adoption of Federal Laws" On Amendments and Additions to the Federal Law "On General Principles of Organization legislative (representative) and executive bodies of state power of the subjects of the Russian Federation "and" On the general principles of the organization of local self-government in the Russian Federation "(with amendments and additions [Electronic resource]. – Access mode: http://base.garant.ru/12136676/a669f42fd1bc1d5356d3d96202c0cbf1/#ixzz58U1QSahF – (Date of circulation: 15.02.2018).

14. Federal Law of July 17, 1999 N 178-FZ "On State Social Assistance" (as amended and supplemented) [Electronic resource]. – Access mode: http://base.garant.ru/180687/#ixzz58U6nrJqk- (Date of circulation: February 15, 2013).

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛОГИСТИЧЕСКОГО ИНСТРУМЕНТАРИЯ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЬГОТНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ

**Ковач А.С., асп. 3 года обучения**
Руководитель: **Плотников В.А.**, докт. эконом. наук., проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail***: alexander.kovach@pharminnotech.com

Рассмотрена и изучена проблема оптимизации льготного лекарственного обеспечения населения Сланцевского района Ленинградской области. Применён метод ветвей и границ.

***Ключевые слова:*** *логистика, онкология, наркотические средства, оптимизация.*

Ежегодно количество умерших от новообразований сохраняется на прежнем уровне, смертность вследствие злокачественных новообразований в Ленинградской области на 100 тыс. населения составила 225,4 чел. в 2016 году и 223,1 чел в 2017 году [1,2,3]. Помимо смертности существует проблема обезболивания, а именно получения сильнодействующих обезболивающих препаратов. Автором статьи рассматриваются льготные аптеки, отпускающие наркотические средства и психотропные вещества (НС и ПВ), фельдшерско-акушерские пункты (ФАПы) и больницы.

### Экспериментальная часть

**Таблица 1**

**УЧАСТНИКИ ЛЬГОТНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ СЛАНЦЕВСКОГО РАЙОНА (НС И ПВ)**

| Наименование | Местоположение |
|---|---|
| ФАП 1 | Россия, Ленинградская область, Сланцевский район, Загривское сельское поселение, деревня Загривье |
| ФАП 2 | Россия, Ленинградская область, Сланцевский район, Черновское сельское поселение, поселок Черновское |
| ФАП 3 | Россия, Ленинградская область, Сланцевский район, Гостицкое сельское поселение, деревня Гостицы, 10Б |
| ФАП 4 | Россия, Ленинградская область, Сланцевский район, Новосельское сельское поселение, деревня Новоселье |
| Аптека | Россия, Ленинградская область, Сланцевское городское поселение, Сланцы, улица Кирова, 16 |
| Больница | Россия, Ленинградская область, Сланцевское городское поселение, Сланцы, улица Гагарина, 2А |

Автором используется метод ветвей и границ, известный как «задача коммивояжёра», относится к задачам математического программирования. Главный смысл этой задачи – посещение всех объектов с наименьшими затратами и в кратчайшие сроки.

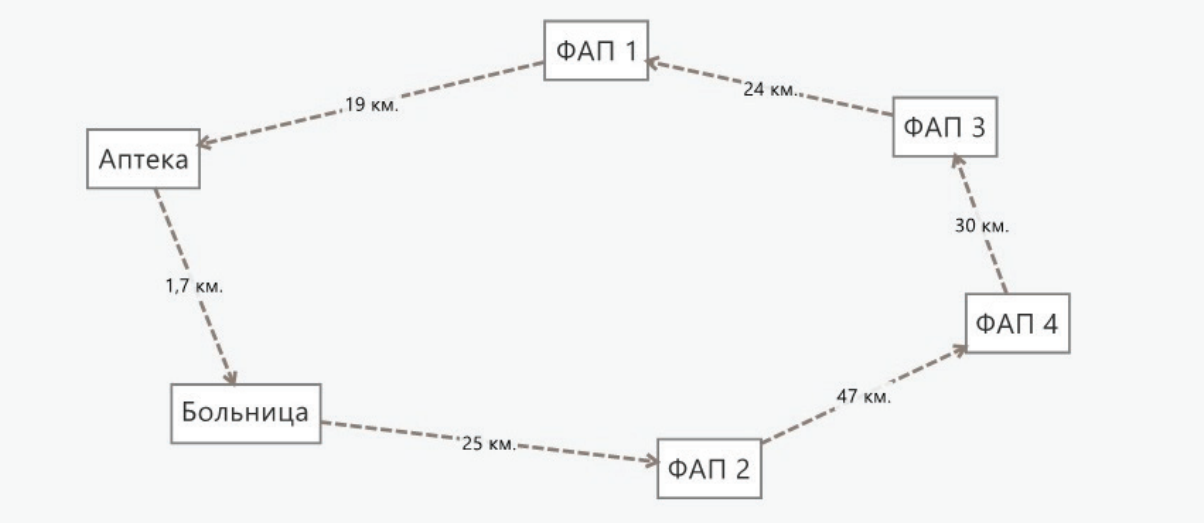



**Рис. 1.** Оптимизация путём использования метода ветвей и границ

При помощи программы «Excel» был рассчитан оптимальный путь, который составил 146,7 км. В начале, НС и ПВ попадают в аптеку, после чего осуществляется доставка в ФАПы, больницы, другие аптеки. В законах чётко не определён порядок транспортировки льготных лекарственных средств (в том числе НС и ПВ).

Использование данного метода позволит оптимизировать издержки, связанные с транспортировкой не только НС и ПВ, но в перспективе и всех льготных лекарственных препаратов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ общей смертности в Ленинградской области в январе 2017г. Комитет по здравоохранению Ленинградской области ГКУЗ ЛО «Медицинский информационно-аналитический центр». Режим доступа:http://lo-miac.ru/info/2/17 (обращение 20.02.2018).

2. Лазаренко В. А., Комиссинская И. Г., Коробанов Ю. В. Формирование концепции повышения доступности и качества лекарственного обеспечения жителей сельских поселений на основе изучения демографической ситуации, состояния здоровья и особенностей потребления лекарственных средств // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2012. №4. С. 93-101.

3. Фисенко В. С., Верижникова Ю. В. Реализация прав граждан в части льготного лекарственного обеспечения // Вестник Росздравнадзора. 2013. №6. С. 26-29.

## SUMMARY

### *USE OF LOGISTICS INSTRUMENTATION FOR OPTIMIZATION OF PRIMARY MEDICINAL PURPOSE OF THE POPULATION*

**Kovach A.S., graduate student 3 year**
**Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University,**
**Prof. Popov St., St.-Petersburg, 197376, Russian Federation**

The problem of optimization of preferential medicinal provision of the population of the Slantsevsky district of the Leningrad region is considered and studied. The branch and bound method is used.

***Key words*:** logistics, oncology, narcotic drugs, optimization.

## REFERENCES

1. Analysis of the overall mortality in the Leningrad Region in January 2017. Health Committee of the Leningrad Region of the SCU LO “Medical Information and Analytical Center”. Access mode: http://lo-miac.ru/info/2/17 (accessed 22.02. 2018).

2. Lazarenko V.A., Komissinskaya I.G., Korobanov Yu.V. Formation of the concept of increasing accessibility and quality of medicines provision for residents of rural settlements on the basis of studying the demographic situation, health status and consumption patterns of drugs // Kursk Scientific and Practical Bulletin “Man and his health.” 2012. №4 C.93-101.

3. Fisenko V.S., Verizhnikova Yu. V. Realization of the rights of citizens in terms of preferential medicinal provision // Vestnik Roszdravnadzor. 2013. №6 C.26-29.

## ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ ОТДЕЛОВ ФАРМАКОНАДЗОРА В КОМПАНИЯХ-ПРОИЗВОДИТЕЛЯХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Ковтун Е.С., асп. 4 года обучения**
**Руководитель: Марченко Н.В.**, канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** ekaterina.kovtun@pharminnotech.com

В условиях тренда российского фармацевтического рынка, направленного на разработку отечественных оригинальных препаратов и замещение импортных ЛП отечественными аналогами, очень важную роль играет эффективное функционирование национальной российской системы фармаконадзора на всех уровнях [6]. Анализ современной организации мониторинга безопасности ЛП в международных фармацевтических компаниях, оценка внедренияими целостной системы фармаконадзора, включая Мастер-файлы, позволит адаптировать данный опыт для отечественных производителей.

***Ключевые слова:*** *фармаконадзор, безопасность лекарственных препаратов, Мастер-файл, гармонизация.*

Положения развития службы фармаконадзора, предусмотренные «Стратегией лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года» [5], принятой Министерством здравоохранения Российской Федерации, предусматривают дальнейшее совершенствование общероссийской базы данных о нежелательных побочных эффектах лекарственных средств, введение процедуры оперативного изменения статуса лекарственных средств (приостановление/отзыв регистрационного удостоверения) и внесение изменений в стандарты оказания медицинской помощи при выявлении серьёзных или непредвиденных нежелательных реакций и т. д. Совершенствование нормативной правовой базы становится особенно актуальными в условиях проводимого реформирования отечественной фарминдустрии, которое предусматривает замещение импортных ЛП отечественными аналогами и разработку собственных оригинальных препаратов. [8]. По мнению руководителя Росздравнадзора М.А. Мурашко оценить риски, связанные с применением ЛП, их безопасность и соотношение польза/риск можно будет только при эффективном функционировании национальной российской системы фармаконадзора на всех уровнях, включая мотивированную, согласованную и активную работу в этом направлении клинических фармакологов, врачей всех других специальностей, провизоров и производителей лекарственных средств.

В связи с вступлением в силу Федерального закона от 13.07.2015 № 241-ФЗ «Овнесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств», а также принятием положений Евразийской экономической комиссии в области фармаконадзора, в настоящее время также происходят изменения нормативной правовой базы и гармонизация требований с действующими положениями Стратегии. [2,1]

В соответствии с Соглашением о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках ЕАЭС и решением ЕАЭС от 23.12.2014 №108 о реализации этого соглашения – до 31.12.2025 все лекарственные средства, зарегистрированные в государствах-членах ЕАЭС, должны быть приведены в соответствие с едиными союзными требованиями и правилами. Кроме того, Распоряжением ЕАЭК от 29.12.2015 №185 утверждены Правила надлежащей практики фармаконадзора (GoodPharmacovigilancePractice, GVP) для ЕАЭС. Правила GVP содержат раздел 3. «Мастер-файл системы фармаконадзора», который весьма важен для компаний-производителей. Этот раздел и связанные с ним другие части Правил GVP для ЕАЭС

содержат информацию о Мастер-файле системы фармаконадзора (МФСФ). [3] Принятие этих нормативных документов возлагает особую ответственность на производителей/держателей регистрационных удостоверений лекарственных препаратов. [7]

1. Фактически в каждой компании должна быть создана целостная система, координируемая уполномоченным лицом по фармаконадзору (далее – УЛФ), работа которого должна быть тесно связана со следующими отделами в компании: медицинским отделом, отделом продаж, отделом маркетинга, отделом по связям с общественностью и др. На сайте Росздравнадзора 15 января 2018 года были опубликованы Методические рекомендации, включающие типовой Мастер-файл фармаконадзора. В данном документе в рекомендательной форме представлены все основные обязанности УЛФ, его функции и требования к нему предъявляемые. Также регламентируется деятельность по фармаконадзору, передаваемая на аутсорсинг, описываются источники получения данных по безопасности лекарственных средств, представлены требования к компьютерным системам и базам данных. Определены процессы и их индикаторы для постоянного мониторирования надлежащего выполнения функций по фармаконадзору, приведен пример описания системы управления качеством, требования к аудиту и уведомления о конфиденциальности. [4] Таким образом, внедрение Мастер-файла является важной задачей для компаний-производителей ЛП для создания непрерывного мониторинга безопасности ЛП, находящихся в обращении на фармацевтическом рынке.

## Экспериментальная часть

В той связи, что последние изменения нормативной правовой базы Российской Федерации касалисьсоздания целостной системы фармаконадзора, интересным представлялось проанализировать состояние системы мониторинга безопасности ЛП в крупных международных компаниях – производителеях ЛП, представленных в Российской Федерации, так как их регуляторная база находится в болеесовершенном состоянии.

Нами было проведено анкетирование и интервьюирование специалистов, ответственных за управление системой фармаконадзора восьми крупных зарубежных компаний – производителей. (Данная информация имеет статус «конфиденциально», поэтому данные представлены в обобщенном виде и названия компаний в рамках статьи не представлены). Штаб-квартиры анализируемых компаний, находятся в таких странах как: США, Швейцария, Словения, Венгрия, Германия, Франция (рисунок 1). Превалируют компании (75% от числа исследуемых), которые в своем портфеле имеют оригинальные ЛП и имеют R&D подразделение, что увеличивает риски возникновения нежелательных явлений на всех стадиях клинических и постмаркетинговых исследованиях.




**Рис. 1.** Распределение анализируемых компаний по нахождению штаб-квартир

Специалистам были заданы вопросы по состоянию системы фармаконадзора в их компаниях: о наличии внутренних политик и процедур, СОПов, о внедрении Мастер-файла, других инструментов мониторинга безопасности ЛП и пр. Было выявлено, что учетырех компаний-производителей полностью сформирован Мастер-файл с использованием специализированных CRM систем (CustomerRelationship ManagementSystem), с помощью которой, в том числе, периодические отчеты автоматически подаются в АИС Росздравнадзора и в полной мере соответствуют международной политике по непрерывному мониторингу безопасности ЛП компании-производителя, а также отвечают нормам законодательства Россий-

ской Федерации.В трех компаниях ведется работа с нормативными документами по гармонизации всех процессов мониторинга безопасности, также осуществляется налаживание внутренних коммуникаций внутри компании с необходимым принятием соответствующих политик и процедур. И только в одной компании система фармаконадзора еще не налажена, только принято решение о создании внутренней политики по описанию всех процессов (рисунок 2).




**Рис. 2.** Статус по формированию системы фармаконадзорав исследуемых компаниях-производителей ЛП

## Выводы

1. Необходимо продолжать совершенствование нормативного пространства в области мониторинга безопасности ЛП и гармонизации требований ЕАЭС и GVP.

2. Анкетирование и интервьюирование специалистов, ответственных за осуществление функции фармаконадзора, восьми развитых зарубежных компаний – производителей показало, что в 50% от исследуемых компаний полностью создана целостная система фармаконадзора с использованием современных CRM, 37% респондентов рассказали о том, что находятся стадии гармонизации всех процессов (как внешних, так и внутренних) мониторинга безопасности ЛП и один производитель только принял решение о необходимости внедрения системы фармаконадзора.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ // Справочная правовая система <Консультант плюс> [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (дата обращения: 05.02.2018 г.)

2. Федеральный закон Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации от 21.11.2011 № 323-ФЗ // Справочная правовая система <Консультант плюс> [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (дата обращения: 05.02.2018 г.)

3. Решение Совета Евразийской экономической комиссии»Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» от 03.11.2016 N 87 // Справочная правовая система <Консультант плюс> [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207352/ (дата обращения: 13.02.2018 г.)

4. Приказ Минздрава России «Об утверждении формы документа, содержащего результаты мониторинга эффективности и безопасности лекарственного препарата для медицинского применения, проводимого держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата либо уполномоченным им юридическим лицом» от 07.09.2016 N 682н 87 // Справочная правовая система <Консультант плюс> [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_205035/ (дата обращения: 13.02.2018 г.)

5. Приказ Минздрава России от 13.02.2013 N 66 (ред. от 07.04.2016) «Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации» // Справочная правовая система <Консультант плюс> [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_142725/ (дата обращения: 10.02.2018 г.)

6. Приказ Росздравнадзора Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзораот 15.02.2017 № 1071 // Справочная правовая система <Консультант плюс> [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_214216/ (дата обращения: 10.02.2018 г.)

7. Злаказова Н. Фармаконадзор: главная задача – безопасное лечение пациентов / Злаказова Н. // Федеральный специализированный журнал «Кто есть Кто в медицине». – 2016. – № 1(79) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://ktovmedicine.ru/2016/1/farmakonadzor-glavnaya-zadacha-bezopasnoe-lechenie-pacientov.html (дата обращения: 25.12.2017 г.)

8. Мурашко М.А. Роль и практика фармаконадзора в российском здравоохранении / М.А. Мурашко, Д.В. Пархоменко, И.Л. Асецкая, В.В. Косенко [и др.] // Ремедиум. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.remedium.ru/health/detail.php?ID=63108 (дата обращения: 15.12.2017 г.)

## SUMMARY

### *ORGANIZATION OF WORK OF PHARMACONADZOR DEPARTMENTS IN DRUG-MANUFACTURING COMPANIES*

**Kovtun E.S. pg. 4 year of study**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg 197376, Russian Federation**

In the conditions of the trend of the Russian pharmaceutical market aimed at developing domestic original drugs and replacing imported LPs with domestic counterparts, the effective functioning of the national Russian pharmacovigilance system at all levels plays a very important role [6]. Analysis of the status of LP safety monitoring of international manufacturing companies: the introduction of an integrated pharmacovigilance system, including master files, will allow this experience to be adapted for domestic producers.

***Key words*:** pharmacovigilance, drug safety, master file, harmonization.

## REFERENCES

1. Federal Law on the circulation of medicines from 12.04.2010 No. 61-FZ // Reference legal system <Consultant Plus> [Electronic resource]. – Access mode: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (reference date: 05.02.2018).

2. The Federal Law On the Fundamentals of Health Care of Citizens in the Russian Federation of November 21, 2011 No. 323-FZ // Reference Legal System <Consultant Plus> [Electronic resource]. – Access mode: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (reference date: 05.02.2018).

3. Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission «On Approval of the Rules of Good Practice of Pharmacovigilance of the Eurasian Economic Union» of November 11, 066 N 87 // Legal Reference System <Consultant Plus> [Electronic resource]. – Access mode: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207352/ (reference date: February 13, 2013).

4. Order of the Ministry of Health of Russia «On approval of the form of the document containing the results of monitoring the efficacy and safety of the medicinal product for medical use conducted by the holder or holder of the registration certificate of the medicinal product or by a legal entity authorized by him» dated 07.09.2016 N 682n 87 // Legal reference system < Consultant Plus> [Electronic resource]. – Access mode: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_205035/ (reference date: 13.02.2018).

5. Order of the Ministry of Health of Russia from 13.02.2013 N 66 (Edited on 07.04.2016) «On the approval of the Strategy of medicinal provision of the population of the Russian Federation for the period until 2025 and the plan for its implementation» // Legal reference system «Consultant Plus» [Electronic resource ]. – Access mode: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_142725/ (reference date: 10.02.2018).

6. Order of Roszdravnadzor On the approval of the procedure for the implementation of pharmacovigilance from 10.15.2017 N 1071 // Reference legal system <Consultant Plus> [Electronic resource]. – Access mode: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_214216/ (reference date: 10.02.2018).

7. Zlakazova N. Pharmacovigilance: the main task – the safe treatment of patients / Zlakazova N. // Federal Specialized Journal «Who is Who in Medicine». – 2016. – № 1 (79) [Electronic resource]. – Access mode: http://ktovmedicine.ru/2016/1/farmakonadzor-glavnaya-zadacha-bezopasnoe-lechenie-pacientov.html (reference date: 25.12. 2017).

8. Murkshko M.A. The role and practice of pharmacovigilance in Russian public health / M.A. Murashko, D.V. Parkhomenko, I.L. Asetsky, V.V. Kosenko [and others] // Remedium. [Electronic resource]. – Access mode: http://www.remedium.ru/health/detail.php?ID=63108 (reference date: 15.12.2017).

## ОЦЕНОЧНОЕ ИСЛЕДОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ПРОГРАММ РАЗВИТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

**Корнева Ю.С., магистрант 2 года обучения**
Руководитель: **Куцына С.Б**., доц., канд. эконом. наук.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** *sens.2000@mail.ru*

Проведено оценочное исследование результативности государственной программы«Развитие фармацевтической и медицинской промышленности на 2013-2020 годы» как элемента оценки эффективности её реализации.

***Ключевые слова:*** *государственная программа, фармацевтическая промышленность, оценка программы, результативность.*

Достижение запланированных целей государственных программ(далее программы) зависит, в частности, от своевременной, методически обоснованной и достоверной оценки эффективности и результативности их промежуточных этапов и степени воздействия этой оценки на ход дальнейшей реализации программы.

Согласно методическим указаниям по разработке и реализации государственных программ Российской Федерации оценка эффективности программы представляет собой алгоритм оценки фактической эффективности её реализации и основывается на оценке результативности государственной программы с учетом объема ресурсов, направленных на реализацию программы [1].

Алгоритм оценки программвключает в себя оценку:

• степени достижения ожидаемых результатов их реализации;

• степени достижения показателей (индикаторов) государственных программ, и индикаторов,входящих в нее подпрограмм и федеральных целевых программ (далее ФЦП);

• степени соответствия запланированному уровню затрат и эффективности использования средств федерального бюджета;

• иных направлений оценки эффективности, учитывающих отраслевую специфику государственной программы. [1]

Согласно стандартамГОСТ ИСО 9000-2015понятие «результативность» (effectiveness) определяется как степень реализации запланированной деятельности и достижения запланированных результатов [2].Отсюда следует, что в разрезе оценки государственной программыеё результативностьопределяется как фактическое достижение ожидаемых результатов, которые выражаются в заявленных в программе количественно измеримых натуральных показателях. Данные показатели могут рассчитываться как для конкретного программного мероприятия илиподпрограммы, так и ФЦП и государственной программы в целом.

В настоящее время нормативно-правовыми актами не предусмотрено проведение оценки результативности программ: в бюджетном законодательстве и в законодательстве о стратегическом планировании отмечается только оценка эффективности. В Методических указаниях по разработке и реализации государственных программ РФ сопоставлениефактических и плановых показателей,характеризующих цели и задачи программы или подпрограммы, определяется как степень достижения целей и решения задач программы (подпрограммы, ФЦП), а отношение их сумм к общему числу показателей, определяет степень реализации программы (подпрограммы, ФЦП). Расчет степени реализации программы (подпрограммы, ФЦП) отражен в формулах 1а и 1б.

(1а) $$СР = \frac{\sum \frac{Пф_i}{Пп_i}}{N} * 100\%$$ для показателей (индикаторов), желаемой тенденцией развития которых является увеличение значений

(1б) $$СР = \frac{\sum \frac{Пп_i}{Пф_i}}{N} * 100\%$$ для показателей (индикаторов), желаемой тенденцией развития которых является снижение значений.

где СР – степень реализации ГП, подпрограммы или ФЦП;

$Пф_i$ – значение показателя (индикатора), характеризующего цели и задачипрограммы (ФЦП, подпрограммы), фактически достигнутое на конец отчетного периода;

$Пп_i$ – плановое значение показателя (индикатора), характеризующего цели и задачи подпрограммы (ФЦП, подпрограммы).

*N* – количество показателей (индикаторов), характеризующих цели и задачи подпрограммы (ФЦП, подпрограммы).

Детальный расчет и оценка результативности программиспользуется для определения приоритетов при распределении ассигнований между подпрограммами и отдельными мероприятиями,а также указывают на принятие решений онеобходимости внесения дополнений или изменений. Динамика выполнения целевых показателей позволяет анализировать и учитывать складывающиеся тенденции в ходе реализации программы.

Для оценки результативности государственной программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности на период до 2020 года» и входящих в нее подпрограмм и ФЦП, определены показатели (индикаторы) эффективности выполнения мероприятий по каждой группе мероприятий, и целевые показатели эффективности реализации программ.

В рамках оценки результативности государственной программы развития фармацевтической промышленности проведен расчет по формуле 1а с использованием целевых индикаторов согласно данным паспорта программы [3]. Результаты проведенных расчетов представлены в таблице 1.

**Таблица 1.**

**ПОКАЗАТЕЛИ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ОСНОВНЫХ ПРОГРАММ РАЗВИТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ**

| Наименование программы | 2014 | 2015 | 2016 |
|---|---|---|---|
| Подпрограмма 1 «Развитие производства ЛС» | 93 % | 94 % | 94 % |
| Подпрограмма 2 «Развитие производстваМИ» | 60 % | 96 % | 95 % |
| ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности РФ на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» | 98,7 % | 68,7% | 84,4% |
| ГП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013-2020 гг. | 99,2 % | 97,2% | 98,5% |

По данным расчетам видно, что на 2016 год наименьшей результативностью обладает ФЦП, так как она имеет наименьшую степень реализации индикаторов. Данный уровень результативности можно объяснить расширенным числом показателей и, как следствие, сложностью их достижения в условиях ограниченности ресурсов. Значения некоторых целевых индикаторов на весь плановый период зафиксированы на одном уровне, что говорит об отсутствии динамики. Так,объем производства лекарственных средств отечественного производства по номенклатуре перечня стратегически значимых лекарственных средств и перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратовс 2016 по 2020 гг.установлен на уровне 33 млрд.руб.

Проведенный расчет результативности государственной программы полностью не отражает результатов ее действия, так как охватывает толькоколичественные параметры, но, тем не менее, он позволяет выявить общую динамику достижения ожидаемых результатов отдельных программ.

К числу основных факторов, затрудняющих исследование результативности программразвития фармацевтической промышленности, относятся:нечеткое разграничение понятий результативности и эффективности в нормативно-правовой документации и сложность формулирования целей и их количественных и качественных характеристик.Представленная типовая методика оценки ГП не позволяет интерпретировать последствия недостижения целевых значений показателей с точки зрения улучшения или ухудшения ситуации в области реализации государственной программы, а также не отражает минимально возможного значения результативности государственной программы, достижение которого делает целесообразной ее дальнейшую реализацию.

**Вывод**

На примере оценки результативности реализации программ развития фармацевтической промышленности выявлено, что механизм оценки эффективности государственных программ нуждается в чётко направленной ориентированности на учет результативности реализации программ для достижения конечных результатов. Для этого необходимо как повышение качества разработки государственных программ, так и корректировка методических подходов к проведению оценки.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Приказ Министерства экономического развития РФ от 16 сентября 2016 г. № 582 «Об утверждении Методических указаний по разработке и реализации государственных программ Российской Федерации» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.garant.ru/products/ ipo/prime/doc/ 71408802/ #ixzz58KpUaK6J.

2. ГОСТ Р ИСО 9000-2015 Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь.– М.: Стандартинформ, 2015. – с.17.

3. Постановление Правительства РФ от 15 апреля 2014 г. N 305 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013-2020 годы» (с изменениями и дополнениями) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://base.garant.ru/70644070/#ixzz52BKW4qjF/

**SUMMARY**

***EVALUATION STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF STATE PROGRAMS OF DEVELOPMENT OF THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY***

**Korneva Y.S., postgraduate student**
**St. Petersburg state Chemical-Pharmaceutical Academy,**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The evaluation study of the effectiveness of the state program “Development of the Pharmaceutical and Medical Industry of the Russian Federation for 2013-2020” as an element of assessing the effectiveness of its implementation.

***Key words:*** state program, pharmaceutical industry, program evaluation, effectiveness.

**REFERENCES**

1. Order of the Ministry of Economic Development of the Russian Federation of September 16, 2016 No. 582 «On Approval of Methodological Guidelines for the Development and Implementation of State Programs of the Russian Federation» [Electronic resource]. – Access mode: http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71408802/#ixzz58KpUaK6J.

2. GOST R ISO 9000-2015 Qualitymanagementsystems. Basicprovisionsandvocabulary. – Moscow: Standartinform, 2015. – p.17

3. Resolution of the Government of the Russian Federation of April 15, 2014 № 305 «On approval of the state program of the Russian Federation» Development of the pharmaceutical and medical industry for 2013-2020» (with changes and additions) [Electronicresource] – Access mode: http://base.garant.ru/ 70644070/#ixzz52BKW4qjF.

# ПРОБЛЕМЫ ОБРАЩЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ ПОД ПАТЕНТНОЙ ЗАЩИТОЙ, НА РОССИЙСКОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ

**Котюк О.Ю., магистрант 2 года обучения**
Руководитель: **Трофимова Е.О.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail***:frozoff@mail.ru

В работе проведен анализ проблем, связанных с регистрацией и обращением препаратов, находящихся под патентной защитой. Рассмотрены примеры спорных вопросов.

***Ключевые слова:*** *патентная защита, оборот лекарственных средств (ЛС), дженерики и оригинальные лекарственные препараты (ЛП), конкуренция.*

Фармацевтические компании, занимающиеся разработкой лекарственных средств (ЛС), с помощью патентов защищают созданные ими химические соединения, проявляющие биологическую активность, способы их получения и применения, фармацевтические композиции, отличающиеся качественным и количественным составом, биотехнологические разработки [1]. Патент запрещает другим лицам пользоваться разработками компании без ее разрешения до момента истечения срока действия патента. Защита интеллектуальных прав на изобретения и товарные знаки является необходимым условием для поддержки здоровой конкуренции и инновационного развития фармацевтического рынка. В то же время в последние пять лет сложившаяся правоприменительная практика в отношении патентов на ЛС на российском рынке была подвергнута испытаниям.

Первопроходцами в реализации на российском рынке воспроизведенных версий оригинальных препаратов, находящихся под патентной защитой, являются аргентинская компания LaboratorioTuteur и российская компания «Ф-Синтез». Вопреки действующей патентной защите на препарат Гливеккомпании Novartis по итогам аукционов на поставку препаратов с МНН иматиниб, прошедших в июле-августе 2012 г., в регионы России были осуществлены поставки биоаналоговых версий – Филахромин ФС («Ф-Синтез») и Генфатиниб (LaboratorioTuteur). Эти препараты прошли государственную регистрацию, но могли быть введены в хозяйственный оборот только с апреля 2013 г. после истечения срока действия патента. Судебные разбирательства, которые последовали за этим инцидентом, длились более года и привели к тому, что компании заключили мировое соглашение, условие которого не было разглашено. Компания LaboratorioTuteur через дистрибьютора участвовала в торгах по программе «7 нозологий» в 2016 году с другим дженериком–аналогом оригинального препарата Ревлимид (МНН леналидомид), используемым для лечения множественной миеломы. Однако в этот раз компания-оригинатор Celgene в судебном порядке оспорила возможность реализации воспроизведенного ЛС на территории России, так как срок действия патента на оригинальный препарат заканчивается лишь в 2022 году [2].

На этом случае нарушения патентов, выданных в России, не прекратились, и уже целый ряд других компании включились в конкурентную борьбу на российском фармацевтическом рынке. Одним из лидеров этого движения является российская компания «Натива» (правопреемница компании «Ф-Синтез»), активно проводящая регистрацию биоаналогов препаратов, защищенных патентом, а также регистрирует цены на них (таблица 1). При этом в период 2016-2017 гг. стала появляться информация о поступлении в оборот данных ЛС.

**Таблица 1**

**ДАННЫЕ О РЕГИСТРАЦИИ КОМПАНИЕЙ «НАТИВА» БИОАНАЛОГОВ ПРЕПАРАТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ ПОД ПАТЕНТНОЙ ЗАЩИТОЙ, 2016-2017**

| МНН | Торговое название оригинального препарата | Лекарственная форма | Компания-оригинатор | Дата окончания действия патента (FDA) | Дата регистрации биоаналога в России | Первичная дата регистрации цены на биоаналог |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Гефитиниб | Иресса | Таблетки | AstraZeneca | 05.05.2017 | 25.04.2017 | 16.06.2017 |

| МНН | Торговое название оригинального препарата | Лекарственная форма | Компания-оригинатор | Дата окончания действия патента (FDA) | Дата регистрации биоаналога в России | Первичная дата регистрации цены на биоаналог |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Тиотропиябромид | Спирива | Капсулы | BoehringerIngelheimPharmaceuticals | 24.09.2021 | 16.06.2016 | 25.08.2016 |
| Дазатиниб | Спрайсел | Таблетки | Bristol-MyersSquibb | 13.04.2020 | 20.03.2017 | 22.05.2017 |
| Нилотиниб | Тасигна | Капсулы | Novartis | 04.07.2023 | 05.10.2016 | 23.12.2016 |
| Сунитиниб | Сутент | Капсулы | Pfizer | 22.12.2020 | 16.03.2017 | 19.05.2017 |

Источники: Государственный реестр лекарственных средств (https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx), Государственный реестр предельных отпускных цен производителей (http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx), FDA (https://www.fda.gov/default.htm).

Однако, согласно статье 14.5 ФЗ «О защите конкуренции» от 26.07.2006 (ред. от 29.07.2017) №135-ФЗ, установлен запрет на недобросовестную конкуренцию путем совершения хозяйствующим субъектом действий по продаже, обмену или иному введению в оборот, если при этом незаконно использовались результаты интеллектуальной деятельности. Что и произошло 24 октября 2017 года, когда был проведен электронный аукцион по закупке МНН сунитиниб Центральной районной больницей Темрюкского района Краснодарского края. Был объявлен конкурс по закупке трех пачек сунитиниба в дозировке 50 мг на сумму 775,36 тыс. руб. Начальная цена за упаковку была сформирована по зарегистрированной предельной отпускной цене 7 капсул 50 мг препарата Сутент (Pfizer) с учетом региональной оптовой добавки (15 %) и НДС (10 %) и составила 258,4 тыс. руб. за упаковку.

В торгах приняли участие пять компаний, минимальное снижение цены от начальной составило 9,5 % (701,7 тыс. руб. за три упаковки), максимальное – 24,5 % (585,4 тыс. руб. за три упаковки). По окончании аукциона был выбран поставщик «Фарм Реал», предложивший наименьшую цену за препарат. В протоколе подведения итогов электронного аукциона, который можно получить на сайте http://zakupki.gov.ru/, можно найти информацию, что «Фарм Реал» собирается поставлять не оригинальный препарат Сутент, а его российский аналог – Сунитиниб-натив. С момента заключения данного договора ФЗ «О защите конкуренции» был нарушен, поскольку, несмотря на действие патентной защиты, биоаналог был введен в оборот.

Стоит отметить, что компании-оригинаторы стремятся получить прежде всего патент на разработанное химическое соединение, обладающее биологической активностью. Такой патент предоставляет наибольший объем охраны, т. к. объектом охраны станет общая структурная формула химического соединения. В то же время патенты на способы получения соединения, фармацевтические композиции, применение ЛС и методы лечения квалифицируются как вспомогательные патенты.

Компания Pfizer, владелец препарата Сутент, подала исковое заявление в попытке прекратить незаконную реализацию биоаналога Сунитиниб-натив, ссылаясь на Евразийский патент №005996. Проведенный анализ данного патента показал, что он защищает соединения – пирролзамещенный 2-индолинон, варианты фармацевтических композиций, способ лечения заболеваний, опосредованных аномальной активностью протеинкиназы (ПК), способ получения соединений и другие объекты изобретения. Можно усомниться в корректности формулы изобретения, поскольку в ней фигурирует большое количество разнообразных радикалов, а значит, такая формула изобретения широко защищает препарат и его возможные модификации. Это позволяет компаниям-оригинаторам предотвращать попытки воспроизведения ЛС другими производителями до окончания сроков патентной защиты, ведь легко будет доказать факт нарушения патента, поскольку он защищает все, что только возможно. С другой стороны, компании, занимающиеся производством воспроизведённых ЛС, могут попытаться оспорить действие патента – как нарушающего здоровую конкуренцию или препятствующего производству доступных ЛС, необходимых населению.

В результате анализа открытых баз данных патентов ФГБУ Федерального института промышленной собственности (ФИПС) и Евразийской патентной организации (ЕАПО) мною были обнаружены патенты лишь на 2 ЛП из Таблицы 1 – патент РФ на ингаляционный препарат с действующим веществом Тиотропия бромид и Евразийский патент, защищающий препарат Сутент. Можно предположить, что регистрация таких патентов, как Евразийский патент №005996, затрудняет российским компаниям поиск данных о действующих патентах, т. к. обнаружить патент в базе данных проблематично, в связи с отсутствием в описании изобретения упоминания МНН либо торгового названия лекарства. Эта же ситуация дает российским компаниям возможность действовать и создавать свои воспроизведенные версии, и более того, и защищать патентами уже их. Как указано выше, одним из найденных патентов является патент на ингаляционный препарат тиотропия бромида, зарегистрированный под № 2522213 в системе ФИПС. Данный патент защищает фармацевтический ингаляционный препарат для лечения бронхиальной астмы и ХОБЛ, содержащий в качестве активного вещества микронизированный тиотропия бромид, и способы его получения. Авторы патента (физические лица, аффилированные с компанией «Натива») ссылаются на «ближайший аналог» их изобретения – ЛП Спирива фирмы BoehringerIngelhe imPharmaceuticals, однако считают, что оригинальный состав препарата не обеспечивает значительную эффективность ингаляции. Своей целью они ставят разработку эффективного ингаляционного состава для лечения астмы и ХОБЛ. Имея возможность регистрировать подобные патенты, российские компании могут пытаться приступать к реализации своих дженериков раньше положенного времени, ссылаясь уже на свой патент.

Результатом политики компании «Натива» стал ряд судебных разбирательств, где истцами выступают компании-оригинаторы. Можно обнаружить судебные споры, инициированные период 2016-2017 годов компаниями «Байер», «АстраЗенека», «Бристол-Майерс Сквибб», «БерингерИнгельхайм», «Новартис» (http://kad.arbitr.ru/).

В ходе выполнения данной работы мною была предпринята попытка связаться с некоторыми из этих компаний. Я отправил электронное письмо представителям компании «Натива», спросив у них, как они находят необходимые им патенты на оригинальные препараты, какова их стратегия в выборе нового ЛС, дженерик которого они собираются производить, а также какие меры по преодолению патентной защиты они предпринимают. Также я отправил письма в компании «АстраЗенека» и «Бристол-Майерс Сквибб». В данных обращениях я попросил компании предоставить ссылки на патенты, защищающие их оригинальные препараты – Иресса и Спрайсел соответственно, ссылаясь на трудность обнаружения патентов в открытом доступе.

К сожалению, представители компаний «Натива» и «Бристол-Майерс Сквибб» проигнорировали мои обращения, а ответ компании «АстраЗенека» заключался в том, что информация по патентам является конфиденциальной информацией, и она не может быть предоставлена по моему запросу.

Вопросом для обсуждения остается выбранная компанией «Натива» политика в сфере разработки и реализации биоаналогов препаратов, находящихся под патентной защитой. Можно ли назвать такую агрессивную стратегию продвижения ЛС, суть которой является вывод на рынок препаратов с последующими судебными разбирательствами, неверной и неэтичной? Возможно, правильным выбором было бы первичное опротестование патентов на оригинальные препараты? Хотя позиция компаний-оригинаторов по сокрытию необходимой информации по патентам затрудняет обнаружение такой информации в принципе. Время должно расставить всё на свои места, ведь сначала нужно узнать результаты всех судебных разбирательств по данному вопросу, но это долгий процесс, а пока что компания «Натива» успешно реализует свои воспроизведенные препараты на российском фармацевтическом рынке.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Попов Д. А. Индустрия с маленькой буквы. Ремедиум, 2014; №12: 199-203.

2. Трофимова Е.О. Результаты и предпосылки дальнейшего развития российской фармацевтической отрасли по итогам 2013 г. Ремедиум, 2014; Спец. вып.: 34-53.

**SUMMARY**

***PROBLEMS OF THE PATENTED DRUGS CIRCULATION ON THE RUSSIAN PHARMACEUTICAL MARKET***

**Kotyuk O.Y., 2nd year master student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg 197376, Russian Federation**

There was done the analysis of problems of patented drugs circulation. Examples of disputable issues are considered.

***Key words*:** patent protection, drugs' circulation, original and generic medicines, market competition.

**REFERENCES**

1. Popov D.A. Industry by lowercase letter.Remedium, 2014; №12: 199-203.
2. Trofimova E.O. The results and prerequisites for the further development of the Russian pharmaceutical industry following the results of 2013.Remedium, 2014; Specialist.34-53.

## АНАЛИЗ ФАКТОРА СЕЗОННОСТИ В ПРОДАЖАХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

**Коцеруба П.А., магистрант 2 года обучения**
Руководитель: **Орлов А. С.**, канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** Polina.Kozeruba@pharminnotech.com

В статье рассмотрена проблема наличия сезонности в продажах лекарственных препаратов. Представлены методы расчета индексов и коэффициента сезонности для выявления сезонных колебаний в продажах лекарственных препаратов в упаковках и в стоимостном выражении. Приведены результаты анализа фактора сезонности в продажах лекарственных препаратов на фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга.

***Ключевые слова:*** *фармацевтический рынок, сезонные колебания, сезонный спрос, сезонные лекарственные препараты, индексы сезонности, коэффициент сезонности.*

Фармацевтический рынок подвержен неравномерному спросу на лекарственные препараты в течение года, что связано с влиянием ряда значимых факторов. Одним из таких факторов является сезонная потребность в лекарственных препаратах, обусловленная развитием различных заболеваний в конкретные временные отрезки. Вследствие этого для каждого временного периода характерен рост или падение спроса на тот или иной лекарственный препарат. Неравномерная реализация лекарственной продукции приводит к усложнению формирования производственной программы фармацевтических предприятий, затруднениям при использовании рабочей силы и материальных ресурсов. В связи с этим возникает необходимость разработки обоснованных мероприятий по смягчению воздействия фактора сезонности и оценке его влияния на осуществляемую деятельность.

Статистическое измерение сезонности предполагает определение величины сезонных колебаний (сезонной волны) с помощью индексов сезонности. **Индексами сезонности** являются процентные отношения фактических (эмпирических) внутригрупповых уровней к теоретическим (расчетным) уровням, которые выступают в качестве сравнительной базы. Для более точного установления сезонной волны необходимо учитывать данные за несколько лет, распределенные по месяцам. Выбор метода расчета сезонных показателей зависит от целей исследования, наличия исходных данных, требуемого уровня точности расчета.

Для анализа фактора сезонности в продажах лекарственных препаратов в упаковках был выбран метод, который заключаетсяв расчете для каждого препарата средней величины продаж по месяцам и определении среднемесячного объема реализации за весь расчетный период. В этом случае индекс сезонности

для каждого месяца определяется как процентное отношение средней величины продаж в соответствующем месяце к среднемесячному объему реализации за весь расчетный период.

Для выявления наличия фактора сезонности в продажах лекарств в стоимостном выражении был использован метод арифметической средней, поскольку он позволяет устранить влияние инфляции на колебания продаж лекарственных препаратов [1]. В этом случае сначала для каждого лекарственного препарата в отдельности сначала рассчитываются месячные индексы сезонности путем отношения месячных уровней продаж к среднему уровню продаж за год, а затем из индексов одноименных месяцев за несколько лет определяется средняя арифметическая. Таким образом, индексы сезонности для каждого года рассчитываются отдельно, а затем из индексов одноименных месяцев за все рассматриваемые годы находится средняя арифметическая.

Общая сила колебанийпродаж лекарственных препаратов из-за сезонной неравномерности оценивается с помощью коэффициента сезонности, который рассчитывается следующим образом:

$$K_{сез} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{12} (i_{сез_i} - 100)^2}{12}},$$

где $K_{сез}$ – коэффициент сезонности;

$i_{сез_i}$ – индекс сезонности в *i*-том месяце года.

В соответствии с рекомендациями, приводящимися в статистической литературе, к лекарственным препаратам, имеющим сезонный характер колебаний продаж, могут быть отнесены такие, у которых коэффициент сезонности оказывается не меньше 10%. При этом в случае, когда коэффициент сезонности находится в диапазоне между 10% и 30%, можно говорить об умеренной сезонности, а если этот коэффициент превышает 30%, то сезонность имеет ярко выраженный характер. Чем меньше значение коэффициента сезонности, тем меньше влияние сезонного фактора на продажи лекарственных препаратов [1].

Для анализа фактора сезонности был проведен анализ базы данных, содержащей информацию о месячных продажах лекарственных препаратов на фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга в расчете на одну упаковку и в денежном выражении в течение 6 лет. Обработанная база данных состояла из 11187 наименований лекарственных препаратов, распределенных по группам фармакотерапевтической АТС-классификации. В результате выполненных расчетов было установлено наличие ярко выраженной сезонности у 417 (3,72 %) лекарственных препаратов по продажам в упаковках и 116 (1,04 %) наименований лекарств по продажам в стоимостном выражении. Умеренная сезонность по продажам в упаковках характерна для 3110 (27,8 %) лекарственных препаратов, а по продажам в стоимостном выражении – для 1472 (13,16 %) препаратов.

Наибольший коэффициент сезонности ($K_{сез}$=35%) был отмечен у препарата Сафоцид, таблетки №4, который является комбинированным и состоит из противогрибкового средства, антибиотика и антибактериального лекарства противопротозойной активности. Пик продаж этого препарата приходится на октябрь-декабрь, то есть на осенне-зимний временной период, когда повышается уровень заболеваемости вирусными инфекциями.

Среди фармакотерапевтических групп АТС-классификации, в которых оказалось наибольшее количество сезонных лекарственных препаратов, можно отнести противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы (L), препараты, влияющие на кроветворение и кровь (B), противомикробные препараты для системного использования (J), гормональные препараты для системного использования (H) [3]. Достаточно большое количество сезонных лекарственных препаратов (32 %) также относятся к группе R (препараты для лечения заболеваний респираторной системы). Повышенный спрос на эти препараты наблюдается в период осени и начала зимы. Наиболее высокий коэффициент сезонности ($K_{сез}$=30 %) среди всех препаратов этой группы был отмечен у препарата Бромгексин Оболенское, таблетки покрытые пленочной оболочкой 8 мг, который является муколитическим средством [4].

Выявление и измерение сезонных колебаний в продажах лекарственных препаратах представляют важную задачу, успешное решение которой позволяет любому фармацевтическому предприятию осуществлять грамотное производственное планирование и ценовое позиционирование. Анализ наличия фактора сезонности необходимо проводить как в продажах лекарственных препаратов в упаковках, так и в стоимостном выражении, поскольку именно эти факторы определяют реальный спрос на фармацевтическом рынке.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Теория статистики: учебник / под ред. Г.Л. Громыко. – М.: ИНФРА-М, 2005. – 476 с.
2. Котлер, Ф. Основы маркетинга. Краткий курс/ Ф. Котлер. – Вильямс, 2015. – 496с.
3. Коцеруба, П. А. Анализ сезонных колебаний спроса на лекарственные препараты / П. А. Коцеруба // Сборник материалов VII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 2017 г. – СПб.: СПХФА, 2017. – С. 334-336.
4. Коцеруба, П. А. Использование средств продвижения для стимулирования продаж лекарственных препаратов сезонного спроса / П.А. Коцеруба // Сборник материалов V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 8-9 ноября 2017 г. – СПб.: СПХФА, 2017. – С. 206-208.

**SUMMARY**

***THE ANALYSIS OF SEASONALITY FACTOR IN SALES OF DRUGS IN THE PHARMACEUTICAL MARKET OF ST. PETERSBURG***

**Kotseruba P.A., 2nd year undergraduate student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

In this article consideredthe problem of seasonality in the sales of drugs. Methods of calculation of indexes and seasonality coefficient for detection of seasonal fluctuations in sales of drugs in the packaging and in terms of value are presented. The results of the analysis of seasonality factor in the sales of drugs in the pharmaceutical market of St. Petersburgare given.

***Key words*:** pharmaceutical market, seasonal fluctuations, seasonal demand, seasonal drugs, seasonal indexes, seasonality coefficient.

**REFERENCES**

1. The theory of statistics: textbook / under edition G.L. Gromyko. – M. : INFRA-M, 2005. – 476 p.
2. Kotler, F. Basics of marketing. Short course/ F. Kotler. – Williams, 2015. – 496p.
3. Kotseruba, P. A.The analysis of seasonal fluctuations in the demand on drugs / P. A. Kotseruba // the Collection of materials of VII all-Russian scientific conference of students and postgraduates with international participation «Young pharmacy – potential future», Saint Petersburg, 2017. – SPb.: SPCPA, 2017. – P. 334-336.
4. Kotseruba, P. A. Application of promotion tools to stimulate sales of drugs of seasonal demand / P. A. Kotseruba // the Collection of materials V all-Russian scientific-practical conference with international participation «Innovations in health of the nation», St. Petersburg, 8-9 November 2017. – SPb.: SPCPA, 2017. – P. 206-208.

## DIGITAL ПРОДВИЖЕНИЕ БРЕНДОВ. ОБЗОР ИНСТРУМЕНТОВ

**Лапунова А.А., магистрант 1 года обучения**
Руководитель: **Дельвиг-Каменская Т.Ю.,** канд. фарм. наук
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** lapynova_alina@mail.ru

Определены цели использования продвижения брендов с помощью digital-маркетинга, его положительные и отрицательные стороны. А также охарактеризованы популярные digital-инструменты.

***Ключевые слова:*** *продвижение, бренды, digital-маркетинг, digital-инструменты, цифровой маркетинг.*

Современная рыночная ситуация, в которой разнообразие товаров, услуг и брендов постоянно растет, требует от участников рынка активной работы по продвижению своих продуктов. Это характерно как для новых, развивающихся, так и для уже известных каждому человеку торговых имен. Для первых, целями продвижения являются: повышение узнаваемости марки, формирование положительного имиджа компании, увеличение объема продаж и конкурентоспособности на рынке. А для вторых – поддержание имиджа компании, увеличение имеющейся клиентской базы и наращивание производственных мощностей.

Для достижения таких целей компании используют целый комплекс средств:

• правильная маркетинговая политика (акции, ценообразование);

• презентации, участие в выставках;

• спонсорство (благотворительность, проведение спортивных соревнований);

• использование различных инструментов маркетинга (таких как digital) и т.д.

Digital-маркетинг, что это? Данное понятие появилось относительно недавно и активно набирает обороты своего развития в настоящее время. Digital в переводе с английского означает «цифровой», соответственно это цифровой-маркетинг. Чаще всего его путают или отождествляют с интернет-маркетингом, что является в корне неправильным. Так как digital работает не столько над привлечением новых клиентов с помощью сети Интернет, сколько над их привлечением иудержанием с помощью использования цифровых технологий.

И вот оно – принципиальное отличие. Digital не ограничивается использованием только интернета. Потому что цифровой маркетинг может использоваться и в радио, и наTV и даже мобильных технологиях. То есть имеется возможность работы с аудиторией offline (без подключения к сети). Что помогает охватить гораздо больше потенциальных клиентов, чем при использовании интернет-маркетинга.

Digital-маркетинг – это новый этап эволюции бизнес-процессов, который предусматривает продвижение продукции или бренда компании с помощью одного или нескольких цифровых медиа ресурсов [1].

Существует множество инструментов digital-маркетинга и все они делятся на 2 вида: распространяемые в онлайн-пространстве и распространяемые в оффлайн-пространстве. Рассмотрим наиболее популярные из них.

SEM (Search Engine Marketing, поисковый маркетинг) – является одним из самых востребованных способов. Чаще всего его применяют вместе с SEO (SearchEngineOptimization, поисковая оптимизация сайта). Около 60% маркетологов в сфере B2B утверждают, что большинство клиентов они получили благодаря SEO.Первые 3 сайта из поисковой выдачи получают более 50 % переходов [2].

SMM (Social Media Marketing) пользуется не меньшей популярностью.Онииспользуется в социальном медиа-пространстве: социальных сетях, на различных форумах и блогах. Этот ресурс дает возможность охватитьбольшую аудиторию, с помощью которой можно получить обратную связьи достичь положительных результатов.

Так же, как инструменты digital, часто используются онлайн-PR и e-mail-маркетинг.В них главное – отправлять неназойливые сообщения, ориентированные на клиентов.

Важную роль играетпривлечение аудитории из реальной жизни в виртуальную и наоборот. Лучшее устройство для этого – телефон. Популярным способом достижения этой цели является отправление пользователю СМС со ссылкой.

Популярными являются такие инструменты, как телевизионная и радио реклама. Хоть они и являются довольно дорогостоящими, но способны активно привлекать широкую аудиторию.

Интерактивные экраны. Данное digital продвижение схоже с наружной рекламой, но по многим параметрам превосходит ее. Возможно, вскоре интерактивные инструменты полностью вытеснятустаревающие средства продвижения. И все по той причине, что позволяют теснее и эффективнее взаимодействовать с потребителями. Яркий пример – POSтерминал (от англ. PointOfSale – точка продажи). С его помощью можно совершать различные покупки. Со всем этим можно больше не стоять в длинных очередях, да и обслуживание проходит довольно быстро. К тому же они все активнее развиваются[3].

Инструментов digital маркетинга множество. Они активно развиваются и все более широко используются в продвижении брендов. С их помощью устанавливается связь потребитель-производитель, охватывается достаточно широкая аудитория, а так же имеется возможность осуществлять анализ покупателя для дальнейшей корректировки действий продвижения.

Но, как и все в нашем мире, digital-продвижение имеет свои минусы:

• это достаточно трудоемкий процесс, увидеть результаты которого можно только через определенное время;

• необходимость использования комплекса инструментов продвижения для достижения наилучшего результата;

• постоянный анализ работы и внесение изменений;

• некоторые инструменты требуют достаточно ощутимых финансовых вложений.

Все же digital-продвижение – это новое течение в маркетинге, которое активно используется в последние годы и быстро отодвигает традиционную рекламу на задний план. Его грамотное использование поможет увеличиватьприбыль и продвигать бренд на более высокие уровни.

Фармацевтический рынок стремится следовать трендам, и его вовлечение в digital-среду является логичным расширением портфеля маркетинговых инструментов.

В качестве примеров использования digital инструментов для продвижения ЛП можно привести:

• Внутренние интернет порталы для врачей и фармацевтов и других специалистов.

• Он-лайн обучение для врачей по препаратам. Их анкетирование и сбор информации, как по обучению, так и по препаратам.

• Промоционные skype конференции, которые позволяют, не уезжая из своего региона пообщаться с KOLами (от слов «key opinion manager» – лидер ключевых мнений) и с другими специалистами, по препаратам компании и общей проблематике.

• Специализированные сайты по нозологиям и проблематикам, в которых ненавязчиво обсуждаются те или иные препараты.

• Форумы для обсуждения препаратов и компаний, вплоть до представителей компаний, с которыми работают сейчас врачи и фармацевты.

• Персональные рассылки.

• Социальные сети для врачей и фармацевтов.

Сейчас производители лекарственных средств активно видоизменяют инструменты продвижения и переориентируются на бурно развивающийся рынок интернет-ресурсов, что позволяет фармацевтическим компаниям выстраивать новый уровень коммуникаций.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Артамонова, О. В. Актуальность использования digital-инструментов при продвижении продукта на современномрынке // Молодой ученый. – 2017. – №10. – С. 184-187. – [Электронныйресурс] / Молодойученый. – Режимдоступа: https://moluch.ru/archive/144/40388/.

2. Digital-маркетинг уже не тот – разбираемся почему[Электронный ресурс] /GUSAROV – Режим доступа: https://gusarov-group.by/digital-marketing-uzhe-ne-tot-razbiraemsya-pochemu/.

3. Шушаков,В. Что такое диджитал простыми словами?[Электронный ресурс] /syl – Режим доступа: https://www.syl.ru/article/368829/chto-takoe-didjital-prostyimi-slovami.

## SUMMARY

### *DIGITAL PROMOTION OF BRANDS. OVERVIEW OF INSTRUMENTS*

**Lapunova A.A., 5th year student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 193376, Russian Federation**

The purposes of use of promotion of brands by means of digital-marketing, its positive and negative sides are defined. And also the popular digital-tools are characterized.

***Key words:*** promotion, brands, digital-marketing, digital-tools, digital-marketing.

## REFERENCES

1. Artamonova, O. V. The relevance of the use of digital tools in promoting the product in the modern market // Young Scientist. – 2017. – №10. – P. 184-187. – [Electronic resource] / Young scientist. – Access mode: https://moluch.ru/archive/144/40388/.

2. Digital-marketing is not the same – we understand why [Electronic resource] / GUSAROV – Access mode: https://gusarov-group.by/digital-marketing-uzhe-ne-tot-razbiraemsya-pochemu/.

3. Shushakov, V. What is digital in simple words? [Electronic resource] / syl – Access mode: https://www.syl.ru/article/368829/chto-takoe-didjital-prostyimi-slovami.

## ОСОБЕННОСТИ И ПОСЛЕДСТВИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РОССИЕЙ МЕХАНИЗМА ПРИНУДИТЕЛЬНОГО ЛИЦЕНЗИРОВАНИЯ ПРИ ЭКСПОРТЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Ларина Е.О., магистрант 1 года обучения**

Руководитель: **Кастальский В.Н.,** канд. юр. наук.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail***: evgeniya.lari10@gmail.com

Раскрываются потенциальные возможности и последствия, с которыми может столкнуться российский фармацевтический рынок, применив принудительное лицензирование при экспорте лекарственных средств, соблюдая положения статьи 31bis Соглашения ВТО по торговым аспектам прав интеллектуальной собственности, на примере воспользовавшихся данным механизмом различными странами – членами ВТО.

***Ключевые слова:****принудительное лицензирование, интеллектуальная собственность, ТРИПС, члены ВТО, импорт лекарственных средств, экспорт лекарственных средств, дженерики.*

Очень часто в мировых СМИ стал появляться термин «принудительное лицензирование».Под принудительным лицензированием подразумевается мера, когда владельцы патентов вынуждены передать лицензию на использование их прав в обмен на денежную компенсацию, размер которой определяется действующим в этой стране законом или каким-либо арбитражным механизмом[1]. Принудительное лицензирование, как один из инструментов ограничения монополии патентообладателя, базируется на двух международных договорах, на ст. 31 Соглашения по торговым аспектам прав интеллектуальной собственности (ТРИПС) и на статье 5А Парижской конвенции по охране промышленной собственности.

Особое внимание в статье Соглашения по ТРИПС привлек пункт (f), который указывал, что принудительное лицензирование должно осуществляться прежде всего для обеспечения потребностей внутреннего рынка государства – члена ВТО. Это ставило в невыгодное положение страны, у которых нет возможности (или она ограничена) производить лекарственные средства на своей территории, в частности, вследствие неразвитости фармацевтической промышленности. Также было запрещено и завозить из других стран произведенные по принудительной лицензии лекарственные средства. Иными словами, статья 31 (f) лишала возможности государства – члены ВТО выдавать принудительные лицензии для производства дженериков, предназначенных для экспорта.

Компромиссом для многих развивающихся и наименее развитых стран стало принятие 06 декабря 2005 г. Протокола об изменении Соглашения по ТРИПС Генеральным советом ВТО. Документ вступил в силу после его принятия двумя третями членов ВТО (110 из 164) и по состоянию на январь 2017 года к протоколу присоединилось 114 государств. 26 июля 2017 года Владимир Путин подписал федеральный закон «О принятии Протокола об изменении Соглашения по торговым аспектам прав интеллектуальной собственности»[2].

Соглашение дополнилось статьей 31bis и положениями, которые позволяют государствам – членам ВТО использовать систему принудительного лицензирования с целью производства и экспорта лекарственных средств на территорию наименее развитых государств – членов ВТО либо государств, имеющих ограниченные производственные мощности для производства лекарственных средств или вовсе не имеющие таких мощностей, в случае чрезвычайной ситуации в стране, при обстоятельствах крайней необходимости или для целей некоммерческого использования, соблюдая ряд ограничительных требований. Помимо этого, члены ВТО обязуются не допускать импорт и продажу на своих территориях лекарственных средств, которые произведены в рамках данной системы, путем применения эффективных правовых средств.

При необходимости использования механизма принудительного лицензирования государство – член ВТО подает уведомление в Совет по ТРИПС, в котором:указывает наименования и необходимое количество лекарственного средства (средств); подтверждает, что соответствующее государство – импортер, установило, что имеет недостаточно или не имеет производственных мощностей в фармацевтическом секторе для данного лекарственного препарата, одним из способов, указанных в Приложении к Протоколу; подтверждает, что в случае, если на лекарственный препарат выдан патент на территории данного государства, оно предоставило или намеревается предоставить принудительную лицензию в соответствии с положениями ТРИПС и Протокола[3].

Отмечая повышенную степень распространенности в России таких заболеваний, как туберкулез и ВИЧ/СПИД, доля патентов на лекарственные препараты которых составляют 12,5% и 7,2% соответственно, страна может использовать данную систему для импорта дорогих лекарственных средств, которые будут произведены другим членом ВТО или организовать при соблюдении всех положений Протокола производство дженериков для экспорта в государства постсоветского пространства с целью борьбы с эпидемиями. При этом принудительное лицензирование не рассматривается как основной механизм для целенаправленного снижения цен на лекарственные средства. В первую очередь оно должно применяться при угрозе национальной безопасности, с целью сохранения здоровья населения в случае, если фармацевтические компании откажут от производства или поставки в РФ необходимых лекарственных средств.

Несмотря на то, что данный механизм решает некоторые проблемы в системе здравоохранения, он также может и создать их. Принудительное лицензирование может нарушить права производителей фармацевтической продукции, что в результате может опустить Россию до уровня менее развитых стран и замедлить процесс создания инновационных лекарственных средств. Хоть Протокол об изменении Соглашения по ТРИПС и создавался с целью внесения поправок в статью 31, он также имеет свои пробелы. Например, он не объясняет, каким образом и на основании каких критериев суд может определить лицензиата по иску Федеральной антимонопольной службы ФАС России о выдаче принудительной лицензии. Так же он не учитывает риски, которые могут возникнуть при применении воспроизведенного по данному механизму препарата и не ограничивает круг лиц, которые будут нести ответственность в случае негативных последствий для здоровья людей.

В подтверждение опасений, связанных с применением принудительного лицензирования, уместно привести пример из судебной практики Бразилии 2007 года. Американская фармацевтическая компания Merck, которой принадлежал патент на препарат «Stocrin» объявила, что «решение о выдаче принудительной лицензии, вынесенное правительством Бразилии, бросит тень на репутацию Бразилии как индустриальной страны, стремящейся привлечь внутренний поток инвестиций, и тем самым поставит под сомнение дальнейшее развитие в Бразилии научных исследований до уровня мирового класса»[4]. А в Таиланде в марте 2007 года, после применения принудительного лицензирования американская компания Abbott с ее препаратом «Kaletra», и вовсе заявила, что в будущем она категорически отказывается регистрировать новые лекарственные средства для реализации на территории Таиланда и отозвала ряд заявлений, уже поданных для получения регистрации[5]. К примеру, США используют угрозуприменения принудительного лицензирования в переговорах с фармацевтическими компаниями о цене лекарственного препарата. Так, в 2001 году США добились снижения цены в три раза на препарат от сибирской язвы от компании Bayer, пригрозив в случае отказа применением принудительного лицензирования с выплатой компенсации в рамках статьи 1498 [6].

**Выводы**

На сегодняшний день ведется немало дискуссий на тему принудительного лицензирования, вопрос о вреде или пользе данного механизма так и остается открытым. Необходимость в национальной безопасности, а именно сохранения и охраны здоровья населения встает в противовес с правом фармацевтических компаний защищать свою интеллектуальную собственность.

Из-за отсутствия компромисса многие транснациональные компании, разрабатывающие инновационные лекарственные средства, опасаются того, что вместо ожидаемой многомиллионной прибыли они получат фиксированныйпроцент роялти от выдачи принудительной лицензии странам с дженериковыми компаниями. Решением возникших с внедрением данного механизма проблем может стать баланс между защитой прав патентообладателей и правом граждан на охрану здоровья и медицинскую помощь, совмест-

но с усовершенствованием внутреннего законодательстваи соблюдением положений ТРИПС, а возможно и последующих их изменений.

Ратификация Протокола потребует внесения изменений в статью 1362 Гражданского кодекса РФ в части возможности и порядка предоставления принудительной лицензии в целях производства запатентованных лекарственных препаратов для последующего экспорта.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Газета «Фармацевтический вестник» [Электронный ресурс] / Принуждение к лицензированию; ред. Илья Дугин – Электрон, дан. – 2013. – Режим доступа: https://pharmvestnik.ru, свободный. – Загл. С экрана. – Яз. рус.

2.Газета «Фармацевтический вестник» [Электронный ресурс]/Россия сможет применять принудительное лицензирование производства воспроизведенных лекарств для экспорта; ред. «Фармацевтический вестник» – Электрон, дан. –2017. – Режим доступа: https://pharmvestnik.ru, свободный. – Загл. С экрана. – Яз. рус.

3.Электронный фонд правовой и нормативно – технической документации [Электронный ресурс] / Протокол об изменении Соглашения по торговым аспектам прав интеллектуальной собственности; ред. АО «Кодекс»– Электрон, дан. –2017. – Режим доступа: http://docs.cntd.ru, свободный. – Загл. С экрана. – Яз. рус.

4. Bruno Salama, Daniel Benoliel Pharmaceutical Patent Bargains: The Brazilian experience// Cardozo Journal of International and Comparative Law , Volume 18, 2010; page 654.

5. Дубовская Э.В. Механизм принудительного лицензирования лекарственных средств в ВТО: правовая природа, практика применения и уроки для Российской Федерации // Евразийский юридический журнал. – 2015. – Т. 2, № 81. – С. 56–62.

6. Иванов А.Ю. Принудительное лицензирование для инновационного развития: о необходимости балансировки режима интеллектуальных прав // Закон. – 2017. – №. 5. – С. 78-93.

## SUMMARY

### *FEATURES AND CONSEQUENCES OF RUSSIA'S USE OF FORCED LICENSING MECHANISM FOR EXPORT OF DRUGS*

**Larina E.O., Master of 1 year of study**
**St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;**
**St. Petersburg, ul. Prof. Popova, 14,197376, Russian Federation**

The potential opportunities and consequences that the Russian pharmaceutical market may face when applying compulsory licensing for the export of medicines are disclosed, following the provisions of Article 31bis of the WTO Agreement on Trade-related Aspects of Intellectual Property Rights, using the example used by this mechanism by various WTO member countries.

***Key words*:** compulsory licensing, intellectual property, TRIPS, WTO members, import of medicines, export of medicines, generics.

## REFERENCES

1. The newspaper "Pharmaceutical Gazette" [Electronic resource] / Compulsion to licensing; Ed. Ilya Dugin – Electron, Dan. – 2013. – Access mode: https://pharmvestnik.ru, free. – Ver. From the screen. – Yaz. Rus.

2. The newspaper "Pharmaceutical Gazette" [Electronic resource] / Russia will be able to apply compulsory licensing of the production of reproduced medicines for export; Ed. "Pharmaceutical Herald" – Electron, Dan. – 2017. – Access mode: https://pharmvestnik.ru, free. – Ver. From the screen. – Yaz. Rus.

3. Electronic fund of legal and normative technical documentation [Electronic resource] / Protocol on amending the Agreement on trade aspects of intellectual property rights; Ed. JSC "Codex" – Electron, Dan. – 2017. – Access mode: http://docs.cntd.ru, free. – Ver. From the screen. – Yaz. Rus.

4. Bruno Salama, Daniel Benoliel Pharmaceutical Patent Bargains: The Brazilian experience, Cardozo Journal of International and Comparative Law, Volume 18, 2010; page 654.

5. Dubovskaya E. The mechanism of compulsory licensing of medicines in the WTO: the legal nature, practice of application and lessons for the Russian Federation // Eurasian Juridical Journal. – 2015. – T. 2, No. 81. – P. 56-62.

6. Ivanov A.Yu. Compulsory licensing for innovative development: the need to balance the intellectual property regime // Law. – 2017. – No. 5. – P. 78-93.

## ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ПОДГОТОВКА МЕНЕДЖЕРОВ ПО РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

**Лебедева М.Ф., студ. 5 курса**

Руководитель: **Марченко Н.В**., доц., к. фарм. н.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail***: mflebedeva@gmail.com

Исследование организации профессиональной подготовки менеджеров по регистрации лекарственных препаратов.

***Ключевые слова:*** *лекарственные средства, подготовка кадров, менеджеры по регистрации лекарственных средств.*

Обязательная регистрация лекарственных препаратов (ЛП) на территории Российской Федерации согласно действующему законодательству, а также постоянное совершенствование регуляторных аспектов регистрации ЛП в рамках национального регулирования и в связи с развитием фармацевтического рынка ЕАЭС, формирует потребность в специалистах, реализующих работы, связанные с регистрационными процедурами в фармацевтических компаниях. На данный момент не существует образовательной программы по подготовке таких кадров. В связи с этим актуальным является изучение организации подготовки менеджеров по регистрации лекарственных препаратов, исследование компетенций и функциональных обязанностей этих специалистов, анализ информационных и образовательных потребностей в вопросе регистрационных процедур.

### Экспериментальная часть

Одна из главных функций специалиста по регистрации лекарственных препаратов на предприятии – составление регистрационного досье. Согласно Федеральному закону ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 оно включает широкий перечень документов, например: сведения о предприятии, сведения о ЛП (о лекарственной форме, дозировке, способах введения и применения, сроке годности ЛП, о заявляемых показаниях для применения, указание вида ЛП, представленного на регистрацию и т.д.), проект инструкции по медицинскому применению ЛП, проекты макетов первичной упаковки и вторичной упаковки ЛП, проект нормативной документации или нормативного документа на ЛП и т.д.). Все эти вопросы в той или иной мере рассматриваются в рамках образовательной программы 060301 «Фармация», при изучении дисциплин на таких кафедрах как: кафедра УЭФ, кафедра Клинической фармакологии, кафедры Технологии лекарственных форм и Промышленной технологии лекарственных препаратов и других. Очевидно, однако, что в рамках учебного плана будущие специалисты получают только базовые знания, впоследствии, для работы в конкретной области, их нужно дополнять.

По мнению ряда ведущих специалистов в области фармацевтического образования в настоящее время существует дисбаланс между потребностями общества и фармацевтическим образованием. Широта и всесторонность последнего сейчас является скорее минусом. Отрасль расширяется, специалистам, работающим на каждом конкретном этапе жизненного цикла лекарств (будь то создание, производство или реализация), не хватает знаний, полученных в рамках такого образования. За рубежом существуют отдельные факультеты для работников разных этапов жизненного цикла ЛП. [5] В этом легко убедиться, открыв сайт вакансий, например, Великобритании. Среди дисциплин, которые должен пройти кандидат на должность менеджера по регистрации, нет таких предметов, как фармакогнозия или заводская технология. Но будущие специалисты

должны изучить биологию, химию, медицину, фармакологию и некоторые другие предметы на стыке этих наук. [6] Таким образом, важно решить вопрос расстановки приоритетов в каждой конкретной профессии.

Учитывая, что ежегодно регистрируется большое количество новых препаратов, постоянно меняется нормативно-правовая база, принимаются новые законы, то обучениедолжно проходить регулярно и достаточно часто в рамках той области, в которой специалист работает или планирует работать. [5]

В связи с этим актуальным является изучение методологии оценки образовательных и информационных потребностей специалистов и определение таковых для специалистов в области регистрации лекарственных средств. В настоящее время составлена анкета для специалистов области регистрации ЛП, позволяющая оценить направление их образования, стаж работы, основные функциональные обязанности, направления дополнительного образования, информационные потребности, а также провести сравнительный анализ источников информации. Нами было установлено, что последние исследованияинформационных потребностей специалистов здравоохранения были проведены в 2010 и в 2014 году. [3,4] Результаты нашего исследования информационных и образовательных потребностей менеджеров по регистрации ЛП позволят внести необходимые корректировки в образовательные программы и оптимизировать работу по подготовке кадров для решения вопросов регистрации ЛП.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 N 61-ФЗ (последняя редакция) // Справочная правовая система <Консультант плюс> [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (дата обращения: 08.01.2018 г.).

2. Справочная информация: «Профессиональные стандарты» // Справочная правовая система <Консультант плюс> [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/ document/cons_doc_LAW_157436/ 76ef84b2e80637e01df4b5dcbdca044fb7f7a3e5/ (дата обращения: 02.02.2018 г.)

3. Анализ информационных потребностей специалистов здравоохранения //Электронный научный журнал <Современные проблемы науки и образования>.– 2014. – № 5 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=15149 (дата обращения: 02.02.2018 г.)

4. Информационные потребности врачей первичного звена // Электронный научный журнал <Социальные аспекты здоровья населения>.– 2010. – № 1 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://vestnik.mednet.ru/content/view/174/30/lang,ru/ (дата обращения: 02.02.2018 г.)

5. Роза Ягудина о том, соответствует ли фармацевтическое образование потребностям отрасли // Катрен Стиль – Онлайн-журнал для фармацевтов и медицинских работников [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.katrenstyle.ru/articles/journal/expert_interview/roza_yagudina14 (дата обращения: 02.02.2018 г.)

6. JobprofileRegulatoryaffairsofficer // Сайт вакансий <Prospects> [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.prospects.ac.uk/job-profiles/regulatory-affairs-officer (дата обращения: 04.02.2018 г.)

## SUMMARY

### *HOW TO PROVIDE PROFESSIONAL EDUCATION FOR MANAGERS INVOLVED IN REGISTERING DRUGS AND MEDICATION*

**Lebedeva M. Ph., 5th year student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

A study of how the professional education of managers involved in registering drugs and medication is organised.

***Key words:*** remedy, personnel training, managers involved in registering drugs and medication

## REFERENCES

1. Federal Law, No.61-FL, «On the Circulation of Medicines» (last revised on 12.04.2010) // Legal reference portal <Consultant Plus> [Electronic resource]. – Access mode: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (date of consultation: 08.01.2018).

2. Information for reference: «Professional Standards» // Legal reference portal <Consultant Plus> [Electronic resource]. – Access mode: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_157436/76ef84b2e80637e01df4b5dcbdca044fb7f7a3e5/ (date of consultation: 02.02.2018).

3. An analysis of information needs of healthcare specialists // Electronic scientific journal<Current Issues in Academia and Education>.– 2014. – № 5 [Electronic resource]. – Access mode: https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=15149 (date of consultation: 02.02.2018)

4. Information needs of first aid doctors // Electronic scientific journal <Social Aspects of Public Healthcare>.– 2010. – № 1 [Electronic resource]. – Access mode: http://vestnik.mednet.ru/content/view/174/30/lang,ru/ (date of consultation: 02.02.2018).

5. Job profile Regulatory affairs officer // Vacancy website <Prospects> [Electronic resource]. – Access mode: https://www.prospects.ac.uk/job-profiles/regulatory-affairs-officer (date of consultation: 04.02.2018).

6. Roza Yagudina on whether pharmaceutical education covers the needs of the industry // Katren Style – Online-journal for pharmacists and medical workers [Electronic resource]. – Access mode: https://www.katrenstyle.ru/articles/journal/expert_interview/roza_yagudina14 (date of consultation: 02.02.2018).

## СОЦИАЛЬНЫЕ АПТЕКИ В СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ И РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

**Лисаченко В.О., студ. 2 курса**
Руководитель: **Аббасова З.Б.**, канд. пед. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт – Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** leralisa97@mail.ru

В статье рассматриваются вопросы организации социальных аптек в Российской Федерации и Республике Молдова и их роль в оказании социальных услуг.

***Ключевые слова:*** *социальные аптеки, социально незащищённые слои населения, роль социальных аптек в системе здравоохранения.*

В последнее время цены на лекарственные препараты стремительно растут. Падение курса рубля и стагнация рынка привели в 2015 году к росту стоимости лекарств на 17-50 % по разным наименованиям. «В секторе ЖНВЛП (жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты) рост цен был не столь выражен, но это привело, как и предупреждали эксперты, к ускорению вымывания дешевых отечественных лекарств из аптечного ассортимента», – сказал глава Ассоциации производителей фармацевтической продукции и медицинских изделий Сергей Колесников [1]. В связи с этим остро стоит вопрос о доступности аптечного товара социально незащищённым слоям населения. Таким образом, возросла роль проекта «Городские социальные аптеки», который при поддержке Правительства Санкт–Петербурга стартовал 1 октября 2010 года. Социальные аптеки относятся к общественным проектам экономического плана, целью которых является предоставление услуг группе людей. Основными задачами, которые стоят перед социальными аптеками, являются предоставление фармацевтических услуг различным категориям населения, в первую очередь уязвимым, а также обеспечение качественными аптечными товарами по ценам ниже средних в розничной сети фармацевтической отрасли.

По мнению В. Корнюшина существует как минимум три варианта трактовки понятия «социальная аптека»:

1) Социальная аптека – это такая аптека, которая осуществляет отпуск лекарственных средств по льготным рецептам гражданам, имеющим право на государственную социальную помощь в виде набора социальных услуг. В большинстве своем такие аптеки относятся к муниципальным формам собственности.

2) Любая коммерческая аптека, но с ценами на 15–20% ниже средних по рынку.

3) Любая аптека, которая установила скидки для тех или иных категорий граждан (пенсионеров, инвалидов и т. д.) [2].

Социальные аптеки абсолютно необходимы тем, кто имеет право получать лекарства бесплатно (инвалиды I и II группы, больные, страдающие диабетом, СПИДом, эпилепсией и др.) или с 50% скидкой (инвалиды II и IIIгруппы др.). Но для обычных покупателей, не имеющих право на льготы, это не всегда самое выгодное место для приобретения лекарств.

Необходимость в государственных социальных аптеках в Приднестровской Молдавской Республике появилась ещё в 2011 г. В самой Молдове на тот момент работало всего 2 социальные аптеки: аптека «Caritas», основанная в 2005 г., и аптека «CasaProvidenţei» – в 2011 г. По мнению лидера Приднестровья Игоря Смирнова, социально незащищенным слоям населения необходимо получать определенный перечень медикаментов по оптовым сниженным ценам. Решить эту проблему поможет открытие сети социальных аптек [3]. Так, в Приднестровье в 2012 году были открыты первые социальные аптеки, которые функционировали на базе лечебных учреждений и поликлиник республики. Открывая аптеку в Рыбнице, министр здравоохранения Василий Гуменный сказал, что низкие цены в таких аптеках достигнуты благодаря прямым поставкам лекарственных препаратов. Открытие в Приднестровье социальных аптек позволило сделать лекарства более доступными для населения.

В 2016 году в Молдавии государственным университетом медицины и фармации имени Николае Тестемицану было проведено исследование, целью которого было выявление мнений фармацевтических работников по поводу работы социальных аптек, а также социальной деятельности коммунитарных аптек. Согласно результатам исследования 94 % респондентов считают существование таких аптек действительно необходимым. Особый интерес представляло мнение респондентов по вопросу о составе социальных услуг, предоставляемых социальными аптеками (табл. 1) [4].

**Таблица 1**

**МНЕНИЕ ФАРМАЦЕВТОВ-РЕСПОНДЕНТОВ ПО СОСТАВУ СОЦИАЛЬНЫХ УСЛУГ (ПРОГРАММ)**

| Услуга | Количество респондентов | Доля респондентов, % |
|---|---|---|
| 1. Предоставление скидок на розничные цены по отдельным фармакотерапевтическим группам социально не защищенным слоям населения | 809 | 72,4 |
| 2. Информирование посетителей аптек относительно профилактики наркомании, курения, ожирения – продвижение ЗОЖ | 542 | 48,5 |
| 3. Различные обучающие школы для потребителей лекарств | 494 | 44,2 |
| 4. Снижение цен на дорогие и очень дорогие лекарства | 521 | 46,6 |
| 5. Снижение цен на все лекарства | 475 | 42,5 |
| 6. Доставка лекарств на дом | 269 | 24,1 |
| 7. Медицинский screening | 230 | 20,6 |

Также представляло интерес мнение респондентов по поводу знаний и умений, которыми должен владеть специалист, который оказывает социальные услуги. Так 72,4 % отметили знание сущности оказываемых услуг; 70,7 % отметили знание и умение интерпретировать и применять нормативно-законодательные акты по оказанию социальных услуг аптеками; 4,1 % отметили желание специалиста помочь уязвимым гражданам, а также наличие хорошей профессиональной подготовки и др.

По результатам данного исследования были разработаны: Рекомендации по организации социальных аптек в Республике Молдова; Рекомендации по интенсификации социальных услуг через коммунитарные аптеки; Проект положения об организации и деятельности социальной аптеки [4].

**Вывод**

Социальные аптеки играют значимую роль в системе здравоохранения любой страны. В настоящее время одним из основных направлений России и Молдовы является проведение мероприятий, направленных на расширение доступа малообеспеченных слоев населения к жизненно необходимым лекарственным средствам, разработки рекомендаций по осуществлению национальных политик в сфере обеспечения населения лекарственными средствами.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Виталий Аньков. Стремительный рост цен на лекарства в России замедлится в 2016 году. //РИА Новости. – 2015. Режим доступа: https://ria.ru/ny2016_resume/20151229/1350980570.html.

2. Корнюшин В. Социальная аптека: обман, благотворительность или умный бизнес? // Фармацевтический вестник. – 2010. – №35.Режим доступа: https://pharmvestnik.ru/publs/staryj-arxiv-gazety/22109.html.

3. В Приднестровье откроют социальные аптеки? // Point.md – 2011. Режим доступа: https://point.md/ro/noutati/politica/v-pridnestrovje-otkroyut-socialjnie-apteki.

4. В. Н. Сафта, М. Д. Брумэрел, С. Б. Адаужи, В. Г. Булига, А. Бачу. Социальные аптеки и их роль в системе здравоохранения. //Socialpharmacyinhealthcare. – 2016. Режим доступа: https://www.researchgate.net/profile/Stela_Adauji/publication/317377030_Social_pharmacies_and_their_role_in_the_healthcare_system/links/595dd936aca272308516ec30/Social-pharmacies-and-their-role-in-the-healthcare-system.pdf.

**SUMMARY**

***SOCIAL PHARMACIES IN THE HEALTHCARE SYSTEM OF RUSSIA ANDTHE REPUBLIC OF MOLDOVA***

**Lisacenco V.O., 2nd year student**
**St. Petersburg State Chemical – Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The article considers questions about organization of social pharmacies in the Russian Federation and the Republic of Moldova and their role in providing social services.

***Key words*:** social pharmacies, socially unprotected categories of the population, the role of social pharmacies in the healthcare.

**REFERENCES**

1. AnikovV. Slow down the price explosion for drugs in Russia in 2016. //RIA News – 2015.Available from: https://ria.ru/ny2016_resume/ 20151229/1350980570.html.

2. Korniushin V. Socialpharmacies: deception, charity or clever business? // Farmatsevticheskiivestnik-2010;35. Available from: https://pharmvestnik.ru/publs/staryj-arxiv-gazety/22109.html.

3. Will Transnistria open social pharmacies? // Point.md – 2011.Available from: https://point.md/ro/noutati/politica/v-pridnestrovje-otkroyut-socialjnie-apteki.

4. V. Safta, M. Brumărel, S. Adauji, V. Buliga, A. Baciu.Social pharmacies and their pole in the healthcare system. //Socialpharmacyinhealthcare. – 2016.Available from: https://www.researchgate.net/ profile/ Stela_Adauji/ publication/317377030_ Social_ pharmacies_and_their_ role_in_the_ healthcare_ system/ links/595dd936aca272308516ec30/Social-pharmacies- and-their-role-in-the-healthcare-system.pdf.

## СТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА

**Логинова Е.Ю., асп. 1 года обучения**
Руководители: **Шакирова Д.Х.,** д.фарм.н., проф.; **Красильников Д.М.,** д.м.н., проф.
Казанский государственный медицинский университет
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49, Россия

***E-mail:*** Ekaterina_loginova_1994@mail.ru

В статье приведены результаты структурного анализа ассортимента для лечения механической желтухи. Сформированы макроконтур и мезоконтур рынка данных лекарственных препаратов, свидетельствующих о большом разнообразии синонимов и аналогов.

***Ключевые слова:****структурный анализ, механическая желтуха, Республика Татарстан.*

В последнее время наблюдается рост числа пациентов с заболеваниями органов гепатопанкреатобилиарной зоны, сопровождающихся нарушением проходимости желчевыводящих путей, развитием механической желтухи (МЖ), частота которой составляет от 12,0 до 45,2 %. В стационарах хирургического профиля четверть всех больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) составляют пациенты с МЖ. Несмотря на значительный арсенал современных методов исследования, сложность лечения пациентов с МЖ обусловлена тяжестью их исходного состояния [3]. В связи с многообразием этиологических факторов, консервативная терапия пациентов с МЖ требует большого количества фармакологических групп (ФКГ). Вопрос выбора лекарственных препаратов (ЛП) и их доступности является очень актуальным, в том числе по причине лечения МЖ только в стационарных условиях, а следовательно – за счет бюджетных средств.

Целью исследования явилось изучение конъюнктуры ассортимента ЛП для лечения МЖ.

**Экспериментальная часть**

Объектами исследования служили Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС) за 2014-2018 гг. и предельных отпускных цен на жизненно важные и необходимые лекарственные препараты (ЖНВЛП), прайс-листы организаций оптовой торговли лекарственными препаратами (ЛП) в Республике Татарстан (РТ), Клинические рекомендации Российского общества хирургов (РОХ).В ходе исследования использовались методы контент-анализа, графического анализа, структурного анализа ассортимента, сравнительного анализа, стратификации, математико-статистического анализа [1].

В ходе исследований, базируясь на рекомендации РОХ, были сформированы ассортименты федерального и регионального рынка ЛП для лечения МЖ[4]. Таким образом, по состоянию на 1 февраля 2018 года, согласно ГРЛС на фармацевтическом рынке РФ представлены 125 международных непатентованных наименований (МНН) ЛП, которые в свою очередь классифицированы на 14 ФКГ. По данным МНН зарегистрированы 646 торговых наименования (ТН), в частности 1449 наименований ЛП для лечения МЖ с учетом дозировок и ЛФ. Из них 201 ЛП (13,9%) является комбинированным.

В результате анализа ФКГ было выявлено, что наиболее широко на оптовом фармацевтическом рынке РФ представлены АБ группы цефалоспоринов (22,8%, 23 МНН, 147 ТН и 331 ЛП) и фторхинолонов (18,22 %, 10 МНН, 116 ТН и 264 ЛП). Далее в рейтинге по количеству ЛП представлены антисекреторные (12,28 %) и спазмолитические средства (11,25 %) соответственно.

Последние 5 лет (2014-2018 гг.) наблюдается тенденция к увеличению ассортимента. За 2014-2018 гг. зарегистрировано 5 новых МНН (дексласопразол, 1-(4-бромфенил)виолуровая кислота, цефотаксим+сульбактам, цефтазидим+авибактам и цефтриаксон+сульбактам). Также на оптовом фармацевтическом рынке за последние 5 лет появилось 66 новых ТН и 145 ЛП с учетом дозировок и ЛФ из указанных групп.

Большинство ЛП (72,67 %) для лечения МЖ, зарегистрированных на территории РФ, относятся к списку ЖНВЛП, а следовательно могут закупаться для госпитального сектора. В структуре ассортимента преобладают твердые ЛФ, в частности таблетки (35,9 %) и порошки для приготовления раствора (30,3 %) (рис. 1).

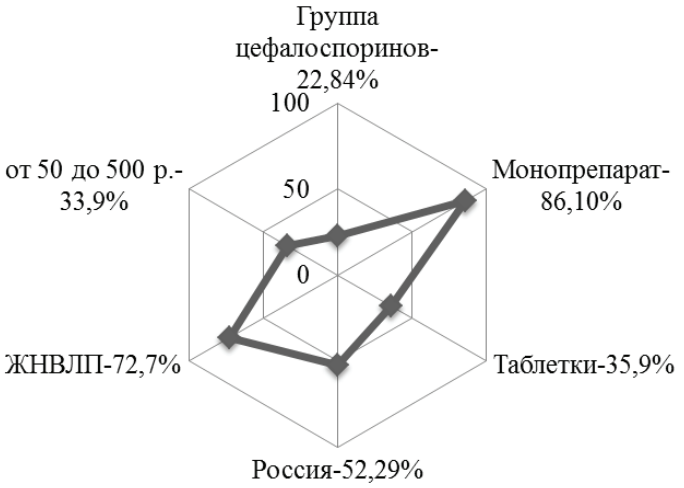



**Рис. 1.** Ассортиментный макроконтур рынка лекарственных препаратов для лечения механической желтухи в РФ

На фармацевтическом рынке РФ преобладают монопрепараты (86,10 %), в частности цефалоспорины (22,84%), что связано с широким спектром действия данных ЛП, преимущественно отечественного производства (52,29 %), с зарегистрированной предельной отпускной ценой производителя от 50 до 500 рублей (33,9 %).

В ходе исследования был сформирован мезоконтур ассортимента ЛП для лечения МЖ в Республике Татарстан (РТ) для сопоставления характера предложений препаратов на федеральном рынке с ассортиментом регионального рынка. Выявлено, что рынок РТ представлен 382 ТН с учетом дозировок и ЛФ (210 ТН, 75 МНН), из них 267 относятся к ЖНВЛП (70,42 %). Среди ФКГ преобладают фторхинолоны (17,54%), что связано с частыми послеоперационными осложнениями, требующими антибактериальную терапию. Среди ЛФ преобладают таблетки (46,34%), в основном отечественного производства (48,17%), относящиеся к ценовой доступности медиум класса (37%) (рис. 2).

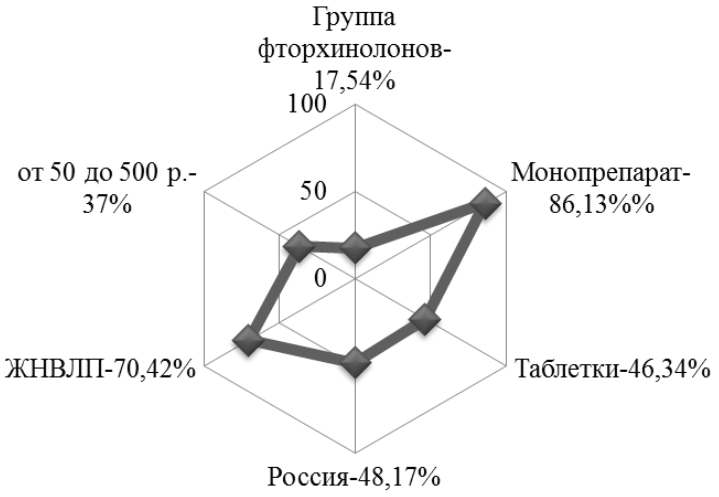



**Рис. 2.** Мезоконтур регионального рынка ЛП для лечения МЖ

Таким образом, федеральный и региональный рынки ЛП для лечения МЖ практически не отличаются по своим свойствам и показателям.

Для полной картины структурного анализа регионального ассортимента ЛП для лечения МЖ были рассчитаны коэффициенты полноты, широты и глубины, которые составили 0,60; 0,33 и 0,26 соответственно [2]. Низкие показатели свидетельствуют о качественном и количественном недостатке регионального рынка ЛП для лечения МЖ.

## Выводы

1. Полученный макро- и мезоконтур фармацевтического рынка, свидетельствует о том что показатели и свойства практически не отличаются – преобладает группа антибиотиков (РФ – 22,84 %, РТ – 17,54 %), в частности монопрепараты (РФ – 86,10 %, РТ – 86,13 %), преимущественно отечественного производства (РФ – 52,29 %, РТ – 48,17%), относящиеся к группе ЖНВЛП (РФ-72,7%, РТ-70,42%). Среди ЛФ преобладают таблетки (РФ – 35,9 %, РТ -46,34 %), с зарегистрированной предельной отпускной ценой производителя от 50 до 500 рублей (РФ – 33,9 %, РТ – 37%).

2. В ходе структурного анализа ассортимента установлено, что на региональном рынке ЛП для лечения МЖ представлено небольшое количество МНН, ТН и ТН с учетом дозировок и ЛФ относительно федерального фармацевтического рынка (РФ- 125 МНН, 646 ТН, 1449 ТН с учетом дозировок и ЛФ, РТ- 75 МНН, 210 ТН, 382 ТН с учетом дозировок ЛФ). Наблюдаются динамика незначительного роста предложений (10 %) ЛП для лечения МЖ на рынке РФ с 2014 по 2018 гг.

## ЛИТЕРАТУРА

1 Дрёмова Н.Б. Оценка позиционирования фармацевтической продукции:теоретические основы и практическое применение: монография / Н.Б. Дрёмова, Н.И. Панкова, Т.Г. Афанасьева. – Воронеж: Антарес, 2010. – 175 с.

2. Дрёмова Н.Б. Стратегические направления развития ассортиментной политики аптечной организации – методические подходы: учебно-методическое пособие / Н.Б. Дрёмова, И.Н. Совершенный. – Курск: КГМУ, 2011. – 198 с.

3. Пьянкова О.Б. Клинико-эпидемиологическая характеристика больных с синдромом механической желтухи доброкачественного генеза / О.Б. Пьянкова, Ю.Б. Бусырев, Т.И. Карпунина // Медицинский альманах. – 2009. – № 2. С. 173-176.

4. Шакирова Д.Х. Анализ ассортимента препаратов, используемых для стационарного лечения больных язвенной болезнью гастродуоденальной зоны / Д.Х. Шакирова, Д.И.Абдулганиева, В.Н.Угольцова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т.11, №5. – 53-56 с.

**SUMMARY**

***STRUCTURAL ANALYSIS OF THE ASSORTMENT OF MEDICINAL PREPARATIONS FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH MECHANICAL YELLOW IN THE CONDITIONS OF THE STATIONARY***

**Loginova E. Yu., 1st year undergraduate student**
**Kazan State Medical University;**
**49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russian Federation**

The article presents the results of the structural analysis of the assortment for the treatment of mechanical jaundice. The macro contour and meso-contour of the market of these medicinal products have been formed, which testify to the great variety of synonyms and analogues.

***Key words***: structural analysis, mechanical jaundice, Republic of Tatarstan.

**REFERENCES**

1. Dremova N.B. Evaluation of the positioning of pharmaceutical products: theoretical foundations and practical application: monograph / N.B.Dremova, N.I. Pankova, T.G. Afanasyeva. – Voronezh: Antares, 2010. – 175 p.

2. Dremova N.B. Strategic directions of development of the assortment policy of the pharmacy organization – methodical approaches: educational-methodical manual / N.B.Dremova, I.N.Sovenny. – Kursk: KSMU, 2011. – 198 p.

3. O.B. Piankova. Clinico-epidemiological characteristics of patients with the syndrome of mechanical jaundice of benign genesis / O.B. Pyankova, Yu.B. Busyrev, T.I. Karpunin // Medical almanac. – 2009. – No 2. – 173-176.

4. Shakirova D.H. Analysis of the assortment of drugs used for inpatient treatment of patients with peptic ulcer of the gastroduodenal zone / D.H. Shakirova, D.I. Abdulganieva, V.N. Ugoltsova // Medical Bulletin of Bashkortostan. – 2016. – T.11, №5. – 53-56.

## КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ОТНОСЯЩИХСЯ К ГРУППЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

**Мельникова Е.Ю., магистрант 1 года обучения**
Руководитель: **Орлов А.С.,** канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** ekaterina.melnikova@pharminnotech.com

В статье представлена классификация лекарственных препаратов, относящихся к фармакологической группе антикоагулянтов. Описан механизм действия антикоагулянтов, приведены преимущества использования антикоагулянтов «нового поколения» по сравнению с использованием традиционных антикоагулянтов.

***Ключевые слова:*** *фармацевтический рынок, антикоагулянты, варфарин, гепарин, апиксабан, дабигатрана этексилат, ривароксабан.*

Фармакологическая группа антикоагулянтов включает в себя лекарственные препараты, которые направлены на снижение тромбообразования и подавление появления нитей фибрина. Антикоагулянты воздействуют на биосинтез эндогенных фибринолитических ферментов в организме, изменяющих вязкость крови и угнетающих процессы свертываемости [1]. В соответствии с международной Анатомо-терапевтическо-химической классификацией лекарственных средств антикоагулянты относятся к подгруппе B01: Антитромботические препараты.

Чаще всего выделяют два вида антикоагулянтов прямого действия и непрямого действия. Антикоагулянты прямого действия подразделяют по способу введения в организм на парентеральные и пероральные. К парентеральным препаратам (инъекциям) относятся высокомолекулярный гепарин, низкомолекулярные гепарины и фондапаринукс. Данные препараты являются «прямыми» ингибиторами активированных факторов свертывания крови. В частности, гепарин и низкомолекулярные гепарины образуют комплекс с антитромбином III, который в последствие блокирует активированные факторы свертывания крови: IXa, Xa и IIa (тромбин) [1]. Фондапаринукс также образует комплекс с антитромбином III, но такой комплекс способен связывать только Xa фактор свертывания крови. Достоинствами парентеральных антикоагулянтов прямого действия является быстрое достижение мишени и высокая эффективность подавления тромбообразования, а к недостаткам можно отнести способ попадания препаратов в организм (внутривенно или подкожно), постоянная рутинная диагностика международного нормализованного отношения (МНО), наличие побочных эффектов, среди которых можно отметить почечную дисфункцию, кровотечения, тромбоцитопению, остеопороз.

Пероральные антикоагулянты прямого действия появились на рынке сравнительно недавно (с 2009 г.) [2]. К ним относятся дабигатрана этексилат, ривароксабан, апиксабан. Дабигатрана этексилат в результате биохимических реакций в организме человека превращается в дабигатран, который является селективным и обратимым ингибитором активированного тромбина (IIa фактора). Ривароксабан и апиксабан являются селективными ингибиторами Xa фактора свертывания крови. Данные препараты «нового поколения» имеют неоспоримые преимущества над остальными традиционными антикоагулянтами, поскольку пероральный прием значительно упрощает курс лечения больного, и все указанные препараты селективно воздействуют на одну мишень, тем самым уменьшая количество возможных побочных эффектов, а также не требуют частого контроля МНО.

Дабигатран этексилат (Прадакса®) по результатам исследований с варфарином доказал свою эффективность в профилактике ишемического инсульта при наличии коронарогенных факторов риска. Ривароксабан (Ксарелто®) по данным рандомизированного исследования показал свою эффективность в профилактике кардиоэмболического инсульта, а также при профилактике неблагоприятных сердечных событий. По данным исследования [3], апиксабан (Эликвис®) является единственным антикоагулянтом, который одновременно снижает риск развития ишемического инсульта и системной эмболии [4].

Среди антикоагулянтов непрямого действия одним из самых популярных препаратов является варфарин. Также к данной группе препаратов принадлежат кумарины (неодикумарин). Антикоагулянты непрямого действия являются антагонистами витамина К и через цепочку биохимических откликов влияют на ингибирование неактивированных факторов свертывания крови II, VII, IX, X, а также протеинов C и S. Терапия варфарином в период ее проведения предупреждает возможность рецидива венозного тромбоза на 90–95%, снижает риск инсульта при неклапанном мерцании предсердий на 68% [5]. Но, несмотря на свои преимущества варфарин обладает определенными недостатками, к которым можно отнести необходимость постоянного контроля МНО, а также он имеет узкое терапевтическое окно. Неправильный и несвоевременный прием данного препарата может привести к серьезным последствиям, в частности, к сильному кровотечению, некрозу кожи и др. Также трудности возникают и в подборе эффективной дозы для каждого пациента, так как некоторые люди резистентны к варфарину.

Препараты нового поколения имеют достаточно много преимуществ по сравнению со своими предшественниками, к которым можно отнести пониженную вероятность кровотечений; обратимое ингибирование тромбина и факторов свертывания крови; возможность безопасного приема антикоагулянтов нового поколения пациентами, невосприимчивыми к варфарину; быстрое начало и прекращение действия препаратов; низкое влияние применяемой пищи и других препаратов; короткий период полужизни (около 5-16 часов).

По данным Регистра Лекарственных Средств России (РЛС) в настоящее время на российском фармацевтическом рынке насчитывается 1154 препарата, относящихся к группе антикоагулянтов, 68 торговых названий и 26 действующих веществ. В настоящее время предпочтение отдается терапии препаратами

гепаринового ряда. Но такая терапия не подходит для долговременного курса лечения, поэтому по истечении безопасного времени приема традиционных антикоагулянтов прямого действия возникает необходимость перевода пациента на другой вид антикоагулянтов.

Важно отметить, что прямые антикоагулянты «нового поколения» представляют огромный интерес для фармацевтического рынка России. Они являются прекрасной альтернативой для традиционных антикоагулянтов, в частности варфарина. В ближайшей перспективе прямые антикоагулянты «нового поколения» могут полностью заменить традиционные. На данный момент новые оральные антикоагулянты на российском рынке представлены только иностранными фармацевтическими компаниями (BayerAG, DivisionPharmaceuticals (Ксарелто®); PfizerH.C.P. Corporation (Эликвис®); Boehringer Ingelheim International (Прадакса®), поэтому данный сегмент рынка является весьма перспективным для российских фармацевтических производителей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Свистунова, А.А. Фармакология / А.А. Свистунова, В.В. Тарасова, М.Д. Гусейнов. – М.: Лаборатория знаний, 2017.

2. Galanis,T. New oral anticoagulants / T. Galanis, L.Thomson, M.Palladino, G.J.Merli// Journal Thrombosis and Thrombolysis. – 2011. – Vol. 31. – P. 310-320.

3. Granger, C.B. Apixaban versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation C.B. Granger // New England Journal of Medicine. – 2011. – Vol. 365. – P. 981-982.

4. Федоров, А.Ю. Роль антикоагулянтов в лечении, первичной и вторичной профилактике ишемического инсульта головного мозга / А.Ю. Федоров // Ремедиум. – 2016. – № 1. – С. 24-27.

5. Задионченко, В.С. Место Варфарина в лечении и профилактике тромбоэмболий/ В.С. Задионченко, Г.Г. Шехян, А.М. Щикота, А.А. Ялымов // Русский медицинский журнал. – 2011. – № 26. – С. 1648.

6. Дьяков, И.Н. Новые оральные антикоагулянты – место на отечественном фармацевтическом рынке / И.Н. Дьяков // Ремедиум – 2014. – № 11. – С. 42-43.

## SUMMARY

### *CLASSIFICATION OF DRUGS RELATED TO THE GROUP OF ANTICOAGULANTS*

**Melnikova E.Yu., 1st year undergraduate student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., Saint Petersburg, 197376, Russian Federation**

This article presents a classification of drugs belonging to the pharmacological group of anticoagulants. The mechanism of action of anticoagulants is described, advantages of use of anticoagulants of «new generation» in comparison with use of traditional anticoagulants are resulted.

***Key words***: the pharmaceutical market, anticoagulants, warfarin, heparin, apixaban, dabigatran etexilate, rivaroxaban.

## REFERENCES

1. Svistunova, A.A. Pharmacology / A.A. Svistunova, V.V. Tarasova, M.D. Guseinov. – Moscow: Laboratory of Knowledge, 2017.

2. Galanis,T. New oral anticoagulants / T. Galanis, L.Thomson, M.Palladino, G.J.Merli// Journal Thrombosis and Thrombolysis. – 2011. – Vol. 31. – P. 310-320.

3. Granger, C.B. Apixaban versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation C.B. Granger // New England Journal of Medicine. – 2011. – Vol. 365. – P. 981-982.

4. Fedorov, A.Yu. The role of anticoagulants in the treatment, primary and secondary prevention of cerebral ischemic stroke/ A.Yu. Fedorov // Remedium. –2016. – Vol. 1. – P. 24-27.

5. Zadionchenko, V.S. Place Warfarin in the treatment and prevention of thromboembolism/V.S. Zadionchenko, G.G. Shekhyan, A.M. Shchikota, A.A. Yalymov // Russian medical journal. – 2011. – Vol. 26. – P. 1648.

6. D'yakov, I.N. New oral anticoagulants – a place on the domestic pharmaceutical market /I.N. D'yakov // Remedium. – 2014. – Vol. 11. – P. 42-43.

# РЕЖИМ РАБОТЫ АПТЕКИ КАК КРИТЕРИЙ РАСЧЕТА ЧИСЛЕННОСТИ ПЕРСОНАЛА АПТЕК

**Михайлова Н.И., асп. 3 года обучения**
Руководитель: **Хуткина Г.А.**, канд. фарм. наук, доц.
Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет
210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Республика Беларусь

***E-mail***: n_mihaylova91@mail.ru

В статье представлены результаты расчета минимальной численности фармацевтических работников, достаточной для обеспечения непрерывного обслуживания посетителей аптеки на одном рабочем месте провизора-рецептара (фармацевта-рецептара) в аптеке исходя из ее режима работы.

***Ключевые слова****: режим работы, рабочее время, численность персонала, штатная единица.*

Расчет оптимальной численности персонала аптек, позволяющей обеспечить непрерывную, эффективную работу и экономное расходование фонда заработной платы, является актуальной задачей. По результатам проведенного ранее экспертного опроса с целью выбора критериев для расчета штатной численности персонала аптек [1] наибольший балл был присвоен экспертами такому критерию, как режим работы аптеки.

Режим работы, установленный нанимателем, определяет режим рабочего времени работников [2, ст. 123]. Режим рабочего времени – порядок распределения норм ежедневной и еженедельной продолжительности рабочего времени, времени отдыха на протяжении отчетного периода. Для работников аптек установлена полная норма продолжительности рабочего времени, которая не может превышать 40 часов в неделю [2, ст. 112].

Так как процесс лекарственного обеспечения населения должен носить непрерывный характер, режим работы аптеки имеет ряд особенностей: во многих случаях он превышает 8-часовой рабочий день, вследствие чего в аптеке организован сменный график работы; аптека работает в выходные и праздничные дни; время, необходимое для отдыха и приема пищи, предоставляется в течение рабочего дня и включается в рабочее время; некоторые аптеки для лекарственного обеспечения населения в ночное время имеют круглосуточный режим работы.

Также следует учитывать требования законодательства к продолжительности минимального ежедневного отдыха (не менее двойной продолжительности времени работы в предшествующей смене) [2, ст. 125] и еженедельного непрерывного отдыха (не менее 42 ч) [2, с. 138].

В связи с вышеизложенным в аптеке рационально использовать суммированный учет рабочего времени (за месяц, квартал, год) [ст. 126, 2]. Для расчета ежемесячной нагрузки одного сотрудника удобно использовать расчетную норму рабочего времени, которую ежегодно устанавливает Министерство труда и социальной защиты населения Республики Беларусь с учетом количества выходных и праздничных дней в году [3].

## Экспериментальная часть

Зная режим работы аптеки и расчетную норму рабочего времени, можно рассчитать минимальную численность фармацевтических работников, достаточную для обеспечения непрерывного обслуживания посетителей аптеки на одном рабочем месте провизора-рецептара (фармацевта-рецептара) в аптеке по формуле:

$$Ч_{мин} = \frac{t_{апт/нед} \times n_{нед}}{РНРВ - (\frac{РНРВ \times длит_{отп}}{365})},$$

где $Ч_{мин.}$ – минимальная численность штатных единиц фармацевтических работников, необходимая для обслуживания посетителей аптеки за одним рабочим местом провизора-рецептара (фармацевта-рецептара);

$t_{апт/нед}$ – продолжительность работы аптеки в неделю (в часах);

$n_{недель}$ – количество недель в году.

РНРВ – расчетная норма рабочего времени на необходимый период;

$длит_{отп.}$ – продолжительностьтрудового отпуска (в днях);

365 – число дней в году.

Для примера рассчитаем минимальную численность фармацевтических работников, достаточную для обеспечения непрерывного обслуживания посетителей аптеки на одном рабочем месте провизора-рецептара (фармацевта-рецептара) в аптеке, режим работы которой с понедельника по пятницу – с 8.00 до 20.00 (12 ч.), в субботу, воскресенье и праздничные дни – с 9.00 до 17.00 (8 ч.). На 2018 г. расчетная норма рабочего времени составила 2016 ч [3]. Минимальная продолжительность трудового отпуска – 24 дня [2].

Подставив необходимые значения в формулу, получаем:

$$Ч_{мин} = \frac{((12 \times 5) + (8 \times 2)) \times (365 \div 7)}{2016 - (\frac{2016 \times 24}{365})} = 2{,}10$$

Кроме целых штатных единиц в штатное расписание вводятся 0,25, 0,5, 0,75 должности, расчет производится с использованием следующих правил округления[4]:

<0,13 – округляется в меньшую сторону до целого числа

0,13 – 0,37 – 0,25 штатных единиц

0,38 – 0,62 – 0,5 штатных единиц

0,63 – 0,87 – 0,75 штатных единиц

>0,87 – округляется в большую сторону до целого числа.

Соответственно, минимальное число штатных единиц фармацевтических работников, необходимое для обслуживания посетителей аптеки за одним рабочим местом провизора-рецептара (фармацевта-рецептара), будет равно 2.

Так как в аптеке предусмотрена должность заведующего аптекой [4], должна быть выделена дополнительно:

а. 1 штатная единица – для заведующего, освобожденного от участия в процессе реализации лекарственных средств (далее – ЛС), медицинских изделий (далее – МИ), товаров аптечного ассортимента (далее – ТАА).

б. 0,5 штатной единицы – для заведующего, участвующего в процессе реализации ЛС, МИ, ТАА.

Таким образом, штатное расписание для аптеки с рассматриваемым в примере режимом работы должно включать 2,5 штатные единицы для аптек, в которых заведующий аптекой осуществляет реализацию ЛС, ИМН, ТАА наравне с другими провизорами-рецептарами (фармацевтами-рецептарами), или 3 штатные единицы для аптек, в которых заведующий аптекой освобожден от реализации ЛС, МИ, ТАА населению.

Подставив в формулу различные варианты режима работы аптеки, с учетом правил округления штатных единиц, получили шкалу для расчета минимального числа штатных единиц фармацевтических работников, необходимого для обслуживания посетителей аптеки за одним рабочим местом провизора-рецептара (фармацевта-рецептара) (таблица 1).

**Таблица 1**

**МИНИМАЛЬНОЕ ЧИСЛО ШТАТНЫХ ЕДИНИЦ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ, НЕОБХОДИМОЕ ДЛЯ ОБСЛУЖИВАНИЯ ПОСЕТИТЕЛЕЙ АПТЕКИ ЗА ОДНИМ РАБОЧИМ МЕСТОМ ПРОВИЗОРА-РЕЦЕПТАРА (ФАРМАЦЕВТА-РЕЦЕПТАРА)**

| Режим работы аптеки (часов в неделю) | Число штатных единиц | Количество часов работы аптеки в неделю (в часах) | Число штатных единиц |
|---|---|---|---|
| до 42 | 1 | 77 – 85 | 2,25 |
| 42 – 49 | 1,25 | 86 – 94 | 2,5 |
| 50 – 57 | 1,5 | 95 – 103 | 2,75 |
| 58 – 67 | 1,75 | 104 – 113 | 3 |
| 68 – 76 | 2 | круглосуточно | 4,5 |

**Выводы**

Предложенная методика позволяет определить минимальное число штатных единиц фармацевтических работников, необходимое для обслуживания посетителей аптеки за одним рабочим местом провизора-рецептара (фармацевта-рецептара) с определенным режимом работы аптеки. В зависимости от того, осуществляет ли заведующий аптекой реализацией ЛС, МИ, ТАА, к рассчитанным значениям добавляется 0,5 – 1 штатная единицы. В зависимости от интенсивности труда, экономических показателей деятельности аптеки следует анализировать, достаточно ли в аптеке минимального штата, или же необходимо введение дополнительных должностей и рабочих мест.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Михайлова, Н.И. Экспертная оценка критериев для расчета численности персонала аптек / Н. И. Михайлова // Аспирантские чтения – 2017 : Материалы научно-практ. конф. с международным участием «Научные достижения молодых ученых XXI века в рамках приоритетных направлений стратегии научно-технологического развития страны» / [Ред. кол.: Г.П. Котельников, Ю.В. Щукин, И.Л. Давыдкин и др.]. – Самара : ООО «Офорт», 2017. – С. 175-176.

2. Трудовой кодекс Республики Беларусь: Закон Республики Беларусь, 26 июля 1999 г., № 296-З, в ред. Закона Республики Беларусь, 15.07.2015, № 305-З.

3. Об установлении расчетной нормы рабочего времени на 2018 год: пост. Мин. труда и соц. защиты населения, 16 ноября 2017 г., № 73.

4. О штатных нормативах фармацевтического и вспомогательного персонала, типовых штатах административно-управленческого и обслуживающего персонала хозрасчетных аптек: Приказ Мин. здравоохранения Респ. Беларусь, 30 ноября 1995 г., № 565-А.

**SUMMARY**

***PHARMACY OPERATING MODE AS A CRITERION FOR THE CALCULATION OF THE PERSONNEL NUMBER***

**Mikhailava N.I., 3 years training post-graduate student**
**Vitebsk State Medical University**
**27, Frunze St., Vitebsk 210023**

The article presents the results of calculating the minimum number of pharmaceutical workers sufficient to provide continuous service to pharmacy visitors at one pharmacist workplace at the pharmacy based on its mode of operation.

***Key words:*** operating mode, work time, number of employees, staff unit.

**REFERENCES**

1. Mikhailova, N.I. Expert evaluation of the criteria for calculating the number of pharmacy staff / NI Mikhailova // Postgraduate readings – 2017: Materials scientifically-prakt. Conf. with international participation "Scientific achievements of young scientists of the XXI century in the framework of priority directions of the strategy of scientific and technological development of the country" / [Ed. count: G.P. Kotelnikov, Yu.V. Shchukin, I.L. Davydkin et al.]. – Samara: OOO "Etching", 2017. – P. 175-176.

2. The Labor Code of the Republic of Belarus: Law of the Republic of Belarus, July 26, 1999, No. 296-З, in red. Law of the Republic of Belarus, July 15, 2015, No. 305-З.

3. On the establishment of the calculated rate of working time for 2018: post. Min. labor and social. protection of the population, November 16, 2017, No. 73.

4. On the staff standards of pharmaceutical and support staff, the typical staff of administrative and management and attendants of self-supporting pharmacies: Order Min. Health Resp. Belarus, November 30, 1995, No. 565-A.

# РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ И ДИСТРИБЬЮТОРОВ ЧЕРЕЗ МЕХАНИЗМЫ САМОРЕГУЛИРОВАНИЯ

**Мишина Д.А., магистрант 2 года обучения**
Руководитель: **Трофимова Е.О.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail***: darya.mishina@pharminnotech.com

Рассмотрены проблемы взаимоотношений производителей и дистрибьюторов лекарственных препаратов и возможные пути их разрешения через механизмы саморегулирования.

***Ключевые слова:*** *фармацевтический рынок, государственное регулирование, саморегулирование, саморегулируемые организации, Кодекс AIPM, ФАС.*

Российский фармацевтический рынок развивается гораздо быстрее, чем государство как регулятор успевает реагировать на происходящие изменения. С учетом достаточного уровня зрелости российского фармацевтического рынка отставание государственного регулирования может быть компенсировано за счет развития саморегулирования и становления отраслевых общественных организаций. Как правило, эти организации действуют на основе более гибких норм, теснее взаимодействуют с участниками рынка, быстрее приспосабливаются к меняющейся ситуации.

Однако для положительного влияния на развитие фармацевтического рынка саморегулируемые организации (СРО) должны пользоваться общественным доверием, отвечая следующим требованиям:

• не должны ограничивать конкуренцию на рынке;

• взаимоотношения органов государственного регулирования и руководства СРО должны быть открытыми;

• СРО должна четко контролировать выполнение ее членами требований организации, эффективно разрешать противоречия между интересами членов и общественными интересами [1].

Саморегулирование (или этическое регулирование) подразумевает самостоятельную и инициативную деятельность представителей делового сообщества по разработкеи установлению стандартов и правил деятельности, осуществлению контроля их соблюдения, применению санкций к нарушителям, сотрудничеству с органами законодательной и исполнительной власти [2]. В фармацевтике саморегулирование распространяется, прежде всего, на маркетинговую деятельность компаний. На российском рынке на сегодняшний день можно привести только один пример, когда отраслевыми фармацевтическими организациями принят свод норм и правил маркетинговой деятельности. Это Кодекс надлежащей практики Ассоциации международных фармацевтических производителей (AIPM).

Кодекс AIPM был разработан для утверждения высоких этических норм ведения бизнеса. Компании – члены AIPM принимают и обязуются следовать интересам потребителей и общества в целом, соблюдать правила добросовестной конкуренции, не причинять урон имиджу и положению, экономическим интересам конкурентов в результате ненадлежащей рекламы или иных недобросовестных методов продвижения фармацевтических продуктов.

Кодекс AIPM, впервые принятый в 1998 году и основанный на кодексах Международной федерации ассоциаций фармацевтических производителей (IFPMA) и Европейской федерации ассоциаций фармацевтических производителей (EFPIA), выдержал несколько редакций. В 2009, 2012, 2013 и 2016 годах потребность во внесении изменений и дополнений в Кодекс была вызвана накопленным опытом по рассмотрению этических споров, изменением законодательства России, в частности, Гражданского Кодекса РФ, законов «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», «Об обращении лекарственных средств», а также вследствие общих тенденций этического регулирования в Европе и в мире.

Кодекс распространяется на:

• рекламу фармацевтических продуктов, адресованную населению;

• рекламу фармацевтических продуктов, адресованную специалистам здравоохранения;

• деятельность представителей фармацевтических компаний;

• взаимодействие со специалистами здравоохранения и пациентскими организациями;

• пострегистрационные клинические исследования,

• маркетинговые исследования;

• осуществление пожертвований и предоставление грантов; поддержку непрерывного медицинского образования.[3]

В приложении 1 данного Кодекса четко описанапроцедура рассмотрения заявлений и споров о нарушении правил надлежащей практики AIPM. При обнаружении случаев нарушений Кодексакомпания, интересы которой были затронуты, имеет право незамедлительно прибегнуть к процедуре рассмотрения жалоб и споров, касающихся нарушений, установленных Кодексом.

Если нарушение Кодекса признано, то могут быть применены санкции:

• обязать сотрудников компании–нарушителя пройти онлайн–тренинг по Кодексу;

• информировать о нарушении штаб–квартиру компании–нарушителя.

В случае серьезного нарушения:

• обнародовать нарушение, включая наименование компании–нарушителя;

• взыскать штраф;

• исключить компанию–нарушителя из членов AIPM [3].

Несмотря на существование механизмов, призванных обеспечить соблюдение этических норм, по мнению чиновников ФАС, члены AIPM не раз его нарушали, прежде всего в части недобросовестного взаимодействия с врачебным сообществом. Кроме того, проблему составляет также то, что Кодекс AIPM не регулирует отношения фармацевтических производителей и дистрибьюторов.

Такое урегулирование необходимо, так как участились нарушения Федерального закона от 26.07.2006 N 135-ФЗ «О защите конкуренции» [4]. Речь идет о необоснованном отказе от заключения договоров и дискриминации дистрибьюторов. За последние несколько лет ФАС признала нарушения такого рода в действиях компаний Baxter, NovoNordisk, Teva.

Какие пути решения этой проблемы могут быть использованы?

Первый способ: добавить в Кодекс AIPM главу, в которой будут прописаны правила урегулирования отношений производителей и дистрибьюторов. Дополнениедолжнозапретить необоснованный отказ от поставок, эксклюзивных соглашений производителей с дистрибьюторами, установление завышенных цен и др.

Второй способ: ФАС предложила ввести Кодекс добросовестных практик в фармацевтической отрасли. Документ разработала Ассоциация европейского бизнеса (АЕБ) – основное представительство иностранных инвесторов в РФ. Главной задачей данного кодекса является саморегулирование фармацевтического бизнеса на территории РФ, а также создание справедливых, открытых и добросовестных правил конкурентного взаимодействия в фармацевтической отрасли. Кодекс содержит ряд прогрессивных тезисов,разъясняющих и конкретизирующих требования антимонопольного законодательства, и в целом направлен на снижение рисков нарушения антимонопольного законодательства. Кодекс представляет собой свод правил допустимого поведения для субъектов фармацевтического рынка. Онвключает в себя положения о договорных взаимоотношениях производителей лекарственных препаратов с покупателями, порядке взаимодействия с дистрибьютерами, коммерческих условиях и условиях поставок государственным заказчикам, а также о рассмотрении споров между участниками и др. Кодекс устанавливает требование наличия четких, прозрачных, объективно обоснованных, измеримых и недискриминационных критериев отбора дистрибьюторов.

AIPM не была приглашена участвовать в разработке кодекса добросовестных практик, но представители ассоциации считают, что любые инициативы в области этичного поведения требуют охвата не отдельных сегментов рынка, а всех его участников. Имеется ввиду, что придерживаться принципов и правил Кодексов должны не только международные компании, но и отечественные.

Хотя Кодексдобросовестных практик не является обязательным для применения, вполне вероятно, что фармацевтические компании будут вынуждены пересмотреть своистандартные дистрибьюторские договоры, чтобы предотвратить риск нарушенияантимонопольного законодательства в дальнейшей работе. Очевидно, что кодекс поможет решить возникающие проблемы взаимодействия фармацевтических производителей и дистрибьюторов.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Федеральный закон от 01.12.2007 N 315-ФЗ (ред. от 03 июня 2016 г.) «О саморегулируемых организациях». [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_72967.

2. Трофимова, Е.О. Система лекарственного обеспечения и фармацевтический рынок. Основы регулирования сфера обращения лекарственных средств: учебно–методическое пособие для ординаторов, обучающихся по специальности «Управление и экономика фармации» / Е.О. Трофимова – СПб.: Изд-во СПХФА, 2016. – 187 с.

3. Кодекс надлежащей практики AIPM (2016 год). [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.aipm.org/ netcat_files/ 468/369/h_ 7cdef958c671e7280e21220757093025.

4. Федеральный закон от 26.07.2006 N 135-ФЗ «О защите конкуренции», [Электронный ресурс]. Режим доступа: http:// www.consultant.ru/ document/cons_doc_LAW_61763.

**SUMMARY**

***SOLUTION TO THE PROBLEMS OF COOPERATION BETWEEN PRODUCERS AND DISTRIBUTORS THROUGH THE MECHANISMS OF SELF–REGULATION***

**Mishina D.A., 2nd year master student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The relations between manufacturers and distributors of medicines and possible ways of their solving through self-regulation mechanisms are considered.

***Key words*:** pharmaceutical market, government regulation, self–regulation, self–regulatory organizations, AIPM Code, Federal Antimonopole Service.

**REFERENCES**

1. Federal Law of 01.12.2007 N 315–FZ (as amended on June 3, 2016) «On Self–Regulating Organizations». [Electronic resource]. Access:http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_72967.

2. Trofimova E.O. The drug supply system and the pharmaceutical market. Fundamentals of regulation of the sphere of circulation of medicines: educational – methodical manual for residents, trained in the specialty “Management and Economics of Pharmacy” / E.O. Trofimova – St. Petersburg: Publishing House of the SPFA, 2016. – 187 p.

3. AIPM Code of Good Practice (2016). [Electronic resource]. Access: http://www.aipm.org/netcat_files/468/369/h_7cdef958c671e7280e21220757093025.

4. Federal Law of 26.07.2006 N 135 – FZ “On Protection of Competition”. [Electronic resource]. Access: http://www.consultant.ru/ document/cons_doc_LAW_61763.

## РЫНОЧНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ РАЗВИТИЯ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО КЛАСТЕРА

**Монгуш А.П., магистрант 2 года обучения**
Руководитель: **Слепнев Д.М.,** канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** ayyrana.mongush.94@mail.ru

Рассмотрены рыночные показатели развития Санкт-Петербургского фармацевтического кластера: объем выпуска и реализации фармацевтической продукции, импортозамещение.

***Ключевые слова**: фармацевтическая промышленность, фармацевтический кластер, импортозамещение.*

По данным Росстата, в совокупном объеме выпуска фармацевтической продукции в Российской Федерации доля Санкт-Петербурга составляет 7 %. Производство основной фармацевтической продукции в Северо-Западном Федеральном округе за 2010-2016 гг. увеличилось в 2,8 раза, фармацевтических препаратов – в 3,2 раза [1].

Объем реализации продуктов деятельности резидентов Санкт-Петербургского фармацевтического кластера возрастает с каждым годом, как в стоимостном (рисунок 1), так и в натуральном выражениях (рисунок 2).

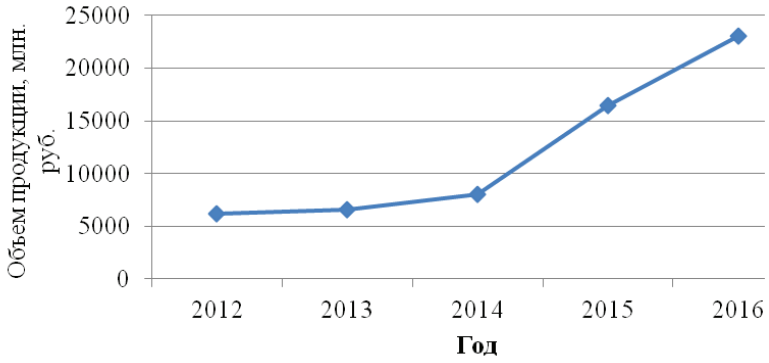



**Рис. 1.** Динамика объемов реализации фармацевтической продукции резидентами Санкт-Петербургского фармацевтического кластера в 2012-2016 гг. (млн. руб.)

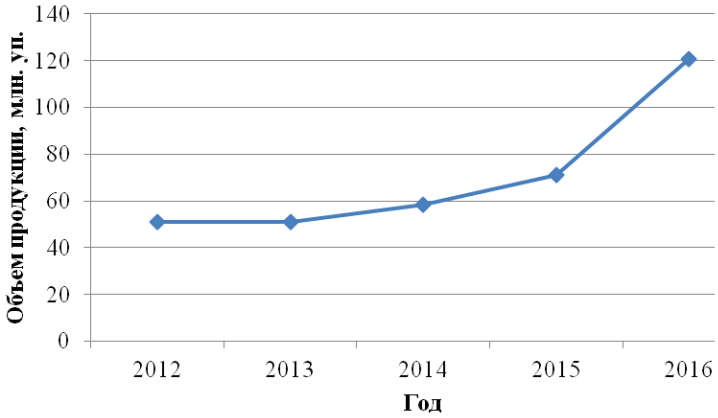



**Рис. 2.** Динамика объемов производимой фармацевтической продукции резидентами Санкт-Петербургского фармацевтического кластера в 2012-2016 гг. (млн. уп.)

В целом объем фармацевтических препаратов Санкт-Петербургского фармацевтического кластера за 4 года вырос примерно в 4 раза в стоимостном выражении, в натуральном – более чем в 2 раза.

Одной из главных задач для отечественных производителей, согласно Стратегии развития фармацевтической промышленности до 2020 года, является импортозамещение препаратов [2]. На таблице 1 представлены данные компаний Санкт-Петербургского кластера, которые преуспели в области замены импортных препаратов. У этих компаний наблюдается рост продаж собственных препаратов одной МНН с импортными, которые, в свою очередь, претерпевают падение доли продаж на российском рынке.

**Таблица 1**

**ДАННЫЕ КОМПАНИЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО КЛАСТЕРА, ПРЕУСПЕВШИХ В ИМПОРТОЗАМЕЩЕНИИ**

| Компания | Количество выпускаемых препаратов в 2016 г, шт | Количество препаратов, продажи которых увеличились в 2016 г. |
|---|---|---|
| ЗАО «Биокад» | 23 | 11 |
| ЗАО «Вертекс» | 91 | 46 |
| ЗАО «Северная звезда» | 64 | 22 |
| АО «Фармпроект» | 19 | 10 |
| Solopharm (ООО «Гротекс») | 27 | 21 |

Количество импортозамещающих препаратов, в общем случае, примерно равно половине из всего количества выпускаемых фармацевтических продуктов компаний (рисунок 3).

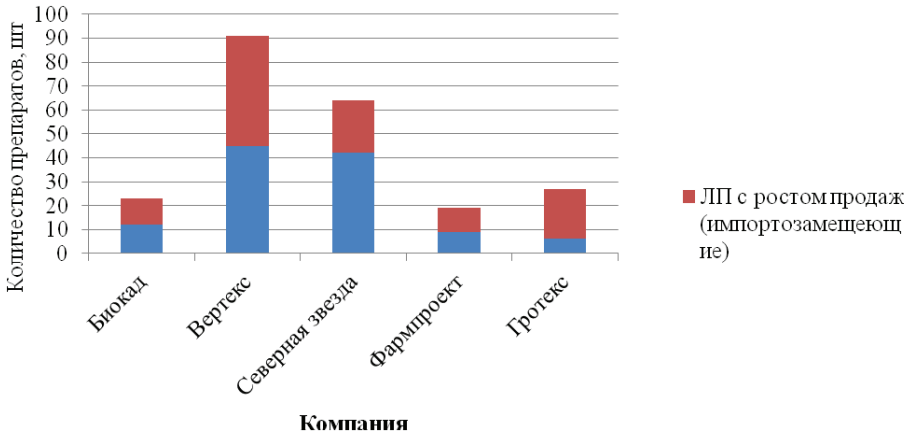



**Рис. 3.** Соотношение импортозамещающих препаратов и препаратов не участвующих в импортозамещении в общем объеме выпускаемой продукции резидентами Санкт-Петербургского фармацевтического кластера

Большая доля импортозамещающих препаратов относится к государственному сектору рынка. Тенденцию увеличения их доли, прежде всего, следует объяснять вступившим в 2015 г. постановлением Правительства РФ № 1289 от 30.11. 2015 г. «Об ограничениях и условиях допуска происходящих из иностранных государств лекарственных препаратов, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, для целей осуществления закупок для обеспечения государственных и муниципальных нужд», то есть так называемым правилом «Третий лишний». Отсутствие на торгах иностранных компаний и дало преимущество отечественным компаниям, в частности резидентам Санкт-Петербургского фармацевтического кластера.

## Вывод

Компании Санкт-Петербургского фармацевтического кластера развиваются достаточно динамично, о чем свидетельствует, в частности, рост объема производимой продукции компаний, в том числе производство инновационных препаратов, замещение импортных препаратов с российского рынка, активное взаимодействие с зарубежными компаниями по привлечению инвестиций.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бежин Е. Фармацевтическая отрасль Северо-Запада: основные показатели и тенденции развития. Спб.: Высшая школа экономики, 2017. – С. 12.

2. Приказ Минпромторга РФ от 23.10.2009 N 965 «Об утверждении Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года». [Электронный ресурс]. Режим доступа:: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_94066/ (дата обращения: 21.12.2017)

## SUMMARY

### *MARKET INDICATORS OF DEVELOPMENT OF SAINT-PETERSBURG PHARMACEUTICAL CLUSTER*

**Mongush A.P., 2nd undergraduate**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof.Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

This article discusses the market indicators of development of the St. Petersburg pharmaceutical cluster: volume of production and sale of pharmaceutical products, import substitution.

***Key words*:** pharmaceutical industry, pharmaceutical cluster, import substitution.

**REFERENCES**

1. Bezhin E. Pharmaceutical branch of the North-West: basic indicators and development trends. St. Petersburg: Higher School of Economics, 2017. – P. 12.

2. The order of the Ministry of Industry and Trade of the Russian Federation of 23.10.2009 N 965 «On the approval of the Strategy for the development of the pharmaceutical industry of the Russian Federation for the period until 2020». [Electronic resource]. Access mode: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_94066/ (date of circulation: 21.12.2017).

## ВКЛАД ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО КЛАСТЕРА В СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ КАЛУЖСКОЙ ОБЛАСТИ

**Назарова О.В., магистрант 1-го года обучения**
Руководитель: **Трофимова Е.О.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** jkz.yfp@mail.ru

В работе рассмотрены результаты экономического развития Калужской области, создания привлекательных условий для инвесторов, а также результаты деятельности калужского фармацевтического кластера.

***Ключевые слова:*** *фармацевтический кластер, Калужская область, инвестиционная и промышленная политика, индустриальные парки, ОЭЗ, технопарк «Обнинск».*

В настоящий момент Калужская область является одним из наиболее активно развивающихся субъектов РФ. Более десяти лет назад Калужская область представляла собой дотационный регион, ана сегодняшний день, благодаря проводимой промышленной и инвестиционной политике, активному развитию промышленных кластеров, она является регионом-донором.

Согласно данным Росстата, в январе-сентябре 2017 года Калужская область занимала1-е место в Центральном Федеральном округе (ЦФО) и 8-е вРФ по объему производства продукции обрабатывающих производств на душу населения,2-е место в ЦФО и 10-е в РФ по индексу промышленного производства,3-е место в ЦФО и 28-е в РФ по величине среднемесячной заработной платы. Индекс промышленного производства к аналогичному периоду 2016 года составил 113,6 %.

Среди преимуществ Калужской области можно выделить емкий потребительский и индустриальный рынок ЦФО, включая Москву и Московскую область. Калужская область имеет выгодное географическое положение и значительный логистический потенциал: через территорию региона проходят две крупнейшие автомагистрали федерального значения.

В основе экономического роста Калужской области лежит эффективная инвестиционная политика, хорошо спланированная программа поддержки промышленного производства. В 2013 году Калужская область победила в номинации «Лучший инвестиционно привлекательный регион», которую присудил Совет российской экономики в Германии на Экономическом конгрессе по российско-германскому партнерству для модернизации [1]. По результатам Национального рейтинга инвестиционного климата в субъектах РФ в 2015 году регион занял 2-е место, в 2016 – 3-е место, в 2017 – 5-е место [2].

Система стратегических приоритетов области включает создание инновационной инфраструктуры, пространственное развитие, развитие промышленных кластеров (всего 10).

Регион предлагает инвесторам размещение производств в 12 индустриальных парках и на двух площадках Особой экономической зоны (ОЭЗ) в Людиново и Боровске.

Правительством Калужской области разработана система финансовых мер поддержки инвесторов в виде налоговых льгот, предусматривающих освобождение инвесторов от уплаты налога на имущество организаций (закон Калужской области от 10.11.2003 года № 263-ОЗ) и понижение налоговой ставки налога на прибыль организаций (закон Калужской области от 29.12.2009 № 621-ОЗ) [3]. На резидентов ОЭЗ

распространяются также федеральные налоговые льготы в отношении освобождения от уплаты налога на имущество, земельного аналога, 3 %-я ставка налога на прибыль организаций, условия свободной таможенной зоны (таможенная процедура, при которой товары размещаются и используются в пределах территории ОЭЗ без уплаты таможенных пошлин и налогов).

Одним из приоритетных направлений развития экономики Калужской области является кластер «Фармацевтика, биотехнологии и биомедицина». Основная специализация кластера: разработка и промышленное производство фармацевтических субстанций и готовых лекарственных средств, изделий медицинского назначения, проведение доклинических и клинических исследований, ядерная медицина и биотехнологии. Программа развития кластера «Фармацевтика, биотехнологии и биомедицина» на территории Калужской области вошла в число победителей конкурса пилотных программ развития инновационных территориальных кластеров в 2012 году.

Основными площадками для развития кластера являются индустриальные парки «Грабцево» и «Ворсино», площадки ОЭЗ «Калуга», технопарк «Обнинск». Обнинск представляет собой многопрофильный центр. Официальный статус «**наукограда»** был присвоен городу в 2000 году. Среди отличительных особенностей Обнинска можно отметить развитую образовательную среду, высокий научно-технический потенциал, наличие в городе высококвалифицированной рабочей силы.

К концу 2017 года Калужский фармацевтический кластер объединял 63 организации [4], среди которых присутствуют все звенья современного инновационного кластера, включая научно-исследовательские институты, высшие учебные заведения, производственные предприятия, проектные организации. В период с 2012 по 2016 год открыто 4 завода полного цикла, соответствующих стандартам GMP с общим объемом инвестиций 51,72 млрд руб.: ЗАО «Берлин-Фарма» (Калуга), ООО «Ново Нордиск» (Калуга), ООО «Ниармедик плюс» (Обнинск), ООО «Астра Зенека Индастрис» (Ворсино).В Обнинскетакже расположены ключевые предприятия фармкластера: ООО «Хемофарм» группа компаний «Штада Си. Ай. Эс.», ООО «Ниармедик плюс», ООО «Мир-фарм», ЗАО «Обнинская Химико-Фармацевтическая Компания», ООО «Бион», Группа компаний «Медбиофарм» и другие.

В мае 2017 г. «НоваМедика» (портфельная компания Роснано) начала строительство завода по производству стерильных инъекционных препаратов на территории индустриального парка «Ворсино» в Калужской области [3]. Ключевым партнером и соинвестором в этом проекте выступает компания Pfizer, которая собирается локализовать производство 30 своих препаратов.

Развитие кластера осуществляется в соответствии со «Стратегией социально-экономического развития Калужской области до 2030 года», «Стратегией развития инновационного территориального кластера «Фармацевтика, биотехнологии и биомедицина» до 2020 года», утвержденной Правительством Калужской области 19.09.2016 года. Стратегической целью развития является вхождение региона в тройку лидеров по производству инновационных фармацевтических препаратов в России с достижением общей доли на российском фармацевтическом рынке к 2020 году не менее 10 %.

На конец 2016 года подведены следующие итоги работы предприятий фармацевтического кластера Калужской области:

- объем инвестиционных затрат составил 3 250 000 руб.;
- продукция собственного производства увеличилась до 35,3 млн руб.;
- количество наименований ГЛСвыросло до 139;
- численность сотрудников– 10500 человек;
- объем производства продукции составляет 7,5 % от регионального валового продукта (ВРП).

Согласно предварительным данным правительства области, в 2017 г. объем производства фармацевтической и медицинской промышленности вырос по сравнению с 2016 г. на 80 % (в абсолютном стоимостном выражении).

**Вывод**

Проводимая в Калужской области эффективная инвестиционная политика, создание системы индустриальных парков, площадок ОЭЗ «Калуга» и технопарка «Обнинск» создают благоприятные условия для формирования промышленных и инновационных кластеров. Одним из приоритетных направлений экономического развития области является кластер фармацевтики, биотехнологии и биомедицины, ко-

торый привлекает российских и иностранных инвесторов. Уже сейчас фармацевтическая и медицинская промышленность вносит ощутимый вклад в ВРП региона. Дальнейшее развитие резидентов кластера и новые инвесторы обеспечат опережающие темпы роста кластера по отношению ко всей промышленности области в долгосрочной перспективе.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Морозова В.Е., Федулова Я.И. Развитие промышленности Калужской области как фактор конкурентоспособности региона. Теория и практика сервиса: экономика, социальная сфера, технологии, 2013; 4(18): 143-149.

2. Агентство стратегических инициатив. Официальный сайт. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://asi.ru/ (дата обращения 20.12.2017).

3. Факторы успешного ведения бизнеса в регионе.Вестник:издание Министерства экономического развития Калужской области,2017; 4 (июль): 12-21.

4. Калужский фармацевтический кластер. Официальныйсайт. [Электронныйресурс]. Режим доступа: http://www.pharmclusterkaluga.ru/ (датаобращения 29.01.18).

**SUMMARY**

***CONTRIBUTION OF THE PHARMACEUTICAL CLUSTER TO THE SOCIO-ECONOMIC DEVELOPMENT OF KALUGA'S REGION***

**Nazarova O.V., 1st year master program student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The paper gives a description of results of the Kaluga's regioneconomic development, creation of attractive conditions for investors, and the results of activities within the framework of the Kaluga's pharmaceutical cluster.

***Key words*:** pharmaceutical cluster, Kaluga region, investment and industrial policy, industrial parks, special economic zone, technopark «Obninsk».

**REFERENCES**

1. Morozova V.E., Fedulova Ya.I. Development of industry in the Kaluga region as a factor in the region's competitiveness. Theory and practice of service: economics, social sphere, technology, 2013; 4 (18): 143-149.

2. Agency for Strategic Initiatives. Official site.[Electronic resource]. Access: http://asi.ru/ (20.12.2017).

3. Factors of successful business in the region. Bulletin: publication of the Ministry of Economic Development of the Kaluga Region, 2017; 4 (July): 12-21.

4. Kaluga pharmaceutical cluster. Official site.[Electronic resource]. Access: https://www.pharmslusterkaluga.ru (29.01.18).

## ВОЗМОЖНОСТИ ВИДЕОАНАЛИТИКИ ДЛЯ РОЗНИЧНОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА

**Наркевич К.И., асп. 1 года обучения**
Руководитель: **Умаров С.З.**, доктор фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** knarkevich@yandex.ru

Проведен анализ возможности использования систем видеоаналитики в управлении бизнес-процессами в аптечных организациях.

***Ключевые слова:*** *большие данные, видеоаналитика, розничный фармацевтический рынок.*

Рост объемов собираемой информации и требование ее обработки и хранения делают актуальным исследования в области методов и алгоритмов анализа больших и сверхбольших коллекций данных. В современных условиях начинают терять актуальность прежние технологии обработки и анализа данных вследствие того, что объём последних стремительно увеличивается.

В условиях резкого повышения объема информации является целесообразным разработка методов и инструментов по извлечению знаний из больших массивов данных [1], что сопровождается появлением новых программных и аппаратных средств, которые дают возможность с максимальной скоростью обрабатывать большие объемы информации и снизить затраты на сбор и хранение информации [2].

В результате синергии роста потребности в обработке и хранении больших объемов данных и появления технических средств для их анализа, в последнее время среди наиболее обсуждаемых тем выделяется феномен Big Data, или «Большие данные». Big Data относится к числу немногих научных определений, имеющих достоверную дату своего рождения, а именно 3 сентября 2008 года, когда вышел специальный номер старейшего британского научного журнала «Nature», посвященный поиску ответа на вопрос «Как могут повлиять на будущее науки технологии, открывающие возможности работы с большими объемами данных?» [3].

В последнее время наиболее распространенным является раскрытие термина Big Data через указание проблем, с которыми приходится сталкиваться на современном этапе развития технологий при обработке значительных массивов информации. Исходя из этого, Big Data определяются посредством указания следующих основных характеристик:

1. Volume (объем).
2. Variety (разнообразие).
3. Velocity (скорость изменения).

Данный подход к характеристике Big Data получил название «Трех V» [4]. Часто эти характеристики дополняются «четвертым V» – достоверностью (Veracity) и «пятым V» – Value (Ценность).Ценность так же является важной характеристикой при решении проблем, связанных с большими данными, так как создание специальной ИТ-инфраструктуры систем хранения и обработки больших данных требует больших затрат, и любая организация рассчитывает на возврат инвестиций.

Таким образом, Big Data можно определить как совокупность инструментов и методов обработки структурированных и неструктурированных данных огромных объёмов из различных источников, подверженных постоянным обновлениям, в целях повышения качества принятия управленческих решений, создания новых продуктов и повышения конкурентоспособности.

Системы видеоаналитики – это технологии, использующие методы компьютерного зрения для автоматизированного получения различных данных на основании анализа изображений, поступающих с видеокамер в режиме реального времени. Это инструмент, который собирает информацию о посещаемости объекта, в котором он был установлен. Полученная статистика позволяет оптимизировать внутренние процессы, улучшать маркетинговую активность и, как следствие, увеличивать эффективность принимаемых решений путем анализа и оптимизации.

Основные возможности видеоаналитики:

1. **Подсчет посетителей.**

Основная цель внедрения системы подсчета покупателей – построение системы мотивации провизоров/фармацевтов на основе показателя конверсии, который определяет эффективность персонала по отношению к поступающему потоку клиентов, а проведение анализа потока позволяет оценить эффективность маркетинговой акции или рекламной компании.

Функцию подсчета посетителей в аптеках могут выполнять обычные счетчики, установленные на входе, однако показатели их точности колеблются в диапазоне 70 % – 90 %, в зависимости от технологий, условий работы и стоимости прибора. Основные проблемы счетчиков ограниченной функциональности: низкая точность, неудобство при обработке данных, полученных в больших торговых сетях [5], а также снижение качества входных данных при высокой интенсивности.

Точность систем интеллектуального видеонаблюдения составляет на данный момент более 95 % в зависимости от установленного оборудования. Последние разработки в области видеоаналитики позволяют не просто считать посетителей в магазине, но и определять их пол, возраст, особенности восприятия

и поведения, что позволяет определить точный социальный портрет покупателя. Эти данные способны обеспечить эффективную поддержку маркетинговых исследований. В данный момент, многие аптечные сети оборудованы рекламными мониторами, которые расположены рядом с кассами. Использование технологии распознавания лиц позволят настраивать показ рекламы для установленной целевой аудитории.

2. **Анализ людей в очереди**

Основные факторы снижения числа покупателей:

1. Очереди в торговом зале.
2. Отсутствие персонала на рабочем месте.
3. Низкое качество обслуживания.
4. Отсутствие товара.

На базе полученных данных есть возможность построить прогноз трафика посетителей и необходимого количества открытых касс. Таким образом, у руководства аптек есть исходные данные с учетом множества факторов, на основе которых можно построить оптимальный график работы сотрудников.

Анализ компании PROFiNTEGROпоказал, что рост количества посетителей в 43 % случаев не обеспечивает увеличение количества покупателей, кроме того, зачастую происходит значительное снижение конверсии в периоды наибольшей посещаемости.

3. **Оценка активности покупателей**.

В данный момент системы видеоаналитики дают возможность сформировать карту движения покупателей в торговом зале аптеки, что предоставляет возможность для выбора оптимального зонирования торгового зала, улучшения выкладки товара, а также размещения рекламы.

Розничный фармацевтический рынок сталкивается с серьезными вызовами: экономическая неопределенность, высокая конкуренция и новое поколение более информированных и требовательных клиентов. Несмотря на эти изменения, главное остается неизменным: всегда на шаг впереди те представители розницы, которые точно предугадывают предпочтения и потребности клиентов – предлагают правильный продукт в правильном месте, в правильное время и по правильной цене.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лёзин И. А. Извлечение знаний из больших массивов данных / И.А. Лёзин, Д.Е. Маркелов // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. – №4(2). – С. 334-339.

2. Бабурин В. А. Технологии big data в сервисе: новые рынки, возможности и проблемы / В.А. Бабурин, М.Е. Яненко // Технико-технологические проблемы сервиса. – 2014. – №1(27). – С. 100-105.

3. Большие Данные – новая теория и практика [Электронный ресурс] // Открытые системы. – Режим доступа: https://www.osp.ru/os/2011/10/13010990.

4. Laney, D. 3-D Data Management: Controlling Data Volume, Velocity and Variety // Application Delivery Strategies. META Group. February 6, 2001. – Режимдоступа. – http://blogs.gartner.com/doug-laney/files/2012/01/ad949-3D-Data-Management-Controlling-Data-Volume-Velocity-and-Variety.pdf.

5. Профессиональная видеоаналитика пришла в российский ритейл [Электронный ресурс] // Хабрахабр. – Режим доступаhttps://habrahabr.ru/company/synesis/blog/175357/

## SUMMARY

### *VIDEO ANALYTICS FEATURES FOR THE RETAIL PHARMACEUTICAL MARKET*

**Narkevich K. I.,**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

In conditions of a sharp increase in the volume of information, it is advisable to develop methods and tools for extracting knowledge from large data sets. Video analytics systems are technologies that use methods of computer vision to automatically obtain various data based on the analysis of images coming from video cameras in real time. Main features of video analytics: people counting, queue analysis, customer activity evaluation.

***Key words*:** big date, pharmacy retail, video analytics.

**REFERENCES**

1. LezinI. A., MarkelovD. E. Extracting knowledge from large massive data // Izvestiya of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. – 2014. – №4(2). – C. 334-339.

2. BaburinV. A. Big data technologies in the service: new markets, opportunities and challenges // Technical and technological problems of service. – 2014. – №1(27). – C. 100-105.

3. Big Data – New Theory and Practice [Electronic resource] // Open system. – Access modehttps://www.osp.ru/os/2011/10/13010990.

4. Laney, D. 3-D Data Management: Controlling Data Volume, Velocity and Variety // Application Delivery Strategies. META Group. February 6, 2001. – Access modehttp://blogs.gartner.com/doug-laney/files/2012/01/ad949-3D-Data-Management-Controlling-Data-Volume-Velocity-and-Variety.pdf.

5. Professional video analytics came to the Russian retail [Electronic resource] // Habrahabr. – Access mode. https://habrahabr.ru/company/synesis/blog/175357/

## АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОВЕРОК ДЕЯТЕЛЬНОСТИ АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ ПРИВОЛЖСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

**Окоряк Ю.О., асп. 2 года обучения**
Руководитель: **Петрухина И.К.**, д. фарм. н., доц.
Самарский государственный медицинский университет
443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, Российская Федерация

***E-mail*:** kempferjulia@mail.ru

На примере пяти регионов Приволжского федерального округа проведен анализ ситуации в части проверок соблюдения лицензионных требований аптечными организациями. Разработана обучающая программа для ЭВМ, которая позволит специалистам освоить теоретические основы действующей системы лицензирования, а также закрепить знания о правилах хранения различных групп лекарственных средств.

***Ключевые слова:****лицензирование фармацевтической деятельности; обращение лекарственных средств;лекарственные препараты рецептурного отпуска;хранение лекарственных средств.*

Согласно требованиям действующего законодательства, фармацевтическая деятельность является лицензируемым видом деятельности. Это необходимо для безопасности лекарственной терапии и в целях предотвращения ущерба правам, законным интересам, жизни или здоровью граждан[2,4].Именно поэтому в настоящее время остается актуальной проблема соблюдения аптечными организациями лицензионных требований. Несмотря на ужесточение нормативно-правового регулирования и улучшение системы контроля, Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения сообщает о многочисленных нарушениях аптечными организациями требований законодательства [1,3].

### Экспериментальная часть

Объектами исследования служила статистическая информация, предоставленная территориальнымиуправлениями Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор). Анализ проводился на примере пяти субъектов, входящих в состав Приволжского федерального округа (ПФО):Республики Татарстан, Чувашия, Марий Эл, Ульяновская и Оренбургская области. Данные субъекты РФ были выбраны не случайно, – в рейтингах субъектов РФ ПФО по социально-экономическим и демографическим показателям они занимают различные позиции. Период исследования – 2010-2017 гг.

Как показал анализ, за анализируемый период в пяти субъектах РФ территориальными органами Росздравнадзора проведено свыше 3 тыс. проверок (таблица 1).

**Таблица 1**

**КОЛИЧЕСТВО ПРОВЕДЕННЫХ ПРОВЕРОК ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ ОТДЕЛЬНЫХ РЕГИОНОВ ПФО ЗА 2010-2017 ГГ.**

| Субъект РФ | 2010 г. | 2011 г. | 2012 г. | 2013 г. | 2014 г. | 2015 г. | 2016 г. | 2017 г. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Оренбургская область | 221 | 63 | 76 | 62 | 100 | 29 | 16 | 4 |
| Республика Марий Эл | 29 | 22 | 40 | 38 | 36 | 28 | 10 | 7 |
| Республика Татарстан | 236 | 120 | 335 | 106 | 171 | 110 | 95 | 10 |
| Республика Чувашия | 34 | 23 | 20 | 23 | 26 | 42 | 14 | 10 |
| Ульяновская область | 346 | 193 | 190 | 77 | 59 | 34 | 6 | 3 |

Установлено, что максимальное количество выявленных нарушений (в %) было зарегистрировано в Республике Татарстан, минимальное – в Ульяновской области. Анализ показал, что по результатам проверок в среднем около 18% организаций регионов округа получили протоколы об устранении административных правонарушений (таблица 2).

**Таблица 2**

**РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕРОК ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ ОТДЕЛЬНЫХ РЕГИОНОВ ПФО ЗА 2010-2017 ГГ.**

| Регион | Количество проверок за 2010-2017 гг. | Выдано предписаний | | Составлены протоколы об административных правонарушениях | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Общее количество | Доля в общей структуре проверок, % | Общее количество | Доля в общей структуре проверок, % |
| Оренбургская область | 571 | 184 | 32 | 81 | 14 |
| Республика Марий Эл | 210 | 51 | 24 | 25 | 12 |
| Республика Татарстан | 1183 | 513 | 43 | 325 | 28 |
| Республика Чувашия | 192 | 76 | 40 | 65 | 34 |
| Ульяновская область | 908 | 141 | 16 | 21 | 2 |

В ходе анализа нами были изучены экспертные мнения специалистов территориальных управлений Росздравнадзора субъектов РФ ПФО. Согласно экспертным оценкам, при проведении проверок наиболее часто фиксируются случаи нарушения условий хранения лекарственных препаратов. Среди основных причин в большинстве случаев эксперты называют несоблюдение температурного режима хранения лекарственных препаратов.

Для повышения эффективности работы специалистов, работающих в розничном секторе фармацевтического рынка, на кафедре управления и экономики фармации Самарского государственного медицинского университета разработана обучающая компьютерная программа, включающая такие модули как:

- «Законодательная база»;
- «Основные требования к хранению ЛП различных групп»;
- «Пример документа: Стандартная операционная процедура. Хранение товаров аптечного ассортимента»;
- «Тестовый контроль».

Возможности программы для ЭВМ позволят специалистам (в т.ч. в рамках обучения на курсах повышения квалификации) закрепить теоретические основы системы лицензирования, требования по хранению ЛП, а также отработать алгоритм размещения лекарственных средств согласно существующим правилам хранения.

**Выводы**

Проведен анализ проверок деятельности фармацевтических организаций пяти регионов ПФО за 2010-2017 гг. Установлено, что основным нарушением в деятельности аптечных организаций является несоблюдение условий хранения лекарственных препаратов. Для предотвращения нарушений при соблюдении лицензионных требований и повышения эффективности работы специалистов аптечных организаций разработана обучающая компьютерная программа.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Мурашко, М. А. Итоги работы Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и ее территориальных органов по субъектам Российской Федерации в 2013 г. (по материалам итоговой коллегии Росздравнадзора)/ М.А. Мурашко// Вестник Росздравнадзора. – 2014. – №2. – С. 10-13.

2. Крупнова, И.В. Лицензирование медицинской и фармацевтической деятельности как гарантия прав и законных интересов граждан и государства / И.В. Крупнова// Вестник Росздравнадзора – 2014. – № 5. – С. 36-39.

3. Рыжова, О.А. Анализ соблюдения правил хранения лекарственных средств в обособленных подразделениях медицинских организаций / О.А. Рыжова, Т.Л. Мороз// Фундаментальные научные исследования: теоретические и практические аспекты: сборник материалов международной научно-практической конференции. – Кемерово: Западно-Сибирский научный центр. – 2016. – С. 378-380.

4. Федеральный закон от 04.05.2011 N 99–ФЗ(ред. от 30.12.2015) «О лицензировании отдельных видов деятельности» [Электронный ресурс]. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_113658/ (дата обращения: 20.02.2018).

**SUMMARY**

***ANALYSIS OF THE RESULTS OF THE AUDIT ACTIVITIES BY PHARMACEUTICAL ORGANISATIONS OF THE VOLGA FEDERAL DISTRICT***

**Okoryak Y.O., postgraduate**
**Samara State Medical University, Samara**
**89 Chapayevskaya St., 443099, Samara, Russian Federation**

By the example of five regions of the Volga Federal district, we proved the analysis of the situation in terms of compliance to prove the rights of requirements by pharmacy organizations. A training program for the computer is developed, which will allow the specialist to master the theoretical foundations of the legacy system, as well as the secret of knowledge about Paul storage of various groups of medicines.

***Key words***: licensing of pharmaceutical activities; drug circulation; prescription drugs; storage of medicines.

**REFERENCES**

1. Murashko, M. A. the Outcome of the Federal service for supervision in the sphere of health and its territorial bodies in the constituent entities of the Russian Federation in 2013 (according to the materials of the final Board of the health Ministry)/ M. A. Murashko// Vestnik Roszdravnadzor. 2014. − №2. – P. 10-13.

2. Krupnova, I. V. Licensing of medical and pharmaceutical activities as a guarantee of the rights and legitimate interests of citizens and the state / I. V. Krupnova// Vestnik Roszdravnadzor – 2014.− №5.− P. 36-39.

3. The analysis of observance of rules of storage of medicines in separate divisions of the medical organizations/ O. A. Ryzhova, T. L. Moroz// Fundamental scientific researches: theoretical and practical aspects: the collection of materials of the international scientifically-practical conference. – Kemerovo: West Siberian research center. – 2016. – P. 378-380.

4. The Federal law of 04.05.2011 N 99-FZ (edition of 30.12.2015) “about licensing of separate types of activity” [Electronic resource]. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_113658/ (accessed: 20.02.2018)

# РЫНОК ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА И ОРВИ

**Орлова М.Ю., магистрант 1 года обучения**
Руководитель: **Дельвиг – Каменская Т.Ю.,** канд. фарм. наук.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 1, Российская Федерация

***E-mail*:** marina230196@yandex.ru

Представлен краткий анализ рынка лекарственных препаратов для лечения гриппа и ОРВИ, выделены препараты – лидеры.

***Ключевые слова:*** *грипп, острые респираторные вирусные инфекции, противовирусные средства, рынок препаратов.*

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и грипп – одни из наиболее часто встречающихся заболеваний сезонного характера со вспышками эпидемий.Это связано с тем, что при повышении температуры в зимнее время воздух становится влажным, а это благоприятная среда для развития патогенных микроорганизмов. Их активному росту способствует и то, что световой день остается по-прежнему коротким, а ультрафиолета недостаточно.Только в нашей стране в период эпидемии регистрируется до 45 млн случаев заболевания респираторными инфекциями. При этом на один зарегистрированный случай приходится три, при которых пациент не обращается к врачу, а ищет помощи в аптеке.По оценкам ВОЗ, от всех вариантов вируса гриппа во время сезонных эпидемий в мире ежегодно умирают от 250 до 500 тыс. человек.

В настоящее время фармацевтический рынок предлагает широкий перечень препаратов для профилактики гриппа и ОРВИ отечественного и зарубежного производства.

В 2017 году на рынке РФ было продано более 102 млн. упаковок противовирусных средств для лечения гриппа и ОРВИ. Лидером рынка на протяжении ряда лет является отечественный препарат Кагоцел (ООО «Ниармедик плюс»). В Топ-10 продаж вошли также препараты Эргоферон, Ингавирин, Арбидол – традиционные лидеры аптечных продаж [4]; Виферон, Циклоферон, Анаферон, Цитовир-3 и Трекрезан. Самым продаваемым МНН является римантадин, видимо в силу традиций его применения и невысокой стоимости.

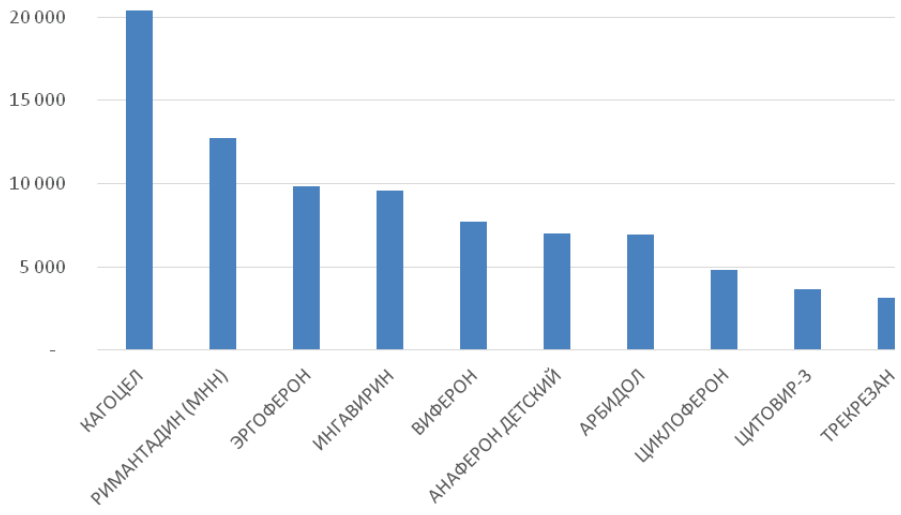



**Рис. 1.** ТОП-10 лидеров лекарственных препаратов по продажам в 2017г., тыс. упак.

На фоне эпидемии гриппа в 2016 году рост рынка противовирусных препаратов составил 30 %, в 2017 году рынок продемонстрировал отрицательную динамику на уровне 20 %.

В марте 2016 года был зарегистрированпервый дженерик Тамифлю (Осельтамивир) в виде капсул – «Номидес» производителя «Фармасинтез». В сентябре вышел второй дженерик – Инфлюцеин (ЗАО «Ка-

нонфарма продакшн»).Оба дженерика показывают активный рост как в рублях, так и в упаковках, что довольно быстроотразилось на продажах оригинального препарата [5].

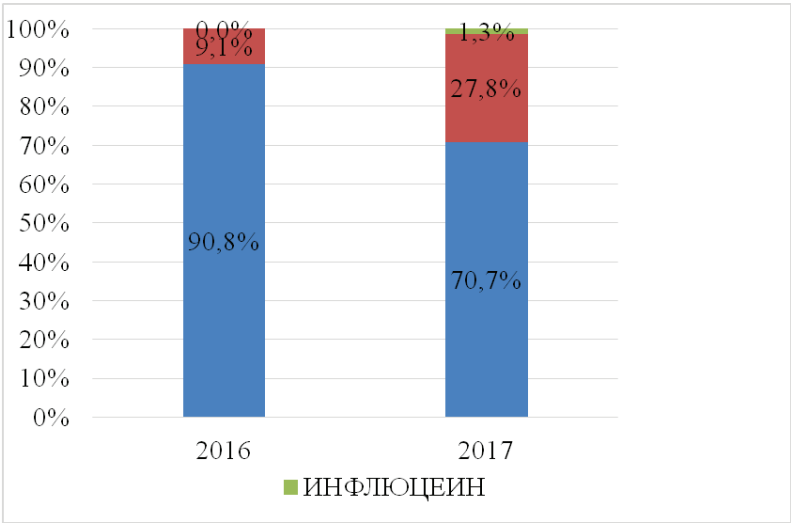



**Рис. 2.** Структура продаж МНН Осельтамивир в 2016-2017гг, упак.

Таким образом, ассортимент противовирусных препаратов очень разнообразен. Предугадать эпидемию простудных и вирусных заболеваний очень сложно, поэтому аптекам необходимо иметь достаточный запас лекарственных препаратов, чтобы вовремя обеспечить спрос на них. Спрос на лекарственные препараты формируют сами потребители, которые как правило выбирают препараты по приемлемой цене.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Противовирусные препараты. Обзор аптечных продаж [Электронный ресурс] // Лекарственное обозрение. – 2017. – № 21.– режим доступа: http://www.aif.ru/ health/life/protivovirusnye_ preparaty_obzor_ aptechnyh_prodazh.

2. Фармацевтический рынок России за декабрь 2017 года [Электронный ресурс] / DSMGroup – режим доступа: http://dsm.ru/docs/analytics/december_2017_pharmacy_analysis.pdf.

3. Аптечный сегмент ЛП: итоги 2017 года[Электронный ресурс] // Фармацевтический вестник. – 2018. – № 4. – режим доступа: https://pharmvestnik.ru/publs/lenta/v-rossii/na-farmrynke-net-ploxoj-pogody-prnt-18-m1-917.html#.WpL-hYPFLIV.

4. Фармацевтический рынок России 2017. Аналитический отчет DSMGroup.

5. Государственный реестр лекарственных средств. – режим доступа: http://www.grls.rosminzdrav.ru.

## SUMMARY

### *MARKET FOR DRUGS FOR THE TREATMENT OF FLU AND ARVI*

**Orlova M.U., 1th master**
**St. Petersburg State Chemical – Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

A brief analysis of the market of medicines for treatment of flu and acute respiratory viral infection is presented, and drug-leaders are identified.

***Key words:*** flu, acute respiratory viral infection, antiviral drugs, market of drugs.

## REFERENCES

1. Antiviral drugs. Overview of pharmacy sales [Electronic resource] // Pharmaceutical Review. – 2017. – № 21. – access mode: http://www.aif.ru/health/life/protivovirusnye_preparaty_obzor_aptechnyh_prodazh.

2. Pharmaceutical market in Russia in December 2017 [Electronic resource] / DSM Group – access mode: http://dsm.ru/docs/analytics/december_2017_pharmacy_analysis.pdf.

3. Pharmacy segment LP: results of 2017 [Electronic resource] // Pharmaceutical bulletin. – 2018. – No. 4. – access mode: https://pharmvestnik.ru/publs/lenta/v-rossii/na-farmrynke-net-ploxoj-pogody-prnt-18-m1-917.html#.WpL-hYPFLIV.

4. Pharmaceutical market in Russia 2017. Analytical report DSM Group.

5. State Register of Medicines. – access mode: http://www.grls.rosminzdrav.ru.

## КОММЕРЦИАЛИЗАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ КАК ОСНОВА ДЛЯ УСТОЙЧИВОГО РАЗВИТИЯ ЭКОНОМИКИ

**Петрова Т.А., асп. 2 года обучения**

Руководитель: **Наркевич И.А.**, докт. фарм. наук, проф.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** petrova.tatyana@pharminnotech.com

Вовлечение в экономический оборот интеллектуальной собственности (ИС) госкомпаний и госучреждений, обеспечение защиты прав собственников/инвесторов инновационных компаний, активное участие в международной торговле интеллектуальной собственностью – это основные параметры, необходимые для развития экономики страны.

***Ключевые слова:*** *интеллектуальная собственность, изобретательская активность, коммерциализация технологий, научные исследования.*

В последние годы достигнут определенный прогресс в защите правообладателей и устранении барьеров для импорта и содействию экспорта технологий. Наблюдается тренд – изобретатели стали активнее защищать свои права на интеллектуальную собственность в национальной юрисдикции и все большее заявок на патенты проходит через PCT (Patent Cooperation Treaty – Договор о патентной кооперации) процедуру [1,2].

Анализ динамики выдачи патентов на изобретение российскими заявителями Федеральной службой по интеллектуальной собственности (Роспатент) за последние 10 лет (рис.1.) [3, 4, 5] показал стабильную динамику выдачи патентов на изобретение российскими заявителями, которая в среднем составила 21 600 патентов в год.

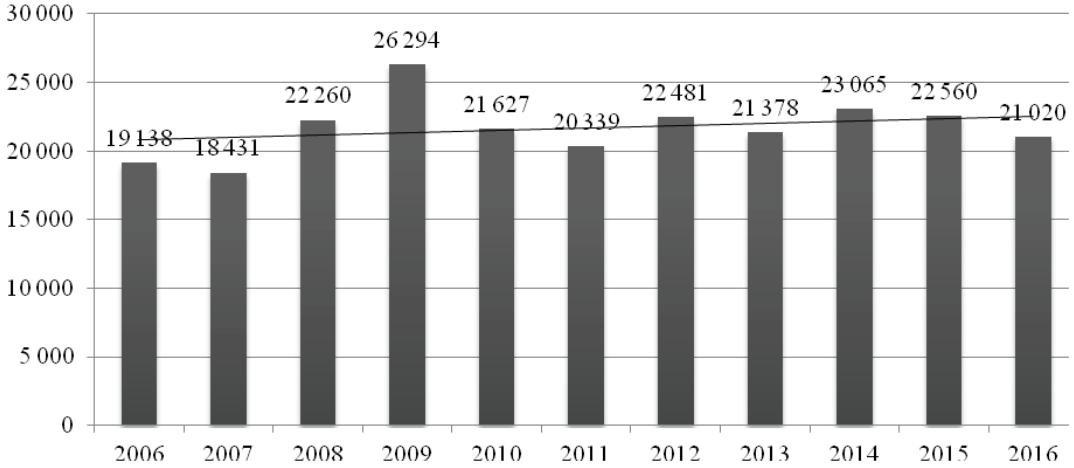



**Рис. 1.** Динамика выдачи патентов на изобретения (российские заявители) за 2006-2016 гг.

При этом изобретательская активность Российской Федерации в несколько раз уступает ведущим странам мира, что свидетельствует об отставании в научно-техническом прогрессе. Успех инновационного

развития страны зависит от многих факторов. В их числе первостепенную роль будет играть государство, которое в большинстве ведущих стран мира до сих пор является основным источником для финансирования научно исследовательских и опытно конструкторских работ (НИОКР) на ранней стадии, которая несет в себе большее количество рисков. Развитию инноваций также способствует развитие рынка, совершенствование механизмов вывода новых технологий и продуктов, что ускоряет коммерциализацию инноваций.

Патентообладатели не всегда способны осуществлять производство, используя результаты своей интеллектуальной деятельности. Внедрение новейших технологий невозможно без должного регулирования оборота прав на результаты интеллектуальной деятельности, основой которого являются договор об отчуждении исключительных прав и лицензионный договор о предоставлении права использования изобретения.

Нами была рассмотрена динамика государственной регистрации распоряжения исключительным правом на объекты интеллектуальной собственности по указанным договорам за 2006-2016 гг. (рис. 2.) [3, 4, 5].

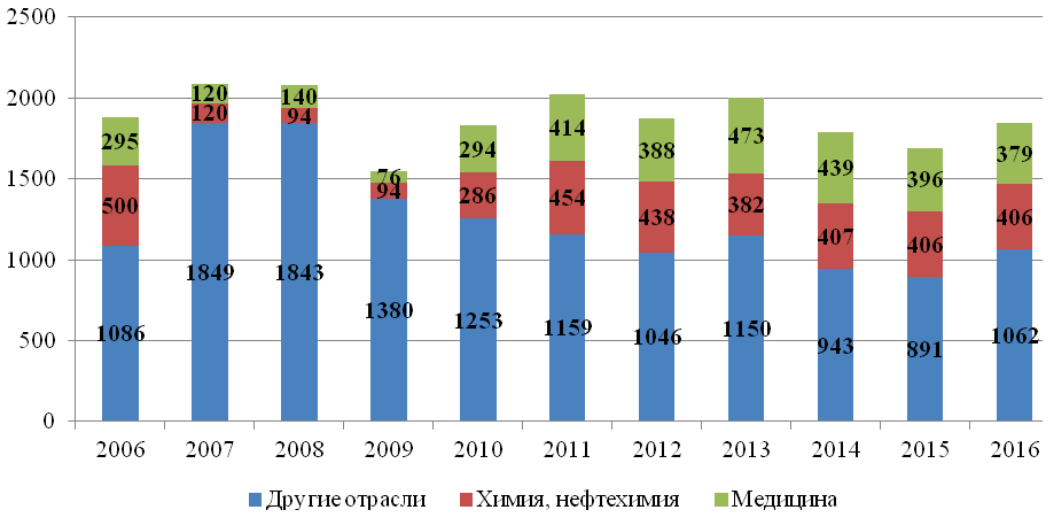



**Рис. 2.** Динамика регистрации распоряжения исключительным правом по договору об отчуждении исключительного права и по договору о предоставлении права использования изобретения

В исследуемый промежуток времени ежегодно регистрировалось порядка 1890 договоров, что составляет всего 9 % от общего количества всех выданных патентов на изобретение российскими заявителями (табл. 1). Наблюдается стабильная динамика по количеству процедур распоряжения исключительным правом за последние 10 лет, однако отсутствие прогресса в этом направлении свидетельствует о стагнации рынка ИС по направлениям «Химия и нефтехимия», «Медицина».

**Таблица 1**

**ДОЛЯ РЕГИСТРАЦИЙ РАСПОРЯЖЕНИЯ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНЫМ ПРАВОМ ОТ ОБЩЕГО ЧИСЛА ПАТЕНТОВ (ИЗОБРЕТЕНИЯ)**

| Год | Количество выданных патентов | Общее количество договоров об отчуждении исключительного права и договоров о предоставлении права их использования (изобретения) | Доля регистраций распоряжения исключительным правом, % | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | Всего от общего числа патентов на изобретения | От общего количества договоров об отчуждении (по направлению) | |
| | | | | химия, нефтехимия | медицина |
| 2006 | 19 138 | 1 881 | 10 | 27 | 16 |
| 2007 | 18 431 | 2 089 | 11 | 6 | 6 |
| 2008 | 22 260 | 2 077 | 9 | 5 | 7 |

| Год | Количество выданных патентов | Общее количество договоров об отчуждении исключительного права и договоров о предоставлении права их использования (изобретения) | Доля регистраций распоряжения исключительным правом, % | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | Всего от общего числа патентов на изобретения | От общего количества договоров об отчуждении (по направлению) | |
| | | | | химия, нефтехимия | медицина |
| 2009 | 26 294 | 1 550 | 6 | 6 | 5 |
| 2010 | 21 627 | 1 833 | 8 | 16 | 16 |
| 2011 | 20 339 | 2 027 | 10 | 22 | 20 |
| 2012 | 22 481 | 1 872 | 8 | 23 | 21 |
| 2013 | 21 378 | 2 005 | 9 | 19 | 24 |
| 2014 | 23 065 | 1 789 | 8 | 23 | 25 |
| 2015 | 22 560 | 1 693 | 8 | 24 | 23 |
| 2016 | 21 020 | 1 847 | 9 | 22 | 21 |
| Средняя доля регистрации, % | | | **9** | **17** | **17** |

Коммерческое использование ИС может быть реализовано двумя путями:

А) использование ИС в хозяйственной деятельности самой организации – стратегия капитализации интеллектуальной собственности;

Б) выход на рынок ИС – стратегия коммерциализации интеллектуальной собственности.

Очевидно, что в условиях высокой концентрации НИОКР в бюджетном секторе, присущей России, низкая исследовательская кооперация корпоративного сектора и бюджетных НИИ является барьером, препятствующим инновационному развитию. Только при налаженном взаимодействии можно ожидать, что изобретения будут иметь потенциал коммерциализации и максимально отвечать текущим потребностям бизнеса.

Одним из ключевых решений для устранения низкой восприимчивости бизнеса к технологиям является разработка концепции интегратора инновационных решений, участвующего в процессе создания ИС, оформления документации и получения гранта, контроль за реализацией, в разработке стратегии по коммерциализации ИС и в других процессах.

Для субъектов, производящих инновации (это исследовательские предприятия и учреждения, стартапы, вузы и другие инновационные компании), сильная защита ИС, монополизация сегмента рынка является стимулирующим фактором, позволяющим получать высокую интеллектуальную ренту, оправдывающую значительные расходы на НИОКР и риски, связанные с продвижением на рынки новой продукции.

На сегодняшний день отсутствуют интеграторы инноваций и инновационных решений, обеспечивающих коммерциализацию НИОКР. Для дальнейшего трансфера нет интеграторов – сервисных структур и научных центров, плотно сотрудничающих с университетами на коммерческой взаимовыгодной основе и коммерциализирующих результаты их работы [6].

Одним из таких интеграторов мог бы быть центр (отдел) коммерциализации технологий при НИИ и вузах. Однако в настоящее время учреждение таких центров носит инициативный характер. В целях же распространения такого опыта на всю страну, целесообразно законодательно закрепить обязанность создавать такие центры в госучреждениях, как это было сделано в США, в рамках закона Стивенсона-Уайдлера 1980 года о технологических инновациях. Упомянутый закон потребовал от каждой федеральной лаборатории создания офиса по выявлению коммерчески ценных технологий и их коммерциализацию.

Основными задачами такого центра в России могли бы стать:

- подача заявки на патент;
- защита результатов научных исследований;
- продвижение дальнейшего развития патента и его прямого использования;
- расширение возможностей его практического применения в других областях.

Таким образом, на сегодняшний день стоит задача не только охраны результатов интеллектуальной деятельности, но и вопрос разработки способов ее коммерциализации для успешного вывода инноваций на рынок. Одним из таких решений мог бы стать центр (отдел) коммерциализации технологий при НИИ и вузах, задачами которого будут являться: участие в процессе создания ИС, оформления документации и получения гранта, контроль реализации, разработка стратегии коммерциализации ИС и пр.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Основные тенденции развития права интеллектуальной собственности в современном мире, в том числе новые объекты интеллектуальных прав и глобальная защиты // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.rvc.ru/upload/iblock/85d/Trends_in_Intellectual_Property.pdf (дата обращения: 25.01.2018).

2. Национальный доклад об инновациях в России – 2016. // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.rvc.ru/ upload/iblock/b6d/ RVK_innovation_2016_v.pdf (Дата обращения: 22.02.2018).

3. Годовой отчет Роспатента – 2016 // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://old.rupto.ru/about/reports/2016/otchet_2016_ru.pdf (Дата обращения: 22.02.2018).

4. Годовой отчет Роспатента – 2012 // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://old.rupto.ru/about/reports/2012 (Дата обращения: 22.02.2018).

5. Годовой отчет Роспатента – 2008 // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www1.fips.ru/wps/wcm/connect/content_ru/ru/otchety/otchet_2008 (Дата обращения: 22.02.2018).

6. Попова Е.В. Эффект одного закона. Правовые нормы и формирование инновационной инфраструктуры / Е.В. Попова // Инновации. №2 (89). – 2006. – С. 3-15.

**SUMMARY**

***COMMERCIALIZATION OF RDI AS A BASIS FOR SUSTAINABLE ECONOMIC DEVELOPMENT***

**Petrova T.A, pg. 2 years of study**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg, 197376, Russian Federation**

Involvement in the economic turnover of intellectual property (IP) of state companies and state institutions, protection of the rights of owners / investors of innovative companies, active participation in international trade in intellectual property, these are the main parameters necessary for the development of the country's economy.

***Key words*:** Intellectual property, inventive activity, commercialization of technologies, scientific research.

**REFERENCES**

1. The main trends in the development of intellectual property rights in the modern world, including new objects of intellectual property rights and global protection // [Electronic resource]. – Access mode: https://www.rvc.ru/upload/iblock/85d/Trends_in_Intellectual_Property.pdf (reference date: January 25, 2013).

2. National report on innovations in Russia – 2016. // [Electronic resource]. – Access mode: http://www.rvc.ru/upload/iblock/b6d/RVK_innovation_2016_v.pdf (Date of contact: 22.02.2018).

3. Annual report of Rospatent – 2016 // [Electronic resource]. – Access mode: http://old.rupto.ru/about/reports/2016/otchet_2016_en.pdf (Date of contact: 22.02.2018).

4. Annual report of Rospatent – 2012 // [Electronic resource]. – Access mode: http://old.rupto.ru/about/reports/2012 (Date of contact: 22.02.2018).

5. Annual report of Rospatent – 2008 // [Electronic resource]. – Access mode: http://www1.fips.ru/wps/wcm/connect/content_en/ru/otchety/otchet_2008 (Date of contact: 22.02.2018).

6. Popova E.V. The effect of one law. Legal norms and the formation of innovative infrastructure / E.V. Popova // Innovations. №2 (89). – 2006. – P. 3-15.

# ОСОБЕННОСТИ СТИМУЛИРОВАНИЯ ТРУДА ПЕРСОНАЛА НА РОССИЙСКИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЯХ

**Погарцева Ю.А., магистрант 1 года обучения**
Руководитель: **Орлов А.С.**, канд.фарм.наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** yuliya.pogarceva@pharminnotech.com

В статье отражена важная роль, которую выполняет система мотивации и стимулирования труда в управлении персоналом современного фармацевтического предприятия. Рассмотрены формы материального и нематериального стимулирования труда персонала. Приведены примеры стимулирования трудовой деятельности работников российских фармацевтических компаний.

***Ключевые слова:*** *персонал, фармацевтические предприятия, мотивация, стимулирование, материальная и нематериальная форма стимулирования.*

Успешность функционирования любого фармацевтического предприятия во многом определяется эффективностью деятельности ее сотрудников. Персонал является одним из важнейших ресурсов любой компании, необходимых для достижения поставленных целей и задач. На фармацевтических предприятиях роль менеджмента персонала значительно возрастает, поскольку работников отличает высокий уровень образования, профессиональной подготовки и интеллектуального развития. Грамотное управление персоналом невозможно без формирования адекватной системы мотивации и стимулирования труда, наличие которой оказывает существенное влияние на производительность труда и другие показатели эффективности деятельности современного предприятия [1]. Изучение проблем мотивации и стимулирования имеет важное значение, поскольку от заинтересованности работников, их удовлетворенности трудом во многом зависит качество выпускаемой лекарственной продукции. Готовность и желание людей выполнять свою работу являются одними из ключевых факторов успеха функционирования фармацевтического предприятия, поскольку мотивированные работники заинтересованы в труде и работают более производительно и результативно по сравнению с немотивированными работниками.Стимулирование труда представляет собой способ управления трудовым поведением работника, состоящий в целенаправленном воздействии на него посредством применения разнообразных стимулов, влияющих на условия его жизнедеятельности. Все известные формы внешнего воздействия на поведение людей могут быть отнесены к материальному или нематериальному стимулированию[2].

В условиях рыночной экономики ведущую роль в повышении трудовой активности работников выполняет материальное стимулирование, которое может осуществляться в виде денежных и натуральных стимулов. Материально-денежное стимулирование представляет собой поощрение работников денежными выплатами по результатам их трудовой деятельности, к которым относятся заработная плата, премии, доплаты, компенсации, бонусы. Основой материально-неденежного стимулирования является социальный пакет, который предоставляется работникам в виде набора разнообразных льгот, которые могут быть связаны со здоровьем людей (дополнительное медицинское обслуживание, страхование жизни, выплаты в случае рождения ребенка, оплата спортивных занятий), с обеспечением их комфорта (оплата транспортных расходов, мобильной связи, предоставление служебного автомобиля), с обучением (тренинги, курсы повышения квалификации), а также с проведением культурно-массовых мероприятий.

Формы нематериального стимулирования более многообразны и включают трудовые, организационные, моральные, негативные стимулы, а также повышение по службе и привлечение к участию в управлении. Трудовое стимулирование заключается в предоставлении людям важной, интересной, социально значимой работы, соответствующей их личным интересам и характеризующейся широкими перспективами должностного и профессионального роста. Считается, что одним из важнейших стимулов к выполнению работы является возможность получения внутреннего удовлетворения от нее, которое зависит от важности и содержательности труда, возможности принятия самостоятельных решений и использования умений

и навыков. Организационное стимулирование связано с обеспечением определенного уровня организации трудовой деятельности и включает взаимоотношения с руководством, коллегами и подчиненными и условия труда. Моральные стимулы – это такие стимулы, действие которых основывается на удовлетворении потребности человека в общественном признании. Их применение основано на систематическом информировании персонала, организации корпоративных мероприятий, награждениях, регулировании взаимоотношений в коллективе. Негативное стимулирование выражается в виде замечаний, выговоров, штрафных санкций, понижения в должности, угроз увольнения с работы. Повышение по службе является комплексной формой стимулирования, которая способствует получению более высокой заработной платы и интересной работы, а также обеспечивает признание заслуг и авторитета работника. Стимулы, основанные на привлечении работников к участию в управлении, обеспечивают удовлетворение потребности в определенном объеме власти.

В практике управления современными российскими фармацевтическими компаниями находят применение все известные формы стимулирования. Наибольшее распространение в настоящее время получило применение материальных стимулов. Для многих специальностей в фармацевтических компаниях характерен большой диапазон между минимальными и максимальными значениями заработных плат. На уровень заработных плат, предлагаемых разными работодателями на одну и ту же должность, влияют дифференциация фармацевтических компаний на рынке (российские производители, иностранные компании или компании-дистрибьюторы), применяемые ими системы и формы оплаты труда, специализация работника и опыт его работы, продуктовый портфель компании, а также объемы продаж и размеры компании или структурного подразделения, в которых работает специалист. Помимо основной заработной платы на многих фармацевтических предприятиях часто применяются стимулирующие и компенсационные выплаты за условия труда, отличающиеся от нормальных, за сверхурочную работу, за работу в ночное время, в выходные и праздничные дни.

Большинство российских фармацевтических компаний предлагают своим сотрудникам дополнительный социальный пакет, состав которого зависит от должности работника. К примеру, для многих медицинских представителей социальный пакет включает оплату мобильной связи, интернета, предоставление служебного автомобиля и расходов, возникающих при его использовании, оплату транспортных услуг. Во многих фармацевтических компаниях сотрудникам предоставляется медицинская страховка, а спустя несколько лет работы сотрудник может оформить полисы ДМС и на своих ближайших родственников, которые полностью оплачиваются компанией. Многие российские фармацевтические компании предоставляют своим лучшим сотрудникам возможность обучения. В некоторых компаниях разработана система обучения персонала, включающая в себя помимо первичного плановое обучение (повышение квалификации, определяемое потребностью в обучении в рамках аттестации или оценки знаний и навыков сотрудников), внеплановое обучение по производственной необходимости, а также обучение управленческим знаниям и навыкам для руководителей и кадрового резерва.

Таким образом, в современных российских фармацевтических компаниях для повышения эффективности работы персонала широко используются разнообразные формы стимулирования. Наибольшее применение находят разнообразные материальные стимулы, что отражает общую тенденцию, характерную для российской экономики в целом. Среди нематериальных форм стимулирования наиболее часто используются организационные и моральные стимулы, а также повышение по службе. Вместе с тем для наиболее эффективного управления трудовой мотивацией персонала необходимо в той или иной степени использовать весь комплекс известных форм стимулирования труда и варьировать ими в зависимости от имеющихся возможностей и индивидуальных особенностей работников.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кибанов, А. Я. Мотивация и стимулирование трудовой деятельности : учебник / А. Я. Кибанов, И. А. Баткаева, Е. А. Митрофанова, М. В. Ловчева. – М.: ИНФРА-М, 2011.

2. Лобанова, Т. Н. Мотивация и стимулирование трудовой деятельности : учебник и практикум / Т. Н. Лобанова. – М. : Юрайт, 2015.

**SUMMARY**

***FEATURES OF STIMULATION OF THE PERSONNEL AT RUSSIAN PHARMACEUTICAL COMPANIES***

**Pogartseva Y.A., 1st year undergraduate student**
**St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The article reflects the important role played by the system of motivation and stimulation of labor in the personnel management of a modern pharmaceutical company. The forms of material and non-material stimulation of personnel labor are considered. Examples of stimulation of labor activity of workers of the Russian pharmaceutical companies are given.

***Key words*:** personnel, pharmaceutical companies, motivation, stimulation, material and non-material form of stimulation.

**REFERENCES**

1. Kibanov, A.Y. Motivation and stimulation of labor activity: the textbook / A.Y. Kibanov, I.A. Batkaeva, E.A. Mitrofanov, M.V. Lovcheva. – M: INFRA-M, 2011.

2. Lobanova, T.N. Motivation and stimulation of labor activity tutorial and workshop / T.N. Lobanova. – M.: Yurayt, 2015.

## ОБЗОР РАЗЛИЧИЙ В ТРЕБОВАНИЯХ ПРАВИЛ НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКИ В РОССИИ И ЕАЭС

**Рязанова В.П., магистрант 2 года обучения, Орлов В.А., соискатель уч. ст.**
Руководитель: **Трофимова Е.О.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail***: Varvara.Ryazanova@pharminnotech.com

Проведен обзор основных различий в требованиях правил надлежащей производственной практики, действующих в настоящее время в Российской Федерации, и утвержденных правил GMP ЕАЭС.

***Ключевые слова:*** *лекарственные средства, государственная регистрация,правила надлежащей производственной практики (GMP) РФ и ЕАЭС.*

Евразийский экономический союз (ЕАЭС) – это экономический союз пяти государств: России, Беларуси, Казахстана, Киргизии и Армении. В аспекте фармацевтического регулирования одной из целей создания ЕАЭС является организация единого рынка лекарственных средств (ЛС) между странами-членами данного союза.

Государства-члены союза проводят скоординированную политику в сфере обращения ЛС, заключающуюся в гармонизации законодательства государств-членов, принятии единых правил и требований в сфере регулирования обращения ЛС, а также в обеспечении единых подходов к созданию системы обеспечения качества[1].

Одним из ключевых элементов в системе лекарственного обращения на рынке ЕАЭС являются процедуры государственной регистрации ЛС.

В рамках единого рынка ЕАЭС принято два механизма регистрации ЛС: по процедуре взаимного признания и по децентрализованной процедуре. В таблице 1 приведена сравнительная характеристика данных механизмов.

**Таблица 1**

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕХАНИЗМОВ РЕГИСТРАЦИИ ЛС НА РЫНКЕ ЕАЭС**

| Процедура взаимного принятия | Децентрализованная процедура |
|---|---|
| Регистрация препарата осуществляется референтной страной | Регистрация лекарственного препарата одновременно в нескольких странах с выбором референтного государства |
| Регистрация в странах-признания осуществляется после регистрации в референтной стране | Одновременно:<br>Регистрация в референтном государстве (полное регистрационное досье)<br>Регистрация в государствах-признания (сокращенное регистрационное досье) |

Источник: [1,2]

Обязательной составляющей пакета документов регистрационного досье является заключение о соответствии требованиям правил надлежащей производственной практики ЕАЭС (сертификат GMP). В настоящее время процедура регистрации ЛС в странах ЕАЭС в отношении представляемого сертификата GMP находится в переходном состоянии: до 31 декабря 2018 г. при отсутствии GMP сертификата ЕАЭС в целях регистрации может быть представлен национальный GMP сертификат страны-члена ЕАЭС. В случае его отсутствия для регистрации препарата требуется предоставление ряда документов, в числе которых – согласие на проведение инспектирования на соответствие требованиям правил GMP ЕАЭС [1,2].

Таким образом, встает ряд проблемных вопросов в отношении единообразия следования национальным правилам надлежащей производственной практики и правиламGMP ЕАЭС, в соответствие с которыми в перспективе должны быть приведены национальные требования. Для решения этой задачи был проведен анализ основных различий в требованиях правил надлежащей производственной практики действующего российского законодательства (приказ Минпромторга России 14.06.2013 N 916 (ред. от 18.12.2015)) и правилах GMPЕАЭС.

Правила GMPЕАЭС базируются на Европейских правилах GMP (GMPEC) по состоянию на середину 2015 года, тогда как правила GMP РФ являются аутентичным переводом GMPEC на середину 2013 года. За этот промежуток времени (более двух лет) в оригинальный европейский документ вносились различные правки и дополнения, которые были отражены в утвержденных правилах GMP ЕАЭС. Подробнее различия между правилами GMP РФ и ЕАЭС по разделам отражены в таблице 2.

**Таблица 2**

**ОБЗОР ИЗМЕНЕНИЙ ПО РАЗДЕЛАМ GMP**

| **Приказ 916** | **GMP ЕАЭС** | **Обзор различий** |
|---|---|---|
| Часть I. Основные требования к организации производства и контроля качества лекарственных средств | | |
| Фармацевтическая система качества (Глава 1) | Значительных изменений нет | |
| Персонал (Глава 2) | Внесены изменения, согласно новой версии GMP ЕС от 2014 г. | Детально прописана ответственность высшего руководства в управлении фармацевтической системой качества.<br>Введено понятие руководителя подразделения обеспечения качества или подразделения качества.<br>Исключена обязанность руководителя контроля качества оценивать досье на серию.<br>Впервые отражены требования к привлекаемым консультантам. |
| Помещения и оборудование (Глава 3) | Внесены изменения, согласно новой версии GMP ЕС от 2014 г. | Формализованы дополнительные требования к мерам по предотвращению перекрёстной контаминации, а также к оценке данных рисков с применением токсикологической оценки. |
| Документация (Глава 4) | Значительных изменений нет | |

| Приказ 916 | GMP ЕАЭС | Обзор различий |
|---|---|---|
| Производство (Глава 5) | Внесены изменения, согласно новой версии GMP ЕС от 2014 г. | Отражены требования к предотвращению перекрёстной контаминации аналогично Главе 3.<br>Внедрены дополнительные требования по контролю поставщиков субстанций и вспомогательных веществ, в том числе, необходимость осуществления выездных аудитов поставщиков субстанций.<br>Вспомогательные вещества и поставщики вспомогательных веществ должны контролироваться на основе результатов формализованной системы оценки рисков для качества.<br>Внесены разъяснения по использованию результатов тестирования сырья и материалов их производителями.<br>Отражены новые требования к предотвращению задержек поставок продукции из-за производственных ограничений. |
| Контроль качества (Глава 6) | Внесены изменения, согласно новой версии GMP ЕС от 2014 г. | Внедрены требования по расследованию результатов отклонения от Спецификаций.<br>Детализированы требования к отбору проб и к работе с отобранными образцами.<br>Прописаны требования к проведению трансфера методик.<br>Дополнительные требования к минимизации рисков перекрёстной контаминации при использовании и перемещении лабораторного оборудования, а также при организации работы микробиологических лабораторий. |
| Деятельность, передаваемая для выполнения другому лицу (аутсорсинг) (Глава 7) | Значительных изменений нет | |
| Претензии и отзыв продукции (Глава 8) | Внесены изменения, согласно новой версии GMP ЕС от 2014 г. | Внедрены требования по расследованию корневых причин возникновения дефектов продукции, в т. ч. с использованием инструментов управления рисками. |
| Самоинспекция (Глава 9) | Значительных изменений нет | |
| Часть II. Основные требования к фармацевтическим субстанциям, используемым в качестве исходного сырья | Значительных изменений нет | |
| Приложение № 1-18 | Значительных изменений нет | |

Источник: [3,4,5].

## Выводы

Из представленных материалов можно сделать вывод, что содержание многих глав правил GMP ЕАЭС было актуализировано в соответствии с требованиями GMP ЕС и значительно отличается от действующих правил GMP РФ (Приказ №916). Производителям ЛС следует обратить внимание на данные различия при подготовке к инспектированию производственных площадок в целях регистрации лекарственных препаратов на территории ЕАЭС.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411969/cncd_21112016_78.

2. Трофимова Е.О. Обзор тенденций на фармацевтическом рынке стран ЕАЭС и СНГ. Ремедиум, 2017; 3: 26-31.

3. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза». [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411921/cncd_21112016_77.

4. Приказ Минпромторга России от 14 июня 2013 г. N 916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики»(с изменениями на 18 декабря 2015 года).[Электронный ресурс]. Режим доступа: http://docs.cntd.ru/document/499029882.

5. Официальный сайт Eudralex. Том 4. Руководства по надлежащей производственной практике.[Электронныйресурс]. Режимдоступа: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en.

**SUMMARY**

***OVERVIEW OF DIFFERENCES IN THE REQUIREMENTS OF GOOD MANUFACTURING PRACTICE RULES IN RUSSIA AND THE EEU***

**Ryazanova V.P., 2nd year master student,**
**Orlov V.A.,competitor of a scientific degree**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The main differences in the requirements of good manufacturing practices rules currently in force in the Russian Federation and the approved GMP rules of the EEU are reviewed.

***Key words*:** drugs, state registration, good manufacturing practice (GMP) of the Russian Federation and the EEU.

**REFERENCES**

1. Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission of November 3, 2016 No. 78 «Rules for the Registration and Examination of Drugs for Medical Use». [Electronic resource]. Access: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411969/cncd_21112016_78.

2. Trofimova E.O. Review of trends in the pharmaceutical market of the countries of the EEU and the CIS. Remedium, 2017; №3: 26-31.

3. Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission of November 3, 2016 No. 77 “On Approval of the Rules for Good Manufacturing Practices of the Eurasian Economic Union”. [Electronic resource]. Access: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411921/cncd_21112016_77.

4. Order of the Ministry of Industry and Trade of Russia of June 14, 2013 N 916 “On Approval of the Rules of Good Manufacturing Practices” (as amended on December 18, 2015).[Electronic resource]. Access: http://docs.cntd.ru/document/499029882.

5. Official website of Eudralex. Volume 4. Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines [Electronic resource] – Access: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en.

## МАРКЕТИНГОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПРОИЗВОДСТВА ЗАРУБЕЖНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИИ

**Самойлова А.А., магистрант 2 года обучения**
Руководитель: **Трофимова Е.О.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** Angelina.samoylova@pharminnotech.com

Результаты проведенного маркетингового исследования показали, что доля локализованной продукции (стадия готовой лекарственной формы и полный цикл производства) составляет не менее 10 % от стоимостных объемов продаж зарубежных препаратов в России.

***Ключевые слова:*** *фармацевтический рынок, локализация производства, лекарственные препараты, ЖНВЛП.*

Локализация производства зарубежных лекарственных препаратов (ЛП) на территории России является одним из приоритетных направлений реализации государственной программы «Фарма 2020», включающей в себя целевые индикаторы, которые должны быть достигнуть в 2020 году [1].Одним из таких показателей является 50%-я доля внутреннего рынка, которую должны занять ЛП, произведенные в России, включая локализованные препараты.

В цели исследования входила оценка достигнутых позиций на российском рынке локализованной продукции.

## Методика исследования

Исследование проведено на основании данных QuintilesIMS о продажах ЛП на российском рынке в период с 2012 по 2016 гг. в розничном игоспитальном сегментах, а также в рамках федеральных льготных программ лекарственного обеспечения. Была сформирована информационная база исследования, включающая лидирующие 430 наименований ЛП, вместе составившие 53% всего стоимостного объема продаж зарубежных ЛП в 2016 г.

Далее на основании базы данных Государственного реестра ЛС (grls.rosminzdrav.ru) ЛП были классифицированы с точки зрения локализации их производства (упаковка, готовая лекарственная форма и полный цикл производства) и присутствия в перечне ЖНВЛП.

## Результаты исследования

Рынок выделенных для анализа зарубежных ЛП (53 % объема продаж зарубежных лекарств) в течение рассматриваемого периода времени продемонстрировал положительный тренд (рисунок 1). Натуральные объемы продаж с 2012 г. по 2016 г. увеличились на 25,8 %, составив 925,3 млн упаковок. В стоимостном выражении продажи выросли на 67,5 % и составили 339,4 млрд руб.

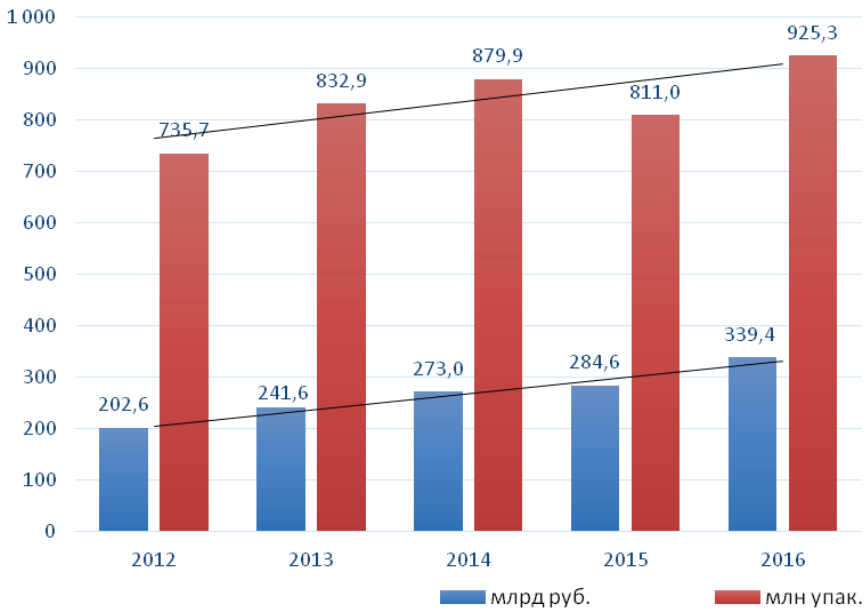



**Рис. 1.** Динамика продаж ЛП, составивших в 2016 году 53 % объема продаж зарубежных ЛП

На долю локализованных препаратов по результатам 2016 г. пришлось 34 % объема рынка выборки (рисунок 2). Препараты достаточной степени локализации (готовой лекарственной формы и полного цикла производства) составили 18 %.




**Рис. 2.** Доли ЛП в стоимостном выражении по степени локализации, 2016 г.

Лидирующие по объему продаж зарубежные ЛП, входящие в перечень ЖНВЛП, занимают основную часть рынка (55 %). Из этой части нелокализованные препараты составили 44 %, а локализованные (глубина локализации – не менее стадии лекарственной формы) – 11 % (рисунок 3). В 2016 г. в денежном выражении объем продаж локализованных препаратов данной выборки из перечня ЖНВЛП составил 37,4 млрд.руб, а в натуральном 101,3 млн. упаковок.

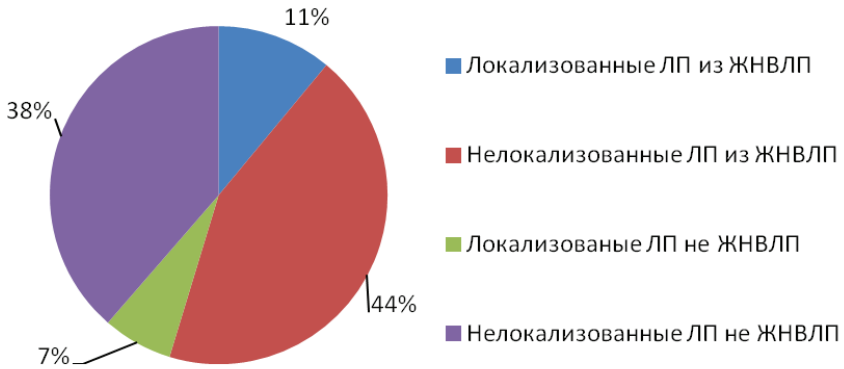



**Рис. 3.** Структура объема продаж в денежном выражении зарубежных ЛП в зависимости от включения в перечень ЖНВЛП, 2016 г.

В рейтинге торговых наименований в 2016 г. первое место занял Ревлимид, противоопухолевое средство, второе место – Калетра, препарат для комплексного лечения СПИДа, третье – Актовегин, активизирующий обмен веществ в тканях (таблица 1).

**Таблица 1**

**ТОП-10 ЛОКАЛИЗОВАННЫХ ЛП ПО ОБЪЕМУ ПРОДАЖ В СТОИМОСТНОМ ВЫРАЖЕНИИ**

| Рейтинг | | Торговое наименование | МНН | Компания-производитель | Объем продаж, 2016 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | рубли | | |
| 2016 | 2015 | | | | млн | Доля от общего объёма продаж в 2016 году, % | +% к 2015 |
| 1 | 5 | РЕВЛИМИД | Леналидомид | Селджен Интернэшнл Сарл | 8 833,1 | 5,9 | 140,8 |
| 2 | 2 | КАЛЕТРА | Лопинавир+ Ритонавир | «ЭббВи» | 5 073,4 | 3,4 | 2,8 |

| Рейтинг | | Торговое наименование | МНН | Компания-производитель | Объем продаж, 2016 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | рубли | | |
| 2016 | 2015 | | | | млн | Доля от общего объёма продаж в 2016 году, % | +% к 2015 |
| 3 | 1 | АКТОВЕГИН | - | Никомед | 4 685,7 | 3,2 | -10,1 |
| 4 | 7 | ДЕТРАЛЕКС | Гесперидин+ Диосмин | Лаборатории Сервье | 4 017,3 | 2,7 | 31,1 |
| 5 | 4 | КАРДИОМАГНИЛ | Ацетилсалициловая к-та + Магния гидроксид | Никомед | 4 014,9 | 2,7 | 6,0 |
| 6 | 8 | ЛАНТУС СОЛОСТАР | Инсулин Гларгин | СанофиАвентис | 3 472,6 | 2,3 | 29,3 |
| 7 | 6 | КОНКОР | Бисопролол | Мерк КГаА | 3 171,6 | 2,1 | -3,7 |
| 8 | 3 | ГЕРЦЕПТИН | Трастузумаб | Ф.Хоффман Ля Рош Лтд | 3 082,0 | 2,1 | -36,9 |
| 9 | 9 | ДЮФАСТОН | Дидрогестерон | Эббот | 2 861,1 | 1,9 | 12,0 |
| 10 | 10 | КРЕСТОР | Розувастатин | АстраЗенека | 2 838,9 | 1,9 | 53,2 |

В 2016 году компания Nikomed/Takeda на фоне роста продаж в 2,5 раза опередила компанию Roche – лидера 2015 года, и возглавила Топ-10 (таблица 2). Roche опустилась на 6-е место в рейтинге, показав выраженную отрицательную динамику.

**Таблица 2**

**ТОП-10 КОМПАНИЙ-ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ПО ОБЪЕМУ СТОИМОСТНЫХ ПРОДАЖ ЛОКАЛИЗОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

| Рейтинг | | Компания-производитель | Объем продаж, 2016 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | рубли | | |
| 2016 | 2015 | | млн | Доля от общего объёма продаж в 2016 году, % | +% к 2015 |
| 1 | 2 | NYCOMED/TAKEDA | 12 048,0 | 8,1 | -3,3 |
| 2 | 3 | ABBOT | 11 437,8 | 7,7 | 13,9 |
| 3 | 5 | ASTRAZENEKA | 9 806,9 | 6,6 | 25,6 |
| 4 | 4 | SANOFI-AVENTIS | 9 721,6 | 6,6 | 9,3 |
| 5 | 6 | ABBVIE | 9 578,2 | 6,5 | 30,3 |
| 6 | 1 | ROCHE | 9 221,6 | 6,2 | -28,3 |
| 7 | 10 | CELGENE | 8 833,1 | 6,0 | 140,8 |
| 8 | 7 | ASTELLAS PHARMA | 8 634,6 | 6,0 | 20,5 |
| 9 | 8 | SERVIER | 8 014,4 | 5,4 | 20,3 |
| 10 | 9 | GEDEON RICHTER | 6 129,0 | 4,1 | 30,0 |

**Выводы**

Проводимая политика в сфере госзакупок ЛП (правило «третий лишний»), а также меры государственной промышленной политики повлияли на значительное увеличение объемов выпускаемой на территории России фармацевтической продукции [2]. Однако несмотря на отсутствие преимуществ в системе госзакупок, среди локализованной продукции превалирует стадия упаковки. Достаточно глубо-

кая степень локализации характерна для препаратов, на долю которых в составе выборки (55 % стоимостных продаж всех зарубежных ЛП) приходится 18 %. Полученные данные позволяют сделать вывод, что доля данной группы ЛП на сегодняшний день составляетне менее 10 % всего рынка зарубежных препаратов в России.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Государственная программа Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности на 2013-2020 годы»(в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2017 г. № 1673).

2. Трофимова Е.О. «Новая реальность» российского фармацевтического рынка. Ремедиум, 2016; 6: 14-17.

**SUMMARY**

***MARKET RESEARCH OF THE RESULTS OF THE FOREIGN MEDICINES MANUFACTURING LOCALIZATION IN RUSSIA***

**Samojlova A.A. 2nd year master student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The results of the marketing research showed that the share of localized products (the stage of the finished dosage form and the full production cycle) is at least 10% of the value sales of foreign drugs in Russia.

***Key words*:** pharmaceutical market, localization ofproduction, essential medicines.

**REFERENCES**

1. The State Program of the Russian Federation «Development of the pharmaceutical and medical industry for 2013-2020» (as amended by Decree of the Government of the Russian Federation No. 1673 of December 28, 2017).

2. Trofimova E.O. «New reality» of the Russian pharmaceutical market. Remedium, 2016; 6: 14-17.

## ОБЗОР АКТУАЛЬНЫХ НАПРАВЛЕНИЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ В ОБЛАСТИ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ

**Сидоров К.О., асп. 3 года обучения**
Руководитель: **Марченко Н.В**., к. фарм. н, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mai***l: kirill.sidorov@pharminnotech.com

Политика научно-технического развития в последние несколько десятилетий сильно изменилась. Раньше ее основной функцией было финансирование фундаментальных исследований и реализация процесса генерации новых знаний. Существенной была ее роль в поддержке научных и исследовательских организаций посредством участия в реализации государственных программ. По мере развития области научных исследований, повышения их влияния нарост экономики и конкурентоспособности компаний, основной целью научно-технической политики стало создание условий для роста эффективности исследований и формирование связи между представителями научных структур и бизнес-сообщества для передачи знаний. В соответствии с этими положениями, был проведен анализ основных стратегических документов в области развития фармацевтической науки и промышленности России. В результате была получена информация о содержании основных анализируемых документов.

***Ключевые слова:*** *лекарственные препараты, фармацевтическая промышленность, инновации.*

## Введение

В настоящей обзорной статье были проанализированы действующие стратегические и программные документы в области развития фармацевтической науки и промышленности России в сегменте промышленного производства лекарственных препаратов (ЛП), а именно:

• Государственная программа «Развитие здравоохранения»;

• Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года;

• Технологическая платформа «Медицина будущего» (Протокол заседания Правительственной комиссии по высоким технологиям и инновациям от 01.04.2011 г. № 2);

• Федеральная целевая программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу», утвержденная Правительством РФ от 17.02.2011 N 91 (первая редакция).

## Основная часть

Несмотря на неуклонный рост затрат на научные исследования, которые достигли в ряде стран уровня 2-3 % ВВП, даже самые обеспеченные государства не могут позволить себе проводить высокотехнологичные исследования по всему фронту науки. Возникла острая потребность в выборе приоритетных направлений, на которых необходимо сконцентрировать основные усилия правительства и в которые должны в первую очередь инвестироваться средства бюджета. Поэтому важнейшей задачей научной политики государства стала разработка инструментов определения научно-технологических приоритетов, а также механизмов их реализации. В связи с этим, в Российской Федерации был принят ряд стратегических и программных документов, определяющих основные векторы развития научных исследований в стране.

В государственной программе «Развитие здравоохранения», утвержденной Постановлением Правительства РФ от 26.12.2017 N 1640, предусмотрены несколько специальных подпрограмм, касающихся развития и внедрения инновационных методов диагностики, профилактики и лечения, а также основ персонализированной медицины и развития кадровых ресурсов в здравоохранении (подпрограммы 2 и 4 соответственно). В качестве целей данных подпрограмм обозначены: «разработка инновационных средств диагностики, лекарственных препаратов и биомедицинских клеточных продуктов» (подпрограмма 2) и обеспечение отрасли квалифицированными специалистами с использованием программ непрерывного дополнительного профессионального образования и использованием интерактивных образовательных модулей.

Таким образом, развитие здравоохранения через применение инновационных технологий в терапии заболеваний и производстве лекарственных препаратов, а также обеспечение отрасли квалифицированными специалистами становится одной из основных задач государства.

В Протоколе заседания Правительственной комиссии по высоким технологиям и инновациям от 01.04.2011 г. № 2 выделена Технологическая платформа «Медицина будущего».

Целью данной технологической платформы является создание сегмента медицины будущего, базирующегося на совокупности «прорывных» технологий, определяющих возможность появления новых рынков высокотехнологичной продукции и услуг, а также быстрого распространения передовых технологий в медицинской и фармацевтической отраслях. В качестве основных задач платформа предусматривает фокусировку ресурсов на разработке и коммерциализации конкурентоспособных на внутреннем и внешнем рынках медицинских технологий, продуктов и услуг. В качестве продукции платформы рассматриваются инновационные фармацевтические препараты, в т.ч. созданные с помощью технологии биоинженерии.

Задачи развития фармацевтической промышленности на принципиально новом технологическом уровне впервые были сформулированы в «Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года», принятой еще в 2009 году. В Стратегии указывалось, что российская фармацевтическая промышленность использует около 8 тысяч условных тонн субстанций в год, из которых около 1,7-1,9 тысяч условных тонн производят российские предприятия. Образующийся дефицит закрывается импортом субстанций, при этом основными странами, из которых происходят поставки на российский рынок, являются Китай и Индия. Разумеется, качество субстанций, ввозимых из этих стран, остается под вопросом. Поэтому, для развития фармацевтической промышленности, повышения качества жизни граждан и обеспечения национальной безопасности необходимы меры, способствующие развертыванию производства высокотехнологичных фармацевтических субстанций на территории России.

В качестве одного из основных мероприятий было названо стимулирование организации производства высокотехнологичных химических и биотехнологических субстанций на территории Российской Федерации, что в свою очередь предполагает проведение научно-исследовательских работ по созданию инновационных фармацевтических субстанций и аналогов импортируемых дженериковых лекарственных средств.

Для реализации принятой «Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года» была принята ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу», утвержденная Постановлением Правительства РФ от 15.04.2014 N 305 (редакция, утвержденная Постановлением Правительством РФ от 28.12.2017 N 1673), целью которой был переход фармацевтической и медицинской промышленности на инновационную модель развития.

В качестве основных задач Программы были названы:

• технологическое перевооружение производственных мощностей отечественной фармацевтической и медицинской промышленности до экспортоспособного уровня, а также государственных учреждений науки и образования и создание научно-исследовательского потенциала для выпуска конкурентоспособной продукции;

• вывод на рынок инновационной продукции, выпускаемой отечественной фармацевтической и медицинской промышленностью; увеличение экспортного потенциала отечественной фармацевтической и медицинской промышленности в 8 раз по сравнению с 2010 годом;

Данная стратегия концентрировала своё внимание на технологическом развитии отрасли, взаимодействии учреждений науки и образования с государственными органами. Основной целью стратегии является создание превосходства в сфере производства лекарственных препаратов через развитие технологий и повышение уровня высококвалифицированных кадров.

Новые перспективы развития научных исследований и разработок лекарственных средств могут быть связаны с реализацией Национальной технологической инициативы (НТИ) – в соответствии с ключевыми задачами, поставленными Президентом России Владимиром Путиным 4 декабря 2014 года в Послании к Федеральному собранию.

НТИ будет включать системные решения по определению ключевых технологий, необходимых изменений в области норм и правил, работающих мер финансового и кадрового развития, механизмов вовлечения и вознаграждения носителей необходимых компетенций. Выбор будет проводиться с учетом основных трендов мирового развития, исходя из приоритета сетевых технологий, сконцентрированных вокруг человека, как конечного потребителя. Основной целью НТИ является формирование новых ключевых рынков, на которых Российская Федерация будет выступать в качестве лидера и диктовать тренды для последующего развития данных направлений.

## Заключение

Как мы видим в последнее время на государственном уровне была осознана необходимость поддержки научных исследований и разработок в сфере фармацевтики. В «Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года» было обращено внимание на то, что доля инновационных препаратов отечественного производства составляет на фармацевтическом рынке России менее 1 %, в то время как доля импортных инновационных ЛП – 34 %. Государством была поставлена задача по «стимулированию разработки и производства инновационных лекарственных средств и поддержке экспорта российских лекарств» с целью перехода на инновационную модель развития. В дальнейшем эта задача в той или иной степени конкретизовалась во многих программных документах государства, которые и легли в основу данного обзора. Вмешательство государства оказывает существенное влияние на развитие фармацевтической отрасли, поскольку без него развитие одной из самых наукоемких отраслей становится невозможным.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Постановление Правительства РФ от 26.12.2017 N 1640 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения».

2. Протокол заседания Правительственной комиссии по высоким технологиям и инновациям от 01.04.2011 г. № 2.

3. Приказ Минпромторга РФ от 23.10.2009 N 965 «Об утверждении Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года».

4. Постановление Правительства РФ от 15.04.2014 г. N 305 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности на 2013 – 2020 годы».

**SUMMARY**

***OVERVIEW OF ACTUAL DIRECTIONS OF THE STATE POLICY IN THE FIELD OF SCIENTIFIC AND TECHNICAL DEVELOPMENT OF THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY***

**Sidorov K.O., 3th year postgraduate student**
**St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University**
**197376 St. Petersburg, Prof. Popov St., 14, Russian Federation**

The analysis of the main strategic documents in the field of development of pharmaceutical science and industry of Russia was carried out to determine those provisions that relate to the segment of production of drug. As a result, information was obtained on the content of the main documents analyzed.

***Key words*:** medicines, pharmaceutical industry, innovations.

**REFERENCES**

1. The order of the Government of the Russian Federation of 26.12.2017 N 1640 «About the approval of the state program for the Russian Federation» Development of health care».

2. Minutes of the meeting of the Government Commission on high technologies and innovations dated 01.04.2011 № 2.

3. The order of the Ministry of industry and trade of the Russian Federation of 23.10.2009 N 965 «About the approval of Strategy of development of the pharmaceutical industry for the Russian Federation».

4. The order of the Government of the Russian Federation of 15.04.2014 N 305 «About the approval of the state program for the Russian Federation «Development of the pharmaceutical and medical industry for 2013 – 2020».

## ИССЛЕДОВАНИЕ РОССИЙСКОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА В РАМКАХ СЕГМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

**Сиукаева Д.Д., ассистент кафедры УЭФ, Павленко Н.И., студ. 5 курса,**
**Баяндуров Д.А., студ. 5 курса**
Руководители: **Наркевич И.А.,** доктор фарм. наук, проф.,
**Немятых О.Д.,** доктор фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** siukaeva.dina@pharminnotech.com

В работе приведен многовекторный маркетинговый анализ рынка антибактериальных препаратов, применяемых для лечения пневмонии в педиатрической практике. Выявлено, что наибольшая (55,21 %) доля препаратов для этиотропной терапии пневмонии у детей представлена зарубежными предприятиями-производителями. Наибольший удельный вес на рынке имеют препараты в формах порошков и лиофилизатов (44,31 %), таблеток (35,00 %), а также растворов для инъекций (13,00 %). Установлено, что абсолютное большинство репрезентованных на российском рынке препаратов (32,50 %) относятся к группе J01D Бета-лактамные антибиотики другие.

***Ключевые слова:*** *фармацевтический рынок, антибактериальные препараты, пневмония, педиатрия.*

Согласно статистике ВОЗ пневмония входит в перечень десяти наиболее распространенных причин летальности во всем мире и ежегодно уносит жизни примерно 1,1 млн детей, обуславливая при этом смертность в 17,5 % случаев у пациентов в возрасте до 5 лет [1,3,4,5,6].

*Целью работы* было оценить современное состояние российского рынка препаратов категории J «Противомикробные препараты для системного использования» Anatomical Therapeutic Chemical classification system, применяемых в качестве этиотропной терапии с внебольничной пневмонией в педиатрической практике.

Исследование проводили путем анализа Государственного реестра лекарственных средств по состоянию на конец 2017 г. [2].

Установлено, что в обращении на фармацевтическом рынке России находятся лекарственные препараты 1178 наименований, среди которых 44,79 % – отечественного и 55,21 % – импортного происхождения. Существенный вклад в структуру импорта вносят 16 стран, формируя таким образом более 40 % ассортимента. При этом обращает на себя внимание тот факт, что подавляющее число продуцентов расположено в России.

Сравнительная оценка вклада отдельных форм выпуска в общую структуру ассортимента указывает на тот факт, что наибольший удельный вес в исследуемом разрезе имеют порошки и лиофилизаты (44,31 %), таблетки (35,00 %) и растворы для инъекций (13,00 %). Другие формы выпуска в структуре предложения суммарно охватывают всего 7,69 %. Обращает на себя внимание отсутствие на рынке корригированных форм, предпочтительных для использования в педиатрической практике.

Исследование распределения ассортимента лекарственных средств, применяемых для лечения пневмонии у детей, по особенностям химического строения и биологической активности позволило выделить группы антибактериальных средств с наибольшим удельным весом, а именно: цефалоспорины (32,50 %), фторхинолоны (19,44 %), макролиды (16,55 %), пенициллины (14,00 %). Примечательно, что все остальные фармакотерапевтические группы суммарно охватывают менее 20 %. При этом ширина ассортимента в группе J01D «Бета-лактамные антибиотики другие» указывает на приоритетность использования лекарственных препаратов в разрезе фармакологической коррекции пневмонии в педиатрии.

Следует отметить, что в исследуемом сегменте фармацевтического рынка преобладают препараты на основе ципрофлоксацина (6,36 %), азитромицина (5,94 %), левофлоксацина (5,34 %), кларитромицина (4,15 %), цефтриаксона (5,84 %), метронидазола (5,09 %), комбинации «амоксициллин+клавулановая кислота» (4,58 %), офлоксацина (3,73 %), цефотаксима (3,31 %), цефтазидима (3,05 %), цефазолина (2,97 %), меронема (2,97 %), цефепима (2,71 %), амоксициллина (2,63 %). Вклад лекарственных препаратов, фармацевтическая разработка которых базируется на иных международных непатентованных наименованиях, сравнительно невелик и составляет менее 3 % для отдельной позиции.

Таким образом, обобщая все вышеизложенное, есть основания заключить, что заполнение отечественного фармацевтического рынка антибактериальными средствами для лечения пневмонии у детей сегодня осуществляется в основном препаратами зарубежных производителей. При этом репрезентованные позиции разработаны преимущественно на основе активных компонентов-представителей бета-лактамов, макролидов и фторхинолоновв формах порошков и лиофилизатов, таблеток и растворов для инъекций, что, в свою очередь, предоставляет врачу ограниченные возможности вариабельности фармакотерапии в условиях нарастающей пневмонии, соответствующей возрасту ребенка, микробному пейзажу и картине антибиотикорезистентности. Привлекательным для национального производителя является разработка корригированных форм, что, в конечном итоге, позволит повысить эффективность деятельности по оптимизации лекарственного обеспечения детей с внебольничной пневмонией.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. WorldHealthOrganization. Информационный бюллетень (ноябрь 2016) URL: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/. (дата обращения 11.03.2017).

2. Государственный реестр лекарственных средств. URL: https://www.grls.rosminzdrav.ru/. (дата обращения 30.12.2017).

3. Наркевич И.А. Фармацевтическая разработка лекарственных препаратов для педиатрической практики: фундаментальные основы и специфические особенности/И.А. Наркевич, О.Д. Немятых, И.И. Басакина, Д.Д. Сиукаева//Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – №3(16). С. 194-201

4. Наркевич И.А. Система фармаконадзора: международный опыт и перспективы в России / И.А. Наркевич, О.Д. Немятых, Е.В. Кулдыркаева, В.Е. Шумлянская, Д.Д. Сиукаева // Фармация. – 2016. – №7, Т.65. – С. 3-7.

5. Сиукаева Д.Д. Внебольничная пневмония в педиатрии: тактика фармакологической коррекции и центральные аспекты фармакоэкономики. Сиукаева Д.Д., Немятых О.Д.//Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т.11, №6(66). – С. 114-118.

6. Сиукаева Д.Д. Антибиотикотерапия внебольничной пневмонии в педиатрии: региональные аспекты/ Сиукаева Д.Д., Баяндуров Д.А., Емелина О.С., Савельева Д.В., Павленко Н.И.//Молодая фармация – потенциал будущего. – 2017. – С. 912-917.

## SUMMARY

### *RESEARCH OF THE RUSSIAN PHARMACEUTICAL MARKET WITHIN THE FRAMEWORK OF THE SEGMENT OF DRUGS FOR TREATMENT OF PNEUMONIAIN CHILDREN*

**Siukaeva D.D., Assistant of the Department of Management and Economics of Pharmacy,**
**Pavlenko N.I., 5th year student,**
**Bayandurov D.A., 5th year student**
**St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University**
**14 lit. A, Prof. Popov st., St. Petersburg, 197376, Russia**

The paper presents a multi-vector marketing analysis of the market for antibacterial drugs used to treat pneumonia in pediatrics.The results of present work show that the largest (55,21 %) share of drugs for etiotropic therapy of pneumonia in pediatrics is represented by foreign manufacturers. Drugs in form of powders and lyophilizates (44,31 %), tablets (35,00 %), and injections (13,00 %) have the largest specific weight on market. The presentation of beta-lactam antibiotics – 32,50 % is most frequent.

***Key words*:** pharmaceutical market, antibiotics, pneumonia, pediatrics.

## REFERENCES

1. World Health Organization. Newsletter (November 2016) [electronic resource]. – 2017. URL: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/.

2. State Register of Medicines (December 2017)[electronic resource]. – 2017. URL: https://www.grls.rosminzdrav.ru/.

3. Narkevich I.A. Pharmaceutical development of drugs for pediatric practice: fundamental bases and specific features / Narkevich I.A., Nemyatykh O.D., Basakina I.I., Siukaeva D.D. // Drug development and registrarion. – 2016. – №3 (16). – P. 194-201.

4. Narkevich I.A. Pharmacovigilance system: international experience and prospects in Russia / Narkevich I.A., Nemyatykh O.D., Kuldyrkaeva E.V., Shumlyanskaya V.E., Siukaeva D.D. // Fharmatsiya. – 2016.V.65. – №7. P. 3-7.

5. Siukaeva D.D. Community-acquired pneumonia: tactics of pharmacological correction and central aspects of pharmacoeconomics / Siukaeva D.D., Nemyatykh O.D. // Bashkortostan medical journal. – 2016. – T.11, №6 (66). – P. 114-118.

6. Siukaeva D.D. Antibiotic therapy community-acquired pneumonia in pediatrician practice: local aspects/ Siukaeva D.D., Bayandurov D.A., Emelina O.S., Savelyeva D.V., Pavlenko N.I. //Young pharmacy – potential future. – 2017. –P. 912-917.

## СУЩНОСТЬ МЕТОДА FMEA И АНАЛИЗ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ РИСКОВ НА ЕГО ОСНОВЕ

**Стороженко Я.А., магистрант 1-го года обучения**
Руководитель: **Орлов А.С.**, канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** storozhenko.yana@mail.ru

В статье описан один из методов анализа и оценки рисков – Анализ характеристик и последствий дефектов (FMEA, Failure Mode Effects Analysis). Представлены результаты использования метода FMEA для анализа и оценки рисков процесса асептического розлива полупродукта в стерильные пакеты.

***Ключевые слова**: риск, анализ и оценка риска, FMEA.*

Метод FMEA (Failure Mode Effects Analysis**)**, который также называется методом анализа видов и последствий отказов, предназначен для оценки потенциальных характеристик дефектов по процессу, а также их возможных последствий для результатов процесса и/или свойства продукции. При выявлении дефекта следует разработать действия по снижению риска, чтобы исключить потенциальные опасности (дефекты). В основе этого метода лежит понимание процесса и продукции. Все процессы разбиваются на отдельные этапы, каждый из которых оценивается в отдельности. Метод FMEA является мощным инструментом для суммирования важных факторов, к которым относятся характеристика дефектов, причина, приводящая к таким дефектам, а также тяжесть возможных их последствий [1].

Главным образом метод FMEA используют для определения приоритетности риска и для отслеживания эффективности действий, принятых для его уменьшения. Метод FMEA применяют для оборудования и технических средств, а также для анализа производственных процессов. Он определяет уязвимые операции или элементы системы. Результаты этого метода могут служить основой для планирования или дальнейшего анализа, рекомендаций для использования ресурсов [1].

Классификация отдельных рисков проводится по балльной шкале. На различных предприятиях шкалы ранжирования различны. Некоторые модели FMEA используют высокую детализацию оценки, другие менее детализированную шкалу оценки (высокий, средний, низкий уровень) [2].

Самым распространённым вариантом модели FMEA является количественная пятибалльная шкала для каждого критерия. В этом случае оцениваются три показателя:

**S – тяжесть/серьёзность последствий** – экспертная оценка, выставляемая по шкале от 1 до 5 баллов, устанавливающая тяжесть последствий несоответствия (тяжесть увеличивается с увеличением балла);

**O – вероятность возникновения –** экспертная оценка, выставляемая по шкале от 1 до 5 баллов, устанавливающая частоту возникновения причины несоответствия (вероятность увеличивается с увеличением балла);

**D – вероятность обнаружения** – экспертная оценка, выставляемая по шкале от 1 до 5 баллов для способности существующих методов контроля обнаруживать потенциальные причины (уменьшается с увеличением балла).

Оценка количественных показателей и выбор баллов проводится в зависимости от каждого конкретного риска с учётом знаний о процессе или продукте.

В конечном итоге рассчитывается приоритетное число риска (ПЧР), которое представляет собой обобщенную количественную характеристику несоответствия, его причины или последствия, учитывающее его тяжесть и вероятности возникновения и обнаружения. Приоритетное число риска определяется в виде произведения трех рассмотренных выше показателей. В зависимости от полученного значения ПЧР определяется уровень риска и его приемлемость (таблица 1).

**Таблица 1**

**РАНЖИРОВАНИЕ ЗНАЧЕНИЙ ПЧР**

| Приемлемость | Уровень риска | Диапазон ПЧР |
|---|---|---|
| Приемлемый | Низкий риск (НР) | 0…29 |
| Требуется управление | Средний риск (СР) | 30…59 |
| Неприемлем | Высокий риск (ВР) | 60…125 |

Анализ рисков методом FMEA был проведен на примере процесса асептического розлива полупродукта в стерильные пакеты, а его результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

**АНАЛИЗ РИСКОВ ПРИ АСЕПТИЧЕСКОМ НАПОЛНЕНИИ ПАКЕТОВ ПОЛУПРОДУКТОМ**

| № п/п | Потенциальное несоответствие | Последствия потенциального несоответствия | Тяжесть/ серьезность (S) | Возможные причины ошибки/отказа | Вероятность возникновения (O) | Средства контроля | Вероятность обнаружения (D) | ПНР=S*O*D | Действия по снижению рисков |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. | Некачественно произведенная подготовка персонала | Контаминация полупродукта | 5 | Некачественная подготовка одежды персонала | 2 | Периодический мониторинг отделом контроля качества (ОКК) | 1 | 10 | Постоянный мониторинг ОКК;<br>Валидация режимов стерилизации технологической одежды |
| | | | 5 | Ошибочные действия персонала | 2 | Контроль за выполнением действий | 1 | 10 | Регулярное обучение персонала, применение практических занятий по подготовке персонала |
| 2. | Некачественно произведенная подготовка производственных помещений | Контаминация полупродукта | 5 | Некачественное приготовление дезинфицирующих средств | 2 | Периодический мониторинг ОКК | 1 | 10 | Постоянный мониторинг ОКК |
| | | | 5 | Ошибочные действия персонала | 2 | Контроль за выполнением действий | 1 | 10 | Регулярное обучение персонала, применение практических занятий по подготовке производственных помещений |
| 3. | Некачественно произведенная подготовка оборудования | Контаминация полупродукта | 5 | Некачественное приготовление дезинфицирующих средств | 2 | Периодический мониторинг ОКК | 1 | 10 | Постоянный мониторинг ОКК |
| | | | 5 | Ошибочные действия персонала | 2 | Контроль за выполнением действий | 1 | 10 | Регулярное обучение персонала, применение практических занятий по подготовке персонала |
| | | | 5 | Оборудование для проверки целостности фильтров неисправно | 1 | Технологическое обслуживание оборудования;<br>Периодическая поверка оборудования | 2 | 10 | Закупка оборудования у одобренного поставщика |

| № п/п | Потенциальное несоответствие | Последствия потенциального несоответствия | Тяжесть/ серьезность (S) | Возможные причины ошибки/отказа | Вероятность возникновения (O) | Средства контроля | Вероятность обнаружения (D) | ПЧР=S*O*D | Действия по снижению рисков |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4. | Подготовка фильтра произведена не качественно | Контаминация полупродукта | 5 | Ошибочные действия персонала | 2 | Контроль за выполнением действий | 1 | 10 | Регулярное обучение персонала, применение практических занятий по подготовке персонала |
| 5. | Фильтр ненадлежащего качества | Сторонние примеси в полупродукте | 5 | Брак фильтра (возможное отсоединение частиц) | 1 | Проверка на целостность | 3 | 15 | Выбор и оценка поставщика фильтров; Валидация |
| 6. | Повреждение компонентов системы в процессе стерилизующей фильтрации | Контаминация полупродукта | 5 | Нарушение герметичности фильтра | 1 | Отсутствует | 5 | 25 | Проверка на целостность |
| | | Контаминация полупродукта | 5 | Неэффективная стерилизация вследствие забивания пор фильтра | 1 | Отсутствует | 5 | 25 | Валидация процесса |
| | | Контаминация полупродукта | 5 | Повреждение фильтра в процессе установки | 1 | Визуальный | 3 | 15 | Обучение персонала по установке фильтров и обнаружению дефектов |
| | | Контаминация полупродукта | 5 | Износ шлангов многоразового использования | 4 | Визуальный перед использованием | 4 | 80 | Использование шлангов отдельно для каждого препарата; Определение периодичности замены шлангов; Валидация очистки |
| | | Контаминация полупродукта | 5 | Неправильная установка коннекторов | 3 | Контроль за выполнением действий | 1 | 15 | Регулярное обучение персонала, применение практических занятий по подготовке персонала |
| 7. | Остановка насоса | Контаминация | 5 | Поломка оборудования | 2 | Техническое обслуживание оборудования | 3 | 30 | Закупка оборудования у одобренного поставщика; Наличие резервного оборудования |
| | | | 5 | Отключение электричества | 1 | Отсутствует | 5 | 25 | Установка генератора электричества |
| 8. | Остановка ламинара | Контаминация | 5 | Износ фильтров | 2 | Техническое обслуживание | 5 | 50 | Валидация ламинара |
| | | | 5 | Отключение электричества | 1 | Отсутствует | 5 | 25 | Установка генератора электричества |

В результате произведенного анализа и оценки рисков, обнаруженных при асептическом розливе полупродукта в стерильные пакеты, можно сделать следующие выводы:

1) Для рисков с низким уровнем применение необходимых для снижения их уровня мер не требуется (предложены меры для улучшения ведения процесса);

2) Для рисков со средним уровнем (остановка насоса и износ фильтров ламинара) требуется принятие необходимых мер по снижению рисков и недопущение увеличение ПЧР;

3) Для рисков с высоким уровнем (износ шлангов многоразового использования при стерилизующей фильтрации) необходима обязательная внедренная программа по удержанию рисков под контролем для снижения или устранения выявленных потенциальных несоответствий, направленных на снижение показателей S, O, D и ПЧР.

Метод FMEA позволяет путем предвидения и анализа возможных дефектов на любых этапах жизненного цикла продукции добиваться повышения качества, предотвращать возможные дефекты и снижать возможные последствия от них. Затрачивая сравнительно незначительное количество усилий, средств и ресурсов, можно получить значительный эффект, снизив количество отказов и негативных последствий от них.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. ICH Q9 – Risk Quality Management. 2008. – 11 с.

2. Стороженко, Я.А. Виды производственных рисков на фармацевтическом предприятии и причины их возникновения / Я.А. Стороженко // Сборник материалов V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 8-9 ноября 2017 г.. – СПб: СПХФА, 2017. – С. 383-386.

**SUMMARY**

***THE ESSENCE OF THE METHOD FMEA AND ANALYSIS OF PRODUCTION RISK BASED ON IT***

**Storozhenko Y.A., 1st year undergraduate student**
**St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., Saint Petersburg, 197376, Russian Federation**

The article describes one of the methods of risk analysis and evaluation – analysis of the characteristics and consequences of defects (FMEA). The results of using the FMEA method to analyze and assess the risks of the process of aseptic filling of the semi-product into sterile bags are presented.

***Key words*:** risk, risk analysis and assessment, FMEA.

**REFERENCES**

1. ICH Q9 – Risk Quality Management. 2008. – 11 p.

2. Storozhenko, Y.A. Types of production risks at the pharmaceutical enterprise and the reasons for their occurrence / Y.A. Storozhenko // The collection of materials of the V Russian conference with international participation «Innovation in the health of the nation», Saint-Petersburg, 8-9 November, 2017. – SPb.: SPCPA, 2017. – P. 383-386.

## РИСК-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ПОДХОД В УПРАВЛЕНИИ АПТЕЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИЕЙ

**Стрелков С.В., асп. 3 года обучения**
Руководитель: **Подушкин В.Ю**., канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail***: stanislav.strelkov@pharminnotech.com

В настоящее время в России происходит активное развитие национальной политики в области лекарственного обеспечения с ориентацией на международные требования. В связи с этим осуществляется

быстрый переход фармацевтической отрасли к системе надлежащих практик и стандартов, в частности, внедрение в аптечные организации правил надлежащей аптечной практики (НАП). В основе НАП лежит система менеджмента качества, обязательным элементом которой является анализ рисков. Для аптечных организаций данные понятия являются новыми, поэтому были проанализированы основные определения, принципы организации системы анализа рисков и предложен общий алгоритм процедуры оценки рисков для облегчения координации работ в организации по идентификации и управлению рисками.

***Ключевые слова:*** *риск качества, управление рисками, система менеджмента качества, Надлежащая аптечная практика.*

**Экспериментальная часть**

Объект исследования – структурные подразделения с рецептурно-производственным отделом аптечной сети АО «Петербургские аптеки».

Для снижения количества последствий опасных событий и достижения поставленных целей организации все чаще применяют процессы менеджмента риска [3]. Управление рисками – это система мероприятий, направленных на получение разумной степени уверенности в правильности принимаемых решений и уменьшение доли неопределенности в отношении последствий таких решений. Организация осуществляет управление риском посредством его идентификации, анализа и последующего оценивания, будет ли риск изменен воздействием, чтобы соответствовать установленным критериям риска [2]. Основной принцип, заложенный в эту систему: не избегать риска, а предвидеть его и минимизировать.

Данный алгоритм поведения применим к различным видам риска, но в первую очередь важна оценка рисков по качеству в ходе производственного процесса для аптечных организаций с рецептурно-производственным отделом, а особенно аптек, имеющих разрешение на изготовление стерильных лекарственных форм. В процессе производства необходимо оценивать возникающие риски для качества продукции и управлять ими с помощью активного применения методов ослабления потенциальных рисков.

Основные этапы оценки рисков

Сбор информации. Источник информации – претензии от покупателей, любые выявленные несоответствия установленной процедуре/ процессу/ методу/ алгоритму анализа, планируемые изменения. Руководители структурных подразделений собирают эту информацию от своих сотрудников, анализируют ее и, в случае принятия решения о необходимости оценки рисков, составляют об этом служебную записку и передают ее начальнику департамента организации фармацевтической деятельности (ОФД).

Начальник департамента ОФД проводит сбор дополнительной информации из обзоров по качеству, внутренней нормативной документации с целью выявления предмета обсуждения и назначает совещание по качеству.

Формирование экспертной группы. На совещании по качеству назначается команда по оценке рисков. В состав команды входят начальник отдела контроля и лицензирования, руководители подразделений, провизор-аналитик. Ответственность за общее руководство процедурой оценки и управления рисками несет владелец риска (модератор).

В компании АО «Петербургские аптеки» за основной метод оценки рисков принят метод FMEA (Failure Mode Effects Analysis) – анализ видов и последствий отказов. Это специализированный и информативный метод, он помогает оценить потенциальные аварии при проведении процесса и их вероятные последствия для производства и/ или характеристик продукции. В ходе проведения FMEA определяют элементы/ действия внутри системы, делающие ее потенциально уязвимой.

Идентификация риска. Команда по управлению рисками в ходе совещания должна ответить на вопросы: что может или могло бы случиться? (для выявления потенциальной опасности), связанной с объектом оценки (дефектом, несоответствием или изменением); какова вероятность, что это произойдёт? (для выявления вероятности появления потенциальной опасности); каковы могут быть последствия? (для оценки возможных последствий). Результатом работы команды по оценке рисков должен быть перечень потенциальных опасностей выявленного дефекта, последствий и причин потенциальных опасностей.

Модератор определяет способ оценки риска – качественный или количественный в зависимости от полноты информации о потенциальных опасностях. При выборе качественной оценки для определения тяжести последствий и вероятности возникновения опасности используют метод экспертной оценки.

Количественную оценку риска можно проводить, используя три показателя: тяжесть последствий, вероятность возникновения и степень обнаружения, пользуясь матрицей количественной оценки приоритета риска. В случае невозможности или отсутствия необходимости учета степени обнаружения, риск может быть оценен по матрице количественной оценки уровня риска. При выборе количественной оценки для определения вероятности возникновения опасности, тяжести последствий и степени обнаружения модератор на основании справочных таблиц выбирает значения этих показателей и согласовывает свой выбор с рабочей группой.

Расчет модератором индексов значимости риска производится путем умножения величин вероятности возникновения на тяжесть последствий или вероятности возникновения на тяжесть последствий и степень обнаружения.

Принятие решения по риску. Владелец риска принимает решение по риску, составляет Протокол оценки рисков и разрабатывает План мероприятий по управлению риском. Протокол подписывают все участники рабочей команды по оценке рисков. План мероприятий по управлению риском утверждается генеральным директором, и начинается работа по его реализации. Ответственным за реализацию плана является владелец риска. После завершения выполнения плана он предоставляет результаты на совещании по качеству.

Обзор риска. Мероприятия по управлению риском считаются эффективными, если удалось снизить риск с неприемлемого или серьезного до незначительного. Если уменьшить риск не удалось, то начальник департамента ОФД назначает повторное совещание команды по управлению рисками для разработки нового плана. Начальник департамента ОФД отражает всю информацию по оценке рисков в ежегодном обзоре по качеству и в карточках риска.

## Выводы

Риск-ориентированный подход применяется на всех этапах P–D–C–A (Планируй – Делай – Проверяй – Действуй) функционирования системы менеджмента качества [1]. Риск следует понимать не только как негативное явление, но и как возможность нахождения областей для улучшения в процессах. Одно из ключевых назначений функционирующий системы менеджмента качества состоит в том, чтобы действовать как инструмент предупреждения. Это позволяет гарантировать потребителю высокое качество продукции и услуг.

## ЛИТЕРАТУРА

1. ГОСТ Р ИСО 9001-2015. Системы менеджмента качества. Требования. [Электронный ресурс]. Введ. 2015–28–10.– Тех. эксперт. – Режим доступа: http://docs.cntd.ru (дата обращения 20.02.2018).

2. ГОСТ Р ИСО 31000-2010. Менеджмент риска. Принципы и руководство – М.: Стандартинформ, 2012. – 18 с.

3. Р ИСО 73:2009. Менеджмент рисков. Словарь. – М.: Стандартинформ, 2012. – 12 с.

## SUMMARY

### *THE RISK-BASED APPROACH TO THE MANAGEMENT OF PHARMACY ORGANIZATION*

**Strelkov S.W., post graduate student, 3. year**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The basic definitions, principles of the organization of the risk analysis system are analyzed and the General algorithm of the risk assessment procedure is proposed to facilitate the coordination of work in the organization for identification and risk management.

***Key words*:** risk of quality, risk management, quality management system, Good pharmacy practice.

## REFERENCES

1. GOST R ISO 9001-2015. Sistemy menedzhmenta kachestva. Trebovaniya. [Elektronnyj resurs]. Vved. 2015–28–10.– Tekh. ehkspert. – Rezhim dostupa: http://docs.cntd.ru (data obrashcheniya 20.02.2018).

2. GOST R ISO 31000-2010. Menedzhment riska. Principy i rukovodstvo – M.: Standartinform, 2012. – 18 p.

3. R ISO 73:2009. Menedzhment riskov. Slovar'. – M.: Standartinform, 2012. – 12 p.

# ПРОБЛЕМЫ РЕГУЛИРОВАНИЯ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ЗАКУПОК МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

**Суханова А.С., маг. 2 года обучения**
Руководитель: **Трофимова Е.О.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail:*** alsukhanowa@yandex.ru

В статье описаны основные проблемы регулирования государственных закупок медицинских изделий в России.

***Ключевые слова:*** *медицинские изделия, взаимозаменяемость, государственные закупки, государственное регулирование.*

Медицинским изделием (далее – МИ) является любой инструмент, аппарат, прибор, оборудование, материал и прочее изделие, применяемое в медицинских целях отдельно или в сочетании между собой <...> [1]. Основное предназначение МИ – профилактика, диагностика, лечение и медицинская реабилитация заболеваний, мониторинг состояния организма человека. МИ признаются взаимозаменяемыми в случае, если они сравнимы по функциональному назначению, качественным и техническим характеристикам и способны заменить друг друга.

В настоящее время механизмы государственных закупок (далее – госзакупок) МИ регулируются двумя основными законами: О Федеральной контрактной системе от 05.04.2013 г. № 44-ФЗ и «О закупках товаров, работ, услуг отдельными видами юридических лиц» от 18.07.2011 г. № 223-ФЗ. Нормативные документы, регулирующие взаимозаменяемость МИ и формирование лотов МИ, в настоящее время отсутствуют.

Одна из основных черт российского рынка МИ – ориентация на импортируемые продукты. Данная проблема решается за счет введения преференций для продукции локального производства в результате действия правила «третий лишний». В настоящее время принято Постановление Правительства РФ «Об установлении ограничения допуска отдельных видов медицинских изделий, происходящих из иностранных государств, для целей осуществления закупок для обеспечения государственных и муниципальных нужд» от 5 февраля 2015 №102 (по аналогии с ПП от 30.11.2015 г. для лекарственных препаратов). Действие постановления принесло свои плоды: в результате создания приоритетных условий для производителей из стран ЕАЭС и усиления ценовой конкуренции на рынке со стороны других участников начальная максимальная цена контракта (НМЦК) снижается на 20-50%. В то же время производители, не имеющие на территории РФ локальных производств, пытаются отстаивать свои позиции, стимулируя заказчиков к описанию технической части закупки под конкретный продукт, что приводит к многочисленным нарушениям.

Кроме того, по мнению российских производителей, правило «третий лишний» не обеспечивает необходимых защитных мер от импортируемой продукции по целому ряду групп товаров. В сегменте рынка одноразовых шприцов на рубеже 2016-2017 гг. был отмечен резкий спад госзакупок продукции отечественного производства. В результате, российская продукция составила только 10% всего рынка, в то время как лидирующие позиции заняли немецкие бренды (B. Braun, SFM Hospital Products, Vogt Medical) и китайская продукция [3]. Отчасти это связано с содержанием в описании объекта закупок так называемых защитных (блокирующих) позиций, являющихся эксклюзивными, что также характеризует закупку как подготовленную для единственного поставщика. К примеру, в сегменте шприцов заказчики готовят лоты с одноразовыми шприцами и шприцами для поршневых насосов, в сегменте гистологического оборудования и комплектующих – гистологические стекла и расходные материалы для приготовления растворов.

Нередки случаи, когда заказчики объединяют в один лот МИ с комплектующими, не являющимися МИ и/или не имеющими регистрационного удостоверения. Такая практика встречается повсеместно. Исследование, проведенное специалистами аналитического центра Vademecum с целью определения основных поставщиков МИ в 2016 г., показало, что заказчики нередко присваивают МИ некорректные коды ОКПД (Общероссийский классификатор продукции по видам экономической деятельности), что позволяет манипулировать условиями проведения закупок и не дает возможности адекватно оценить рынок МИ [4].

Российские производители МИ считают необходимым внесение поправок в классификатор МИ, а также создание нормативных документов в отношении их кодирования. Более того, производители поднима-

ют вопрос о создании реестра недобросовестных заказчиков (по аналогии с реестром недобросовестных поставщиков) как механизма борьбы с манипуляциями со стороны заказчиков [3].

Вопрос о взаимозаменяемости МИ также остается открытым: указание о том, какие МИ следует считать взаимозаменяемыми, даны лишь в ч. 1 ст. 38 № 323-ФЗ. В Реестре МИ Росздравнадзора сведения о взаимозаменяемости МИ отсутствуют. В то же время многочисленные нарушения госзакупок МИ ФАС России связывает именно с квалификацией взаимозаменяемости. Критерии взаимозаменяемости ФАС разъясняет в официальных письмах. К примеру, в письме от 04.06.2013 № АЦ/21773/13 «О направлении информации» были даны критерии взаимозаменяемости систем (комплектов) кохлеарной имплантации. Таким образом, получить информацию о взаимозаменяемости МИ можно двумя путями: либо направив соответствующий запрос в антимонопольное ведомство, либо в ходе судебных разбирательств.

С 1 января 2018 г. вступило в силу постановление Правительства РФ от 15.11.2017 №1380 об унификации описания лекарственных средств при подготовке госзакупок. Однако аналогичные нормативные правовые акты в отношении госзакупок МИ на данный момент не разработаны. В проекте новой редакции находится закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», в котором поднимаются вопросы регистрации, ввоза и обращения МИ. Обсуждение законопроекта продлится до 17 января 2018 г. Законопроект «Об обращении медицинских изделий» на сегодняшний момент находится на рассмотрении из-за несоответствия правовым актам ЕАЭС и замечаниям со стороны профессионального сообщества.

Таким образом, очевидна необходимость модернизации нормативно-правовой базы в отношении закупок МИ. Пересмотра требует как классификация МИ, так и процедура формирования лотов заказчиками. При описании МИ необходимо использовать критерии качества продукции, поскольку заказчики выражают неудовлетворенность качественными характеристиками российских МИ по сравнению с продукцией производства западных стран.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ.

2. Александров Г.А. Принципы формирования лотов на поставку медицинских изделий. Прогосзаказ-ру, 2017; 4: 13-33.

3. Шубина Д., Речкин Е. Почему на рынке медизделий не работает импортозамещение.Vademecum, 8.06.2017. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://vademec.ru/article/v_rossii_rezko_snizilis_goszakupki_otechestvennykh_shpritsev/

4. Шубина Д., Напалкова А., Речкин Е. ТОП 100 поставщиков рынка госзаказа медицинских изделий в 2016 году. Vademecum, 7.08.2017. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://vademec.ru/article/top100_postavshchikov_rynka_goszakaza_meditsinskikh_izdeliy_v_2016_godu/

## SUMMARY

### *REGULATION ISSUES OF THE STATE PROCUREMENT OF THE MEDICAL DEVICES*

**Sukhanova A.S., 2nd year master program student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The paper describes the current status and main issues of the state procurement regulation of the medical devices in the Russian Federation.

***Key words:*** medical devices, interchangeability, state procurement, state regulation.

## REFERENCES

1. The federal law “On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation” 21 November 2011 №. 323-FZ.

2. Alexandrov G.A. Principles for the formation of lots for the supply of medical devices. Progoskazru, 2017; 4: 13-33.

3. Shubina D., Rechkin E. Why import substitution doesn't work in the market of medical devices. Vademecum, 8 June 2017.

4. Shubina D., Napalkova A., Rechkin E. TOP 100 suppliers of the state procurement market for medical products in 2016. Vademecum, 7 August 2017.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФАРМАКОНАДЗОРА НА РОССИЙСКОМ И РЕГИОНАЛЬНОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ

**Терновая Н.А., студ. 4 курса**

Руководитель: **Куролап М.С.**, к. фарм. н., доц.

Воронежский государственный университет

394018, г. Воронеж, Университетская площадь, д. 1, Российская Федерация

***E-mail*:** nadejda.ternovaya@yandex.ru

В статье проанализированы следующие данные результатов мониторинга безопасности лекарственных препаратов на российском и региональном фармацевтическом рынке: количество периодических отчетов по безопасности лекарственных препаратов в РФ за период 2010-2016 гг., причины отмены государственной регистрации лекарственных препаратов в РФ за 2017 год, результаты мониторинга безопасности лекарственных препаратов на территории Воронежской области за период 2014-2017 гг.

***Ключевые слова:*** *фармаконадзор, нежелательные побочные реакции, мониторинг безопасности лекарственных средств.*

В современном мире стремительное развитие фармацевтической промышленности привело к разработке новых лекарственных препаратов (ЛП) с уникальными механизмами действия. Вместе с тем инновационные ЛП обладают более высокими рисками развития нежелательных побочных реакций (НПР). В связи с этим особую актуальность приобретают вопросы безопасности фармакотерапии, которые, в частности, являются предметом исследования фармаконадзора [1].

Цель настоящей работы – провести статистический анализ данных показателей фармаконадзора на российском и региональном фармацевтическом рынке (на примере Воронежской области).

Количество периодических отчетов по безопасности ЛП (ПОБЛП) в РФ за последние 7 лет представлено на рисунке 1. Как следует из данного рисунка, данный показатель ежегодно растет, что может быть связано как с расширением фармацевтического рынка, так и с повышением осведомленности субъектов обращения ЛП о системе фармаконадзора.

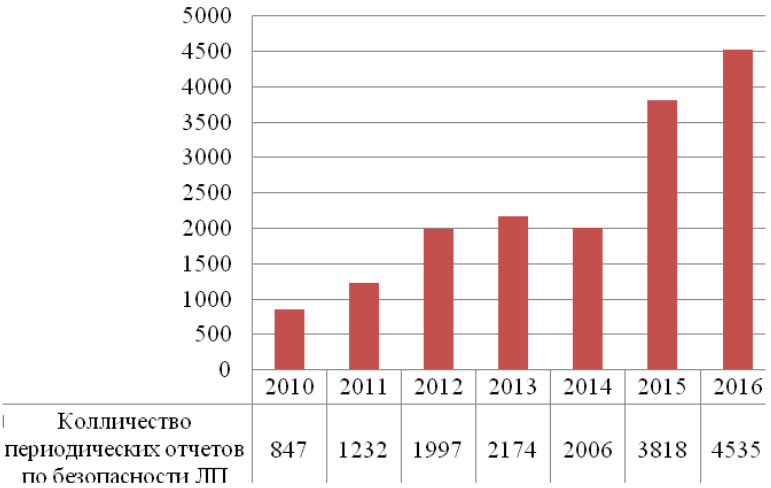


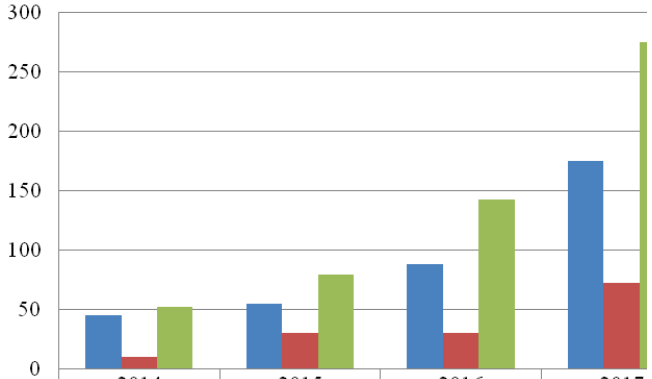

**Рис. 1.** Количество периодических отчетов по безопасности ЛП в РФ за период 2010-2016 гг.

Согласно нормативным требованиям, фармацевтические производители обязаны предоставлять в Росздравнадзор ПОБЛП в течение первых двух лет регистрации ЛП – каждые 6 месяцев; в течение последующих двух лет – ежегодно; начиная с пятого года регистрации ЛП – один раз в 3 года. Но, несмотря на значительное увеличение числа поступающих ПОБЛП, их количество по-прежнему не соответствует числу зарегистрированных на территории РФ ЛП, как отечественного, так и зарубежного производства. Кроме того, качество данных отчетов не всегда соответствует утвержденным требованиям.

Проведя анализ причин отмены государственной регистрации ЛП в РФ за 2017 год, на основании данных государственного реестра лекарственных средств, было определено, что из 213 ЛП с отмененной регистрацией у 21 ЛП была указана причина – в связи с результатами экспертизы «ожидаемая польза к возможному риску применения ЛП» и 1 ЛП – на основании заключения Росздравнадзора об угрозе здоровью человека при применении ЛП. Таким образом, 10% ЛП в 2017 г. были сняты с государственной регистрации по результатам фармаконадзора.

Результаты мониторинга безопасности ЛП на территории Воронежской области за последние 5 лет представлены на рисунке 2 (по данным Центра контроля качества и сертификации лекарственных средств – региональный центр мониторинга эффективности и безопасности лекарственных средств по Воронежской области). Как следует из данного рисунка, общее количество НПР в 2017 году возросло в 3.8 раза по сравнению с 2014 годом, что также может быть связано как с расширением фармацевтического рынка, так и с повышением осведомленности субъектов обращения ЛП о системе фармаконадзора.

Также, согласно данным центра контроля качества лекарственных средств, в период с 2015 по 2017 гг. было выявлено 5 НПР с летальным исходом при применении лекарственных средств в Воронежской области.




| | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
|---|---|---|---|---|
| Количество НПР (всего) | 45 | 55 | 88 | 175 |
| "Серьезные" НПР | 10 | 30 | 30 | 72 |
| Количество лекарственных препаратов | 52 | 79 | 143 | 275 |

**Рис. 2.** Результаты мониторинга безопасности ЛП на территории Воронежской области за период 2014 – 2017 гг.

Таким образом, на сегодняшний день фармаконадзор активно развивается на государственном и коммерческом уровне, что обусловлено принятием ряда нормативных актов, которые регламентируют его осуществление. Но, тем не менее, остается актуальной проблема поступления полной и достоверной информации от субъектов системы фармаконадзора, как на федеральном, так и на региональном уровне.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мурашко М.А. Новые требования к мониторингу безопасности лекарственных средств в Российской федерации / М.А.Мурашко, В.В. Косенко, И.Л. Асецкая, В.А. Поливанов, С.В. Глаголев //Вестник Росздравнадзора. Москва. – 2014 – №2 – С. 17-21.

2. Хосвева Е.Н. Проблемные аспекты участия работников аптечного звена в системе фармаконадзора в России / Е.Н. Хосева, Т.Е. Морозова, О.А.Вартанова, С.М. Рыкова, Т.Б. Андрущишина, Д.А. Ермаков, С.М. Ошорова // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2014 – №4 – С. 29-36.

**SUMMARY**

***INVESTIGATION OF PHARMACOVIGILANCE INDICATORS ON THE NATIONAL AND REGIONAL RUSSIAN PHARMACEUTICAL MARKETS***

**Ternovaya N.A., 4th year student**
**Voronezh State University**
**394018, Voronezh, University Square, 1, Russia**

The article analyzes the following data of the results of drug safety monitoring in the national and regional Russian pharmaceutical markets: the number of periodic reports on the safety of drugs in the Russian Federation in 2010-2016, the reasons for the abolition of state registration of drugs in Russia in 2017, the results of monitoring the safety of drugs on the territory of the Voronezh region in 2014-2017.

***Key words*:** pharmacovigilance, undesirable adverse effects, drug safety monitoring.

**REFERENCES**

1.Murashko M.A. New Requirements for Monitoring the Safety of Medicines in the Russian Federation / M. Murashko, V.V. Kosenko, I.L. Asetskaya, V.A. Polivanov, S.V. Glagolev // Bulletin of Roszdravnadzor. Moscow. – 2014 – №2 – P. 17-21.

2. Khosveva E.N. The problematic aspects of the participation of pharmacyworkers in the pharmacovigilance system in Russia / E.N. Hosev, T.E. Morozova, O.Vartanova, S.M. Rykova, T.B. Andrushchyshina, D.A. Ermakov, S.M. Oshorova // Safety and risk of pharmacotherapy. – 2014 – №4 – P. 29-36.

## МАРКЕТИНГОВЫЙ АНАЛИЗ РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ СТАЦИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

**Угольцова В.Н., асп. 1 года обучения**
Руководители: **Шакирова Д.Х.,** докт. фарм. наук., проф., **Абдулганиева Д.И.,** докт. м. наук., проф.
Казанский государственный медицинский университет
420012, г. Казань, ул. Бутлерова д.49, Российская Федерация

***E-mail:*** Veronika.Ugolcova@gmail.com

В рамках маркетинговых исследований был проведен структурный анализ ассортимента препаратов, используемых для лечения пациентов с диагнозом ревматоидный артрит. Для оценки качества лекарственного обеспечения препаратами, используемых для лечения ревматоидного артрита в Республике Татарстан были сформированы макро- и мезоконтуры рынка данных лекарственных препаратов.

***Ключевые слова**: маркетинговый анализ ассортимента препаратов, генно-инженерные биологические препараты, рынок лекарственных препаратов, ревматоидный артрит.*

Ревматоидный артрит – это аутоимунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов. Согласно статистическим данным в настоящее время больных с ревматоидным артритом в России насчитывается около 300 тысяч человек разной возрастной категории.

Ревматоидный артрит среди ревматологических заболеваний имеет самые высокие показатели по потере трудоспособности и инвалидизации среди пациентов молодого и среднего возраста – 78 % населения Республики Татарстан с данным диагнозом имеют инвалидность I-III групп.

При отсутствии достижения ремиссии терапией базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) пациентам применяется дорогостоящее лечение генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), которое требует больших затрат государственного бюджета.

В связи с ежегодным увеличением числа больных с диагнозом ревматоидный артрит, а также с растущим дефицитом бюджетных средств существующая организация лекарственного обеспечения сталкивается с проблемами доступности лекарственной помощи в части удовлетворения потребности в ГИБП.

Целью исследования явилось проведение маркетингового анализа рынка лекарственных препаратов, используемых для лечения больных с диагнозом ревматоидный артрит на госпитальном уровне.

## Объекты и методы исследования

В качестве объектов исследования использовали Государственный реестр лекарственных средств, прайс-листы организаций оптовой торговли лекарственными препаратами в Республике Татарстан, перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, статистические данные республиканского медицинского информационно-аналитического центра, а также рекомендации по лечению ревматоидного артрита Ассоциации ревматологов России (АРР). В ходе исследования использовались методы структурного анализа, документального исследования, контент-анализа, математико-статистический и графический методы.

## Результаты и обсуждение

Маркетинговые исследования фармацевтического рынка базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), глюкокортикостероидов (ГКС) и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) проводились на региональном уровне.

По состоянию на 22 февраля 2016 года на республиканском фармацевтическом рынке было представлено 170 наименований препаратов с учетом дозировок и форм выпуска (105 торговых наименований, 23 МНН).

Поставщиками на республиканский фармацевтический рынок данных ЛП являются 67 фирм-производителей из 30 стран, в том числе 24 из России. Таким образом, регион может выбрать поставщика в зависимости от ценовой доступности их предложений и приемлемых каналов товародвижения, за исключением ГИБП.

Большой процент ЛС данных групп производится в России (40,70 %). 24 отечественных производителя выпускают препараты по 13 МНН. Среди зарубежных производителей лидирует Индия и Великобритания.

По результатам анализа ассортимента средств, используемых для лечения ревматоидного артрита на региональном рынке среди различных лекарственных форм преобладают пероральные – 52,94 %, в частности таблетки – 43,53 %. Удельный вес инъекционных лекарственных форм составляет 27,64 %. Генно-инженерные лекарственные препараты представлены исключительно парентеральными лекарственными формами, требующих их введения только в условиях стационара преимущественно капельным путём.

С помощью результатов маркетингового анализа рынка лекарственных препаратов, применяемых для лечения РА в РТ, были получены макро- и мезо-контуры ассортимента лекарственных препаратов изучаемой группы (рис. 1).

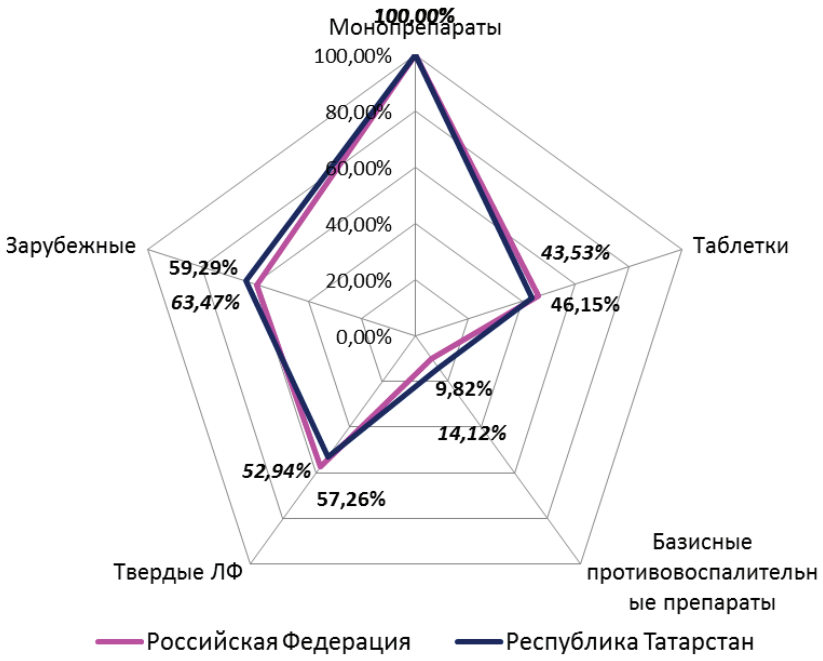



**Рис. 1.** Макро- и мезо-контур сегмента рынка ЛП Республики Татарстан, применяемых при ревматоидном артрите

Установлено, что республиканский рынок представлен 23 МНН под 105 ТН, федеральный – 23 МНН под 258 ТН. Среди фармакотерапевтических групп преобладают неселективные ингибиторы ЦОГ1/ЦОГ2 и селективные ингибиторы ЦОГ2 (70,51 % – РФ, 67,06 % – РТ). Среди лекарственных форм преобладают пероральные (57,26 % – РФ, 52,94 % – РТ). Лидирующее место среди стран-производителей занимает Россия (40,70 % – РФ, 36,53 % – РТ).

**Выводы**

Согласно установленной структуре ассортимента препаратов, применяемых для лечения ревматоидного артрита по 23 МНН, регламентированным ЖНВЛП на российском рынке зарегистрировано 285 торговых наименования, из которых 105 представлены в Республике Татарстан. Среди лекарственных форм препаратов, как на федеральном, так и региональном рынке лидируют пероральные формы – таблетки (РФ – 46,15 %, РТ – 43,53 %) Доля импортных лекарственных препаратов преобладает над отечественными (РФ – 58,35 %, РТ – 63,47 %).

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Дрёмова Н.Б. Оценка позиционирования фармацевтической продукции: теоретические основы и практическое применение: монография / Н.Б. Дрёмова, Н.И. Панкова, Т.Г. Афанасьева. – Воронеж: Антарес, 2010. – 175 с.

2. Дрёмова Н.Б. Стратегические направления развития ассортиментной политики аптечной организации – методические подходы: учебно-методическое пособие / Н.Б. Дрёмова, И.Н. Совершенный. – Курск: КГМУ, 2011. – 198 с.

3. Насонов Е.Л. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» / Е.Л. Насонов, В.И. Мазуров, Д.Е. Каратеев // Научно-практическая ревматология. – 2015. № 53. – 1-17 с.

4. Шакирова Д.Х. Структурный анализ ассортимента антибактериальных препаратов в Республике Татарстан /Д.Х.Шакирова, М.Р.Сафиуллин, Е.Ю.Логинова // Вестник Росздравнадзора. – 2016. №5. – 138-148 с.

**SUMMARY**

***MARKETING ANALYSIS OF THE MARKET OF MEDICINAL DRUGS USED FOR INPATIENT TREATMENT RHEUMATOID ARTHRITIS***

**Ugoltsova V.N., 1th year postgraduate student**
**Kazan state medical university;**
**49, Butlerov st., Kazan., 420012, Russian Federation**

As part of the marketing research, a structural analysis of different medications used for the treatment of patients with rheumatoid arthritis was carried out. To assess the quality of drug supply medications used to treat rheumatoid arthritis in the Republic of Tatarstan macro – and meso-contours were developed for these medications market.

***Key words***: marketing analysis of medications, genetically engineered biological products, medications market, rheumatoid arthritis.

**REFERENCES**

1. Dremova N.B. Evaluation of pharmaceutical products positioning: theoretical basis and practical application: monograph / N.B. Dremova, N.I. Pankova, T.G. Afanaseva. – Voronezh: Antares, 2010. – 175 p.

2. Dremova N.B. The strategic directions of development of assortment policy of the pharmaceutical organization-methodical approaches: the educational manual / N.B. Dremova, I.N. Sovershennyi. Kursk: KGMU, 2011. – 198 p.

3. Nasonov E. L. Draft recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis All-Russian public organization “Association of rheumatologists of Russia” /E.L. Nasonov, V.I. Mazurov, D.E. Karateev / / Scientific and practical rheumatology. – 2015. № 53. – 1-17 p.

4. Shakirova D. Kh. Structural analysis of the range of antibacterial medications in the Republic of Tatarstan / D.Kh.Shakirova, M.R.Safiullin, Ye.Yu. Loginova // Vestnik Roszdravnadzora. – 2016. №5. – 138-148 p.

## ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ: КЛАССИФИКАЦИЯ И ОСОБЕННОСТИ ПРОИЗВОДСТВА

**Фарыгина Е.А., магистрант 1 года обучения**
Руководитель: **Орлов А.С.**, канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** ekaterina.farygina@pharminnotech.com

Определен уровень заболеваемости эндокринными расстройствами в Российской Федерации, проведен анализ номенклатуры российского рынка гормональных препаратов для системного использования, а также установлены особенности их производства.

***Ключевые слова:*** *гормональные препараты, эндокринные расстройства.*

Гормоны – это биологически активные вещества, вырабатываемые железами внутренней секреции непосредственно в кровь и оказывающие влияние на работу органов или тканей-мишеней. По химическому строению гормональные препараты, как и гормоны, классифицируются следующим образом:

а) гормоны пептидной или белковой структуры (препараты гормонов гипоталамуса, гипофиза, поджелудочной и паращитовидной желез, например, кальцитонин);

б) производные аминокислот (йодсодержащие производные тиронина – препараты гормонов щитовидной железы, мозгового слоя надпочечников);

в) стероидные соединения (препараты гормонов коры надпочечников и половых желез).

В целом используется уже около 100 химических веществ, синтезируемых в разных системах организма [1].

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлен широкий ассортимент гормональных препаратов для системного применения. В соответствии с международной системой классификации лекарственных препаратов АТС (Anatomical Therapeutic Chemical) насчитывается 5 классов препаратов [2, стр. 414].

На основе официальных данных Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации следует отметить, что несмотря на невысокий уровень заболеваемости по сравнению с другими классами заболеваний, в последнее время в России отмечен значительный рост числа больных эндокринными расстройствами. Так, в течение 15 лет с 2001 г. по 2016 г. уровень заболеваемости эндокринными расстройствами в нашей стране вырос с 0,89 % до 1,39 %, т.е. практически в 2 раза [3].

По способу получения различают несколько типов гормональных препаратов:

1) Экстрактивные препараты, или препараты натуральных гормонов: изготавливаются из свежих или свежезамороженных эндокринных желез животных;

2) Препараты синтетических гормонов: синтетические стероидные препараты мужских и женских половых желез, коры надпочечников и производные этих гормонов (прогестерон, кортизон и др.);

3) Препараты заменителей гормонов, которые отличны по химическому строению от натуральных гормонов, но обладают аналогичными биологическими свойствами (эстрогенные препараты, производные стильбена).

Лекарственные формы гормональных препаратов достаточно разнообразны. Многие гормоны неустойчивы к действию среды желудочно-кишечного тракта, что значительно ограничивает их выпуск в форме таблеток или порошка для приема внутрь, однако некоторые гормональные препараты выпускают в форме таблеток для сублингвального приема, т. к. при всасывании через слизистую оболочку они оказывают более сильное терапевтическое действие (метиландростендиол, метилтестостерон, прегнин и др.). Более распространенный метод выпуска – внутримышечные или подкожные инъекции в виде

водных или масляных растворов, взвесей и эмульсий кристаллических гормонов, водных экстрактов желез в ампулах. Гормональные препараты, неустойчивые при хранении в растворенном виде, выпускают в стерильных флаконах в форме лиофилизированного порошка для непосредственного растворения перед инъекцией (адренокортикотропные гормоны, гонадотропины). Гормональные препараты задней доли гипофиза (например, адиурекрин) выпускают в форме порошка для введения через слизистую оболочку носа путем вдыхания. Препараты некоторых стероидных гормонов изготавливаются в форме стерильных пеллет для введения в виде имплантаций в подкожножировую ткань брюшной стенки или грудную клетку [4].

Гормоны относятся к первому классу опасности. В связи с высокой биологической нагрузкой для некоторых гормонов не определены предельно-допустимые концентрации для человека. В связи с этим производство гормональных препаратов должно осуществляться в отдельной зоне, а персонал должен быть обеспечен максимальной защитой, предотвращающей загрязнение кожи, дыхательных путей, слизистых оболочек. Запрещено совмещать в одной производственной зоне производство гормональных препаратов и других лекарственных средств. Учитывая высокую изменчивость свойств биологического материала, технология производства должна обеспечивать высокую воспроизводимость и надежность процесса, снижая тем самым его вариабельность. Недопустима возможность перекрестной контаминации продукта.

Необходимо тщательно отслеживать источники исходного сырья. Все используемые животные должны иметь уникальную маркировку с информацией о возрасте, половой принадлежности, проведенных проверках состояния здоровья. Требуется обеспечивать информированность о проведенных мероприятиях по контролю сырья в течение всей производственной цепочки. Для гормональных препаратов, полученных из животного сырья, необходимо устанавливать биологическую нагрузку путем биологической стандартизации, проводимой для каждой серии препаратов контрольными лабораториями по методам, принятым Государственной Фармакопеей. Биологическую активность препарата выражают в соответствующих единицах действия (ЕД). Эталонами служат стандартные образцы гормональных препаратов, утверждаемые на основании международных стандартов государственной контрольной лабораторией, осуществляющей государственный контроль качества гормональных препаратов [5].

Российский фармацевтический рынок характеризуется присутствием на нем широкого ассортимента гормональных препаратов для системного применения, потребность в которых постоянно возрастает в связи с повышением уровня заболеваемости эндокринными расстройствами. Учитывая произошедшие в последнее время значительные структурные изменения в потреблении гормональных препаратов, требуется проведение комплексного анализа данного сегмента фармацевтического рынка. При этом необходимо учитывать особенности, характерные для производства гормональных препаратов для системного использования.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Фармакология гормональных препаратов [Электронный ресурс] / Режим доступа: http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/ internal/pharmakologia/ lectures_stud/ru/stomat.htm (Дата обращения: 26.02.2018).

2. Фарыгина, Е.А. Классификация гормональных препаратов для системного использования / Е.А. Фарыгина // Сборник материалов V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 8-9 ноября 2017 г. – СПб.: СПХФА, 2017. – С. 412-415.

3. Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение [Электронный ресурс] / Режим доступа: http://www.gks.ru/wps/ wcm/connect/rosstat_main/ rosstat/ru/statistics/population/healthcare/ (Дата обращения: 26.02.2018).

4. Преображенский, А. Гормональные препараты [Электронный ресурс] / А. Преображенский / Режим доступа: http://www.golkom.ru/news/3393.html (Дата обращения: 12.02.2018).

5. Министерство промышленности и торговли Российской Федерации. Приказ от 14 июля 2013 г. № 916 «Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств». Зарегистрировано в Министерстве Юстиции РФ 10 сентября 2013 г. №29938.

**SUMMARY**

***HORMONAL DRUGS FOR SYSTEM USE: CLASSIFICATION AND SPECIAL ASPECTS OF PRODUCTION***

**Farygina E.A., 1st year undergraduate student**
**St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., Saint Petersburg, 197376, Russian Federation**

Nomenclature analysis of hormonal drugs for system use and burden of disease in Russian Federation is presented in article. Special aspects of production are defined.

***Key words:*** hormonal drugs, endocrinouse desiase.

**REFERENCES**

1. Pharmacology of hormonal drugs [electronic resource] URL: http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/pharmakologia/lectures_stud/ru/stomat.htm (date of appeal: 26.02.2018).

2. Farygina, E.A. Classification of hormonal drugs for system use / E.A. Farygina // The collection of materials of the V Russian conference with international participation «Innovation in the health of the nation», Saint-Petersburg, 8-9 November, 2017. – SPb.: SPCPA, 2017. – P. 412-415.

3. Federal State Statistics Service [electronic resource] URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/ (date of appeal: 26.02.2018).

4. Preobrazhenskiy, A. Hormonal drugs [electronic resource] / A. Preobrazhenskiy / URL: http://www.golkom.ru/news/3393.html (date of appeal: 12.02.2018).

5. Order «On Approval of Good Manufacturing Practice» issued by the Ministry of Industry and Trade of the Russian Federation under № 916 dated 14 July 2013 and registered at the Ministry of Justice of Russian Federation №29938 dated 10 September 2013.

## ФИНАНСОВЫЙ АНАЛИЗ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ АПТЕКИ

**Фирсов Н.Р., студ. 5 курса**
Руководитель: **Синотова С.В.,** к. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** nikita.firsov@pharminnotech.com

В рыночных условиях залогом выживания и основой стабильности положения аптек служит их финансовая устойчивость. Она отражает такое состояние финансовых ресурсов, при котором организация, свободно маневрируя денежными средствами, способна путем эффективного их использования обеспечить бесперебойный процесс закупки и реализации товара, а также затраты по расширению и обновлению ассортимента.

***Ключевые слова***: *финансовый анализ, рентабельность, показатели деловой активности, товарооборачиваемость.*

***Цель работы*** – выявление проблем формирования и получения финансовых результатов деятельности аптечных организаций и поиск путей их улучшения.

***Задачи***:

1. Определить роль финансового анализа в современных условиях хозяйствования;
2. Установить и оценить финансовые результаты деятельности аптек, выбрав наиболее приемлемую для этого методику, используя данные текущей бухгалтерской и финансовой отчетности;
3. Рассчитать важнейшие показатели, характеризующие финансовую устойчивость производственной аптеки;
4. Проанализировать финансовое состояния и платежеспособность производственной аптеки и определить основные тенденции;
5. Выявить резервы улучшения финансовых результатов деятельности исследуемой аптеки.

**Экспериментальная часть**

В современных экономических условиях существенно возрастает значение финансового анализа, достоверность, оперативность и объективность которого позволяют всем участникам хозяйственного оборота представить и понять финансовое состояние и финансовые результаты деятельности конкретной организации. На этой основе предприниматели и другие заинтересованные лица могут делать необходимые и полезные выводы, оценивать экономические перспективы и финансовые риски, принимать оптимальные управленческие решения. [4] Основными пользователями финансового анализа являются налоговые органы, партнеры по договорным отношениям, акционеры, инвесторы, кредитующие банки, а также руководство предприятия. Различным категориям пользователей финансового анализа интересны различные разделы анализа. К примеру, налоговым органам прежде всего интересны показатели рентабельности, кредитующим банкам – показатели платежеспособности и ликвидности активов. Для партнеров по договорным отношениям в первую очередь важна финансовая устойчивость предприятия. [3]

Предварительную оценку финансового состояния организации осуществляют на основе экспресс-анализа. Экспресс-анализ проводится с целью получения наглядной оценки финансового состояния и динамики развития предприятия. Смысл экспресс-анализа заключается в отборе небольшого количества наиболее значимых и сравнительно несложных в исчислении показателей, сравнении фактических значений показателей с нормативами, а также отслеживании показателей в динамике. [2]

Экспресс-анализ состоит из следующих основных этапов: подготовительного, обзорного, аналитического и заключительного. [1] Цель первого этапа – убедиться, что отчетность готова к чтению: проверяются правильность и ясность заполнения отчетных документов, наличие всех необходимых реквизитов в отчетных документах. На втором этапе производится оценка условий, в которых функционирует предприятие, а также оценка тенденций основных показателей производственно-финансовой деятельности предприятия. Ключевым этапом является аналитический, который включает в себя расчет и анализ показателей и коэффициентов, которые позволяют получить описание особенностей финансово-хозяйственной деятельности. [1] В ходе заключительного этапа фактические значения показателей сравниваются с рекомендуемыми. Кроме того, важной составляющей заключительного этапа является разработка рекомендаций по оптимизации финансово-хозяйственной деятельности предприятия.

Важность экспресс–анализа обусловлена тем, что не всегда у пользователя (акционера, инвестора, кредитора) есть возможность, как и потребность провести всесторонний, детальный, углубленный, экономический анализ. [2] В этом случае на помощь приходит экспресс-анализ, применения которого зачастую достаточно для объективной характеристики финансового состояния предприятия.

Таким образом, результаты экспресс-анализа позволяют получить оперативную, динамичную информацию об имущественном состоянии предприятия, о финансовых результатах его деятельности, о состоянии и использовании финансовых ресурсов, об уровне платежеспособности, рентабельности и деловой активности данного предприятия.

По данным экспресс-анализа менеджер может оперативно разработать обоснованное управленческое решение. [2]

Для проведения финансового анализа деятельности производственной аптек были выбраны такие показатели как: коэффициент оборачиваемости товарных запасов, рентабельность продаж, рентабельность основной деятельности, чистая рентабельность.

Исследование проводилось на базе АО «Петербургские аптеки». Аптека, которая была выбрана для проведения анализа, расположена в спальном районе г. Санкт-Петербурга. Рядом с аптекой расположены несколько магазинов, супермаркет и транспортная магистраль, что говорит о её высокой проходимости. Общая площадь аптеки составляет 184 м$^2$, из них под РПО выделено 34.8 м$^2$. Общий штат аптеки составляет 17 специалистов, 4 из которых задействованы в РПО.

Для проведение анализа были получены следующие данные: товарооборот РПО в розничных ценах за год– 2386595,32 руб., товарооборот РПО в оптовых ценах за год – 560939,93 руб., величина товарного запаса на январь 2017 года: 118330,40 руб., величина товарного запаса на конец декабрь 2017 года: 199405,52 руб., размер арендной платы за год: 225 522 руб., размер заработной платы сотрудников РПО за год: 1586880 руб., величину затрат на электроэнергию за год: 44748 руб.

На основе этих данных были рассчитаны следующие показатели:

*Показатели деловой активности:*

1) Коэффициент оборачиваемости товарных запасов

$$\text{Коб.Т.З.} = \frac{\text{ТО в р. ц.}}{\text{Ср. Тз}} = \frac{2386595,32}{158867,96} = 15 \text{ в год}$$

Ср. ТЗ – средний товарный запас

$$\text{Ср. ТЗ} = \frac{\text{Остаток на начало года + остаток на конец года}}{2} = \frac{118330,40 + 199405.52}{2} = 158867,96 \text{ руб.}$$

*Показатели, характеризующие финансовые результаты деятельности*

2) Рентабельность продаж

$$\text{Рп} = \frac{\text{Пп}}{\text{ТО в р. ц}} * 100\% = \frac{151374,32}{2386595,32} * 100\% = 6.34\%$$

ПП – Прибыль от продаж

3) Рентабельность основной деятельности

$$\text{Род} = \frac{\text{Чп}}{\text{Ррпо}} * 100\% = \frac{121099,46}{185715,0} * 100\% = 6.52\%$$

4) Чистая рентабельность

$$\text{Чр} = \frac{\text{Чп}}{\text{ТО в р. ц}} * 100\% = \frac{121099,46}{2386595,32} * 100\% = 5.07\%$$

**Выводы**

Был проведен экспресс-анализ финансового состояния производственной аптеки. Были выявлены достаточно высокие показатели деловой активности. Оборачиваемость товарных запасов составила 15 оборотов в год. Такой высокий показатель товарооборачиваемости позволяет уменьшить количество товарных запасов и высвободить денежные ресурсы. Значение рентабельности РПО невысокое – 6,34 %. Высоким значением считается показатель 10-40 %.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Закирова А.Р. Экспресс-анализ финансового состояния предприятия как один из этапов аудита. / Журнал НОВАЯ НАУКА: ОПЫТ, ТРАДИЦИИ, ИННОВАЦИИ – г. Омск 2016 г. 170 стр.

2. Залуцкая Н.М. Экспресс-анализ финансового состояния предприятия. / Электронный научный журнал «Известия» №4. 2011.

3. Управление и экономика фармации: учебник / под ред. И.А. Наркевича. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 928 с.

4. Экономический анализ: учебник / Пласкова Н.С. – 3 изд., перераб. и доп. – М. : Эксмо, 2010. – 704 с. – (Новое экономическое образование).

**SUMMARY**

***FINANCIAL ANALYSIS OF ACTIVITIES OF PRODUCTION PHARMACY***

**Firsov N.R., 5th year student**

**St. Petersburg State University of Chemical and Pharmaceutical Sciences**

**14, Prof. Popov St., St.Petersburg, 197376, Russian Federation**

An express analysis of production pharmacies financial state was carried out. High indicators of business activity were revealed. The turnover of commodity stocks was 15 cycles per year. Such a high turnover indicator allows to reduce the quantity of commodity stocks and free up monetary resources. The profitability is low – 6.34%. A high value is 10-40%.

***Key words*:** financial analysis, profitability, indicators of business activity, commodity turnover.

**REFERENCES**

1. Zakirova A.R. Express analysis of the financial condition of the enterprise as one of the stages of the audit. / Journal NEW SCIENCE: EXPERIENCE, TRADITIONS, INNOVATIONS – Omsk 2016 170 pp.

2. Zalutskaya N.M. Express analysis of the financial condition of the enterprise. / Electronic scientific journal "Izvestia" №4. 2011.

3. Management and Economics of Pharmacy: a textbook / ed. I.A. Narkevich. – M.: GEOTAR-Media, 2017. – 928 p.

4. Economic analysis: a textbook / Plaskova NS – 3rd ed., Pererab. and additional. – M.: Eksmo, 2010. – 704 p. – (New Economic Education).

## КАДРОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ АПТЕЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ: ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПОДХОД К УПРАВЛЕНИЮ ПЕРСОНАЛОМ В РАМКАХ РАБОТЫ С СЕГМЕНТОМ АПТЕЧНОЙ КОСМЕТИКИ

**Фитисова А.И., асп. 3 года обучения**

Руководитель: **Немятых О.Д.,** докт. фарм. наук, проф.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** anastasia.fitisova@pharminnotech.com

В работе проведен анализ маркетинговых функций аптечных организаций в рамках сегмента аптечной косметики. Полученные данные указывают на целесообразность введения в штат провизора, специализирующегося на данной категории товаров аптечного ассортимента с соответствующим перераспределением задач.

***Ключевые слова:*** *фармацевтический рынок, аптечная косметика, маркетинговые функции.*

Современный перечень маркетинговых функций аптечных организаций значительно расширяет спектр задач профессиональной деятельности специалистов, а условия современного фармацевтического рынка диктуют ряд дополнительных требований к перечню профессиональных компетенций фармацевтических работников [1].

*Целью работы* было оценить уровень реализации маркетинговых задач аптечных организаций на основе рассчитанных средних показателей затрат рабочего времени фармацевтических работников на деятельность, связанную с обращением аптечной косметики.

Эффективность работы аптечных организаций с сегментом аптечной косметики оценивалась по степени выполнения ключевых маркетинговых функций в рамках отдельных задач путем анкетирования руководителей аптечных сетей, а также структурных подразделений, имеющих максимальный удельный вес в структуре регионального рынка г. Санкт-Петербурга и Ленинградской обл. Затраты рабочего времени провизоров и фармацевтов на выполнение задач, связанных с обращением аптечной косметики, проанализированы с использованием метода фотографии рабочего дня.

Установлено, что задачи в рамках реализации маркетинговой деятельности в разрезе выбора поставщиков, анализа и планирования ценовой политики в исследуемых организациях решаются на достаточно высоком уровне, что коррелирует с высокими показателями весомости указанных задач (более 9-и баллов). При этом руководители аптечных организаций уделяют сравнительно меньше внимания маркетинговым задачам, которые относятся к анализу и планированию ассортиментной политики, разработке системы лояльности покупателей, консультированию посетителей аптек. Это находит соответствующее отражение в степени реализации последних, а именно: 50 % и более указанных задач решаются на низком и среднем уровне (табл. 1) [2, 3].

**Таблица 1**

**СТЕПЕНЬ РЕАЛИЗАЦИИ ОТДЕЛЬНЫХ ЗАДАЧ В РАМКАХ СЕГМЕНТА АПТЕЧНОЙ КОСМЕТИКИ**

| Задача | Наименование задач профессиональной деятельности | Значимость, баллы |
|---|---|---|
| $F_1$ | Анализ и планирование ассортиментной политики | 8,63 |
| $F_2$ | Выбор поставщиков и управление товарными запасами | 9,13 |
| $F_3$ | Анализ и планирование ценовой политики | 9,13 |
| $F_4$ | Разработка системы лояльности покупателей | 8,5 |
| $F_5$* | Разработка рекламных компаний и PR-мероприятий | 9,25 |
| $F_6$ | Консультирование посетителей аптеки | 8,38 |
| $F_7$ | Информационная деятельность | 9,0 |

*Примечание: задачи F5 и F7 – реализуются фирмами-производителями

По результатам фотографий рабочего дня было выявлено, что количество времени, затрачиваемого на решение задач в разрезе консультирования посетителей, оформления витрин с аптечной косметикой, а также анализа товарных запасов и формирования индивидуальных заказов на данную продукцию, составляет около 26 % от основного рабочего времени специалиста, занятого отпуском товаров аптечного ассортимента.

Анализ уровня компетентности сотрудников аптек в разрезе аптечной косметики свидетельствует, что 53 % провизоров и фармацевтов не обладают исчерпывающими знаниями в исследуемой области, при этом 56 % отмечают необходимость в штатном провизоре, специализирующемся на данной категории товаров аптечного ассортимента.

Средние показатели затрат рабочего времени фармацевтических работников до и после моделирования, представленные в сравнительном аспекте, позволяют утверждать о целесообразности введения в штат аптечных организаций провизора с расширенными компетенциями в области фармацевтической косметологии с соответствующим перераспределением задач всех сотрудников аптек (табл. 2).

**Таблица 2**

**СРЕДНИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЗАТРАТ РАБОЧЕГО ВРЕМЕНИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ ДО И ПОСЛЕ МОДЕЛИРОВАНИЯ**

| Должность | F | Расходы времени, % | F | Расходы времени, % | Резервное время |
|---|---|---|---|---|---|
| | Фактически | | модель | | |
| Заведующая аптекой | $F_1$ | 10 | $F_1$ | 1 | 12 % |
| | $F_2$ | 0 | $F_2$ | 0 | |
| | $F_3$ | 7 | $F_3$ | 5 | |
| | $F_4$ | 1 | $F_4$ | 0 | |
| | $F_6$ | 0 | $F_6$ | 0 | |
| | $\sum$ | **18** | $\sum$ | **6** | |
| Заместитель заведующего аптекой | $F_1$ | 10 | $F_1$ | 5 | 9 % |
| | $F_2$ | 0 | $F_2$ | 0 | |
| | $F_3$ | 10 | $F_3$ | 7 | |
| | $F_4$ | 1 | $F_4$ | 0 | |
| | $F_6$ | 0 | $F_6$ | 0 | |
| | $\sum$ | **21** | $\sum$ | **12** | |

| Должность | F | Расходы времени, % | F | Расходы времени, % | Резервное время |
|---|---|---|---|---|---|
| | Фактически | | модель | | |
| Провизор (фармацевт) | $F_1$ | 10 | $F_1$ | 2 | 17 % |
| | $F_2$ | 5 | $F_2$ | 0 | |
| | $F_3$ | 0 | $F_3$ | 0 | |
| | $F_4$ | 0 | $F_4$ | 0 | |
| | $F_6$ | 14 | $F_6$ | 10 | |
| | $\sum$ | **29** | $\sum$ | **12** | |

$F_1$ – анализ и планирование ассортиментной политики
$F_2$ – выбор поставщиков и управление товарными запасами
$F_3$ – анализ и планирование ценовой политики
$F_4$ – разработка системы лояльности покупателей
*$F_5$ – разработка рекламных кампаний и PR-мероприятий
$F_6$ – консультирование посетителей аптеки
$F_7$ – информационная деятельность

*Примечание: задачи $F_5$ и $F_7$ – реализуются фирмами-производителями

Таким образом, оценка уровня реализации маркетинговых задач аптечных организаций на основе рассчитанных средних показателей затрат рабочего времени фармацевтических работников на деятельность, связанную с обращением аптечной косметики, позволяет научно обосновать введение в штат аптек (аптечных сетей) провизора с расширенными компетенциями в области фармацевтической косметологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Соколова С.В., Лин А.А., Орлов А.С. Фармацевтический рынок: сегмент косметики. Проблемы современной экономики, 2014; 4 (52): 345-350.

2. Бабічева Г.С. Науково-методичні підходи до вирішення маркетингових функцій аптечних мереж: автореф. дис. … канд. фарм. наук. Харків, 2011; 25.

3. Мнушко З.М., Бабічева Г.С., Пестун І.В. Моделювання робочого часу працівників аптек, задіяних у виконанні маркетингових функцій. Запорожский медицинский журнал, 2012; 5 (74): 99-104.

## SUMMARY

### *PERSONNEL MANAGEMENT: ORIGINAL APPROACH TO STAFF MANAGEMENT IN THE WORK WITH PHARMACEUTICAL COSMETICS*

**Fitisova A.I., 3rd year postgraduate**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian federation**

Analysis of the marketing functions in drugstore organizations in the framework of pharmacy cosmetics realization is presented in the work. The results allow concluding on the need for reviewing the functional responsibilities of pharmacists, which is caused with a wide, and endowed with specific features of the scope of functions in the framework of a segment of pharmaceutical cosmetics. The findings point to an advisability of introducing to the state of the pharmacy of the pharmacist specializing in this type of pharmaceutical products with a corresponding redistribution of tasks.

***Key words*:** pharmaceutical market, drugstore cosmetics, marketing functions.

**REFERENCES**

1. Sokolova S.V., Lin A.A., Orlov A.S. Pharmaceutical market: cosmetic segment. Problemy sovremennoj jekonomiki, 2014; 4 (52): 345-350.

2. Babicheva A.S. Scientifically-methodical approaches to the decision of marketing functions of chemist's networks: avtoref. dis. … cand. phar. sciences. Kharkov, 2011; 25 (in Ukrainan).

3. Mnushko Z.M., Babicheva G.S., Pestun I.V. Instructions and guidelines to improve the efficiency of marketing functions of pharmacy chains. Zaporozhskij medicinskij zhurnal, 2012; 5 (74): 99-104.

## КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ПАТЕНТНОГО ЛАНДШАФТА АКТИВНОЙ КОСМЕТИКИ КАК ИНДИКАТОР ИННОВАЦИОННОГО РАЗВИТИЯ ОТРАСЛИ В РАМКАХ ГЛОБАЛЬНОГО РЫНКА

**Фитисова А.И., асп. 3 года обучения; Медведева Д.М., студ. 5 курса**

Руководитель: **Немятых О.Д.,** докт. фарм. наук, проф.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** anastasia.fitisova@pharminnotech.com

В работе проведен глобальный анализ патентного ландшафта в области косметических средств. Результаты позволяют сделать вывод о привлекательности рынка, на что указывает стойкая положительная динамика количественных показателей, характеризующих разработку инновационных продуктов. При этом наибольший вклад в развитие косметической индустрии за период 2006-2016 гг. внесли Китай (26 %), Япония (23 %), США (16 %), Республика Корея (12 %) и Франция (5 %). Компаниями-лидерами патентного ландшафта в области косметических средств в рамках глобального рынка являются L'Oreal, Kao Corp, The Procter & Gamble Company.

***Ключевые слова:*** *инновационные косметические средства, патентный ландшафт.*

Инновационные разработки являются ведущим направлением развития косметической промышленности в целом, а также ключевым фактором повышения конкурентоспособности отдельной компании [1, 2].

*Целью работы* было провести комплексную оценку патентного ландшафта активной косметики для определения уровня инновационного развития и привлекательности отрасли в рамках глобального рынка.

### Экспериментальная часть

Информационную базу исследования составили данные Всемирной организации интеллектуальной собственности на основании действующей версии международной патентной классификации (табл. 1).

Установлено, что инновационные разработки в области косметических средств в последние годы ведутся по таким ключевым направлениям, как сфера использования, состав и форма выпуска продукции, а также упаковка косметических средств [3].

**Таблица 1**

**КЛАССИФИКАЦИЯ ПАТЕНТНЫХ ИЗОБРЕТЕНИЙ В ОБЛАСТИ КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ**

| Направление | Ранг | Код | Характеристика |
|---|---|---|---|
| 1. Сфера использования | Раздел | A | Удовлетворение жизненных потребностей человека |
| | Класс | A61 | Медицина и ветеринария; гигиена |
| | Подкласс | A61Q | Специальное использование косметических или подобных туалетных средств |

| Направление | Ранг | Код | Характеристика |
|---|---|---|---|
| 2. Состав и физическая форма | Раздел | A | Удовлетворение жизненных потребностей человека |
| | Класс | A61 | Медицина и ветеринария; гигиена |
| | Подкласс | A61K | Лекарства и медикаменты для терапевтических, стоматологических или гигиенических целей |
| | Группа | A61K 8/00 | Косметические или подобные туалетные средства |
| | Подгруппа | A61K 8/97 | Косметика или аналогичные туалетные средства, характеризуемые составом растительного происхождения |
| 3. Упаковка косметических средств | Раздел | A | Удовлетворение жизненных потребностей человека |
| | Класс | A45 | Ручные или передвижные изделия |
| | Подкласс | A45D | Оборудование для ухода за волосами, стрижки и бритья; маникюр и прочая косметическая обработка |
| | Группа | A45D 33/00 | Коробки, футляры и т.п. принадлежности, специально предназначенные для туалетной или косметической пудры |
| | | A45D 34/00 | Коробки, флаконы и т.п. принадлежности, специально предназначенные для хранения туалетных или косметических жидкостей |
| | | A45D 40/00 | Коробки, футляры и прочие приспособления специально предназначенные для хранения и подачи твердых или пастообразных туалетных или косметических средств |

Обращает на себя внимание стойкая положительная динамика количества инновационных разработок на рынке косметических средств, на что указывает монотонное увеличение регистрации патентных документов в период с 2006 по 2016 гг. (рис. 1).

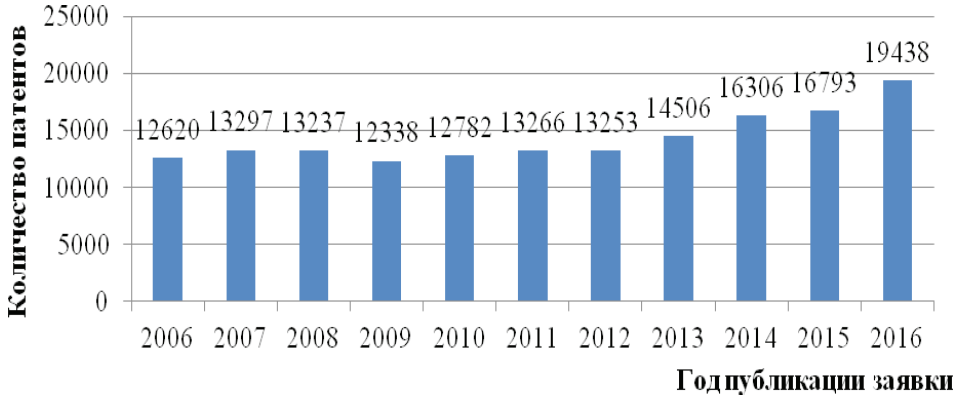



**Рис. 1.** Динамика патентования изобретений в области косметических средств

Выявлено, что наибольший вклад в развитие косметической индустрии внесли такие страны, как: Китай (26 %), Япония (23 %), США (16 %), Республика Корея (12 %) и Франция (5 %) (рис. 2). При этом Россия занимает 11-е место, запатентовав более 2196 оригинальных изобретений в анализируемой области.

В рассматриваемой плоскости нельзя обойти вниманием вклад компаний L'Oreal, Kao Corp., The Procter & Gamble Company, Henkel, Unilever, которые, главным образом, формируют структуру предложения среди инновационных продуктов на мировом косметическом рынке (табл. 2). Данное обстоятельство свидетельствует о масштабности научно-исследовательских работ данных производителей, нацеленных на качество, безопасность и эффективность выпускаемой продукции [3, 4].

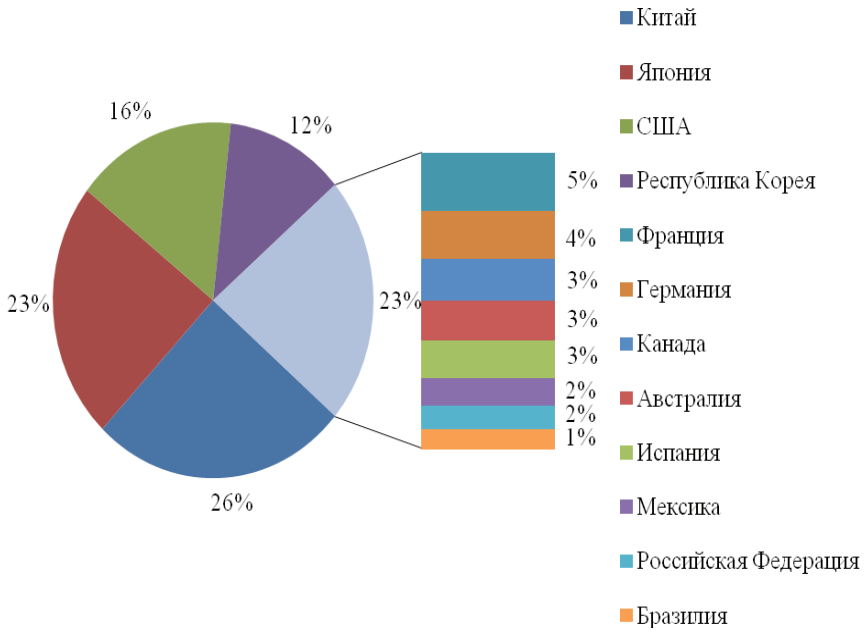



**Рис. 2.** Структуризация патентов на изобретения по странам-заявителям

**Таблица 2**

**ТОП-10 КОМПАНИЙ-ЛИДЕРОВ ПАТЕНТНОГО ЛАНДШАФТА В ОБЛАСТИ КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В РАМКАХ ГЛОБАЛЬНОГО РЫНКА, 2006-2016 гг**

| № п/п | Наименование компании, страна | Количество патентов (заявок) на изобретения | Доход компании за 2016 г, млрд. долл. США |
|---|---|---|---|
| | L'Oreal, Франция | 10640 | 28,6 |
| | Kao Corp, Япония | 5627 | 5,53 |
| | The Procter & Gamble Company, США | 5296 | 15,4 |
| | Henkel, Германия | 4613 | 4,03 |
| | Unilever, Великобритания | 3651 | 20,52 |
| | Colgate-Palmolive Company, США | 2908 | 2,83 |
| | Shiseido, Япония | 2429 | 7,69 |
| | Amorepacific Corporation, Южная Корея | 2047 | 5,58 |
| | Beiersdorf, Германия | 1825 | 5,93 |
| | Johnson & Johnson, США | 1221 | 3,89 |

## Выводы

Таким образом, работа с сегментом косметических средств в области разработки новых продуктов представляется весьма привлекательной с точки зрения повышения конкурентоспособности компании. При этом проведенный патентный анализ позволяет выделить и обосновать перспективные направления разработки инновационных косметических средств в условиях современного рынка.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Statista [Электронный ресурс] [electronic resource]. URL: https:// www.statista.com /topics/3137/cosmetics-industry/. – Cosmetics Industry – Statistics & Facts (дата обращения 20.02.2018).

2. Немятых О.Д., Фитисова А.И. Оценка ключевых аспектов национального фармацевтического рынка в рамках сегмента аптечной косметики / О.Д. Немятых, А.И. Фитисова // Научные ведомости БелГУ. – 2017. – №1. – С. 123-128.

3. Всемирная организация интеллектуальной собственности [Электронный ресурс]. URL: http://www.wipo.int/portal/ru/ (дата обращения: 09.02.2018).

4. Statista [Электронный ресурс] [electronic resource]. URL: https://www.statista.com/statistics/243871/revenue-of-the-leading-10-beauty-manufacturers-worldwide/. – Revenue of the leading 20 beauty manufacturers worldwide in 2016 (дата обращения 20.02.2018).

**SUMMARY**

***COMPLEX EVALUATION OF ACTIVE COSMETICS PATENT LANDSCAPING AS AN INDICATOR OF INNOVATIVE DEVELOPMENT OF THE BRANCH IN THE FRAMEWORK OF THE GLOBAL MARKET***

**Fitisova A.I., 3rd year postgraduate, Medvedeva D.M., 5th year student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian federation**

The work presents a global analysis of the patent landscaping in the field of cosmetic products. The results allow to draw a conclusion about the attractiveness of the market, as evidenced by the persistent positive dynamics of the quantitative indicators characterizing the development of innovative products. At the same time, China (26 %), Japan (23 %), USA (16 %), the Republic of Korea (12 %) and France (5 %) made the largest contribution to the development of the cosmetic industry during the 2006-2016 period. L'Oreal, Kao Corp, The Procter & Gamble Company are the leading companies in the patent landscaping in the global market of the cosmetics field.

***Key words*:** innovative cosmetics, patent landscaping.

**REFERENCES**

1. Statista [Electronic resource]. URL: https:// www.statista.com /topics/3137/cosmetics-industry/. – Cosmetics Industry – Statistics & Facts (date accessed: 20.02.2018).

2. Nemyatyh O.D., Fitisova A.I. Assessment of key aspects of national pharmaceutical market in the segment of pharmaceutical cosmetics. Belgorod State University Scientific bulletin. 2017. – №1. – 123-128 p.

3. World Intellectual Property Organization [Electronic resource]. URL: http://www.wipo.int/portal/ru/ (date accessed: 09.02.2018).

4. Statista [Electronic resource]. URL: https://www.statista.com/statistics/243871/revenue-of-the-leading-10-beauty-manufacturers-worldwide/. – Revenue of the leading 20 beauty manufacturers worldwide in 2016 (date accessed: 20.02.2018).

## ИЗУЧЕНИЕ МОТИВАЦИОННОГО ПРОФИЛЯ ПЕРСОНАЛА НА БАЗЕ ФГУП СПБНИИВС ФМБА РОССИИ

**Цыкунова Н.С., магистрант 2 года обучения**
Руководитель: **Орлов А.С.**, канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** belikoba32@mail.ru

В статье представлены результаты изучения мотивационного профиля персонала на базе ФГУП СПБНИИВС ФМБА России. Приведены результаты распределения мотивационных типов среди мужского и женского состава персонала, среди работников разных должностей и возрастных категорий.

***Ключевые слова:*** *персонал, мотивационные типы персонала, мотивационный профиль, респонденты.*

Успешность функционирования любого фармацевтического предприятия во многом определяется эффективностью деятельности его сотрудников. Ключевую роль в управлении персоналом выполняют

мотивация и стимулирование труда. Готовность и желание людей выполнять свою работу являются одними из ключевых факторов успеха функционирования современного фармацевтического предприятия, поскольку мотивированные работники заинтересованы в труде и работают более производительно и результативно по сравнению с немотивированными работниками [1]. В связи с этим разработка системы мотивации и стимулирования труда, позволяющей в наибольшей степени сопоставить интересы и потребности работника с интересами и стратегическими задачами организации, является одной из важнейших задач эффективного управления. Для грамотного управления персоналом необходимо применять сочетание различных форм стимулирования и варьировать ими в зависимости от имеющихся возможностей и индивидуальных особенностей работников. В связи с этим в управлении персоналом возникает важная задача, состоящая в выборе оптимальной в конкретных условиях формы стимулирования труда. Эта задача может быть решена на основе использования информации о мотивационном профиле персонала.

На основании многочисленных исследований, проведенных разными учеными, было установлено, что поведение любого работника и его мотивация к труду существенно зависят от того, к какому мотивационному типу он принадлежит. В настоящее время выделяют пять основных мотивационных типов – люмпенизированный, инструментальный, профессиональный, патриотический и хозяйский. В зависимости от преобладающего типа мотивации каждому человеку в наибольшей степени подходит определенная форма стимулирования [2].

На базе российского фармацевтического предприятия ФГУП «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактерийных препаратов» ФМБА России было проведено исследование мотивационного профиля персонала. При этом в состав группы респондентов были включены только новые сотрудники, принятые в штат предприятия в течение четырех месяцев, предшествовавших периоду проведения исследования. В итоге в состав группы респондентов были включены 30 человек, среди которых оказалось 9 мужчин и 21 женщина, а соотношение между руководителями, специалистами и рабочими составило 3 %:33 %:64 %. Исследование состояло из анкетирования группы респондентов и последующей обработки данных. На основе полученных результатов были построены диаграммы мотивационных профилей для каждого сотрудника и определены для них преобладающие типы мотивации.

У большинства опрошенных работников преобладали патриотический, профессиональный и инструментальный мотивационные типы, в то время как люмпенизированный и хозяйский тип получили наименьшую долю в мотивационных профилях. Распределение мотивационных типов среди мужчин и женщин имело разный характер. Если среди женщин наиболее распространённым оказался профессиональный тип – 29 %, характеризующийся интересом к самому содержанию работы, важностью свободы действий и принимаемых решений, то среди мужчин преобладал патриотический тип – 32 %, для которого важна идея как двигатель действия (рис. 1).

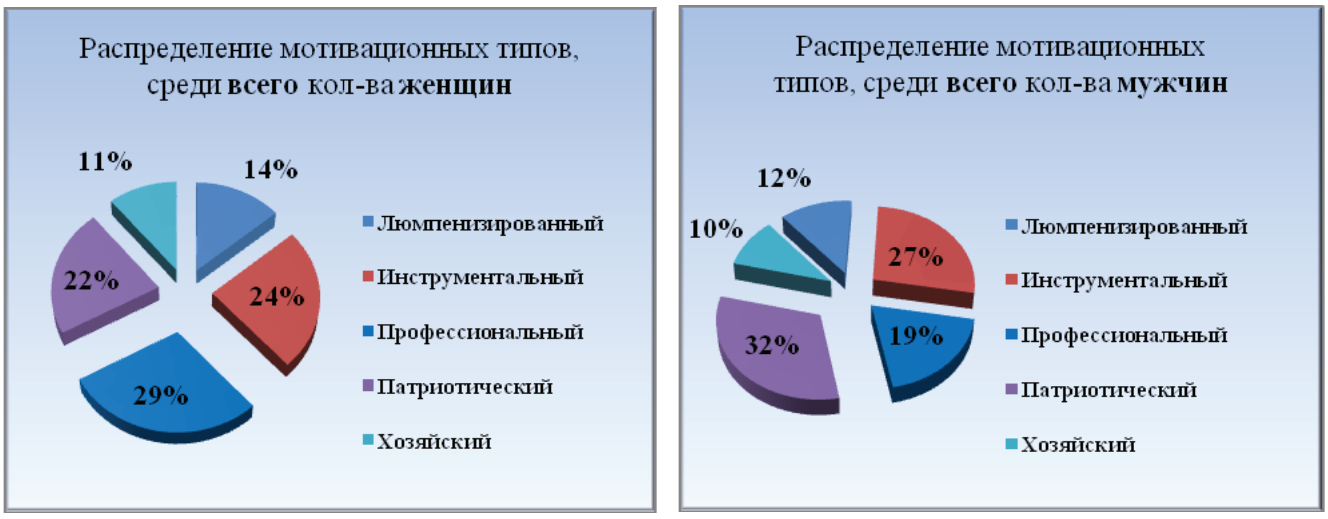



**Рис. 1.** Распределение мотивационных типов среди мужчин и женщин

Распределение мотивационных типов между мужчинами и женщинами, относящимися к категории специалистов, было практически одинаковым: среди женского состава специалистов, преобладающим оказался профессиональный тип – 32 %, а среди специалистов мужского пола патриотический тип – 30 %. В то же время распределение мотивационных типов между мужчинами и женщинами, относящимися к категории рабочих, было различным. Если среди женщин, относящихся к категории рабочих, преобладающим оказался инструментальный тип, составляющий 27 %, то среди мужчин-рабочих патриотический тип – 36 % и инструментальный тип – 27 % (рис. 2).

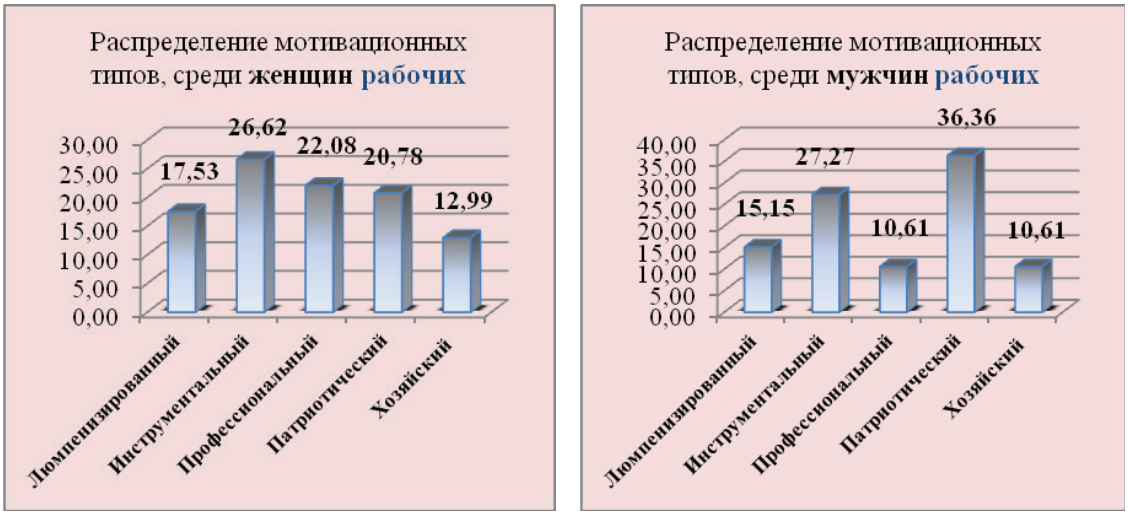



**Рис. 2.** Распределение мотивационных типов среди мужчин и женщин, относящихся к категории рабочих

Также принципиально разные результаты были получены среди респондентов различных возрастных групп. Среди работников мужского пола в возрасте от 21 до 30 лет, куда входили молодые люди на этапе становления своей карьеры, преобладающим мотивационным типом оказался основанный на материальном стимулировании инструментальный тип – 33 %. Таким образом, молодые сотрудники, работающие на ФГУП СПБНИИВС МФБА, в первую очередь нацелены на высокий уровень заработной платы и дополнительное материальное стимулирование. Вместе с тем среди кандидатов уже более зрелого возраста (31-40 лет) преобладает патриотический мотивационный тип – 41 %, который свидетельствует о том, что материальная составляющая выполняемой работы уже не выполняет такой важной роли (рис. 3). Для таких работников важное значение имеет сущность выполняемой работы, ее идея и патриотическая значимость.

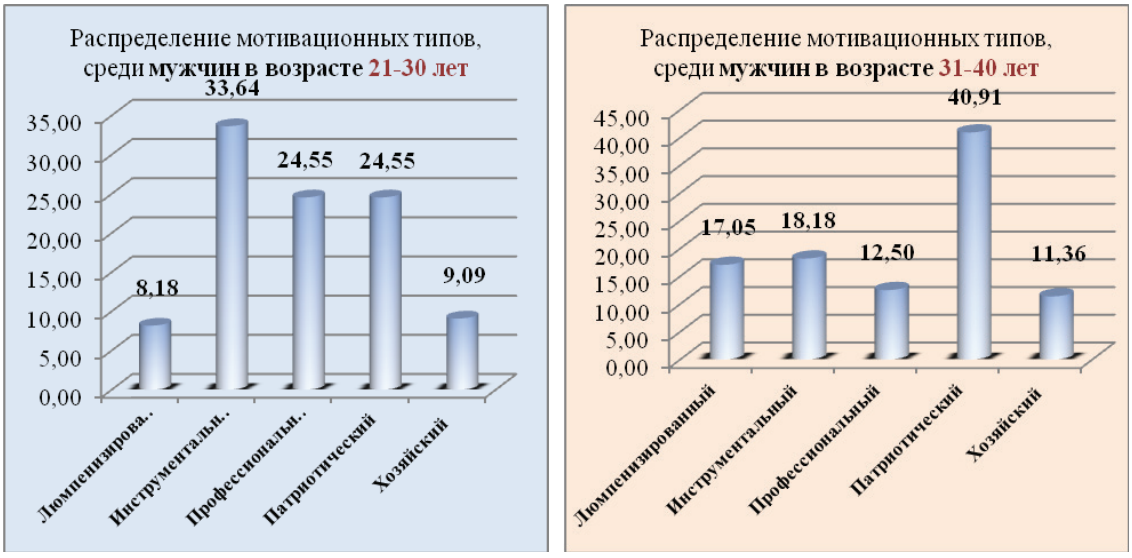



**Рис. 3.** Распределение мотивационных типов среди мужчин разных возрастных категорий

Результаты изучения мотивационного профиля персонала могут быть использованы на фармацевтических предприятиях с целью повышения эффективности трудовой деятельности персонала. Для этого необходимо определить, к какому мотивационному типу относятся работники той или иной группы, и на основе этого предложить для каждой такой группы наиболее подходящую форму стимулирования труда.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Кибанов, А. Я. Мотивация и стимулирование трудовой деятельности: учебник / А. Я. Кибанов, И. А. Баткаева, Е. А. Митрофанова, М. В. Ловчева. – М.: ИНФРА-М, 2011.

2. Лобанова, Т. Н. Мотивация и стимулирование трудовой деятельности: учебник и практикум / Т. Н. Лобанова. – М.: Юрайт, 2015.

**SUMMARY**

***THE STUDY OF MOTIVATIONAL PROFILE OF THE PERSONNEL ON THE BASIS OF FSUE SPBNIIVS FMBA OF RUSSIA***

**Tsykunova N.S., 2nd year undergraduate student**
**St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The article presents the results of the study of the motivational profile of personnel on the basis of FSUE SPBNIIVS FMBA Russia. The results of distribution of motivational types among male and female staff, among employees of different positions and age categories are given.

***Key words*:** personnel, motivational types of personnel, motivational profile, respondents.

**REFERENCES**

1. Kibanov, A.Y. Motivation and stimulation of labor activity: the textbook / A.Y. Kibanov, I. A. Batkaeva, E.A. Mitrofanov, M.V. Lovcheva. – M: INFRA-M, 2011.

2. Lobanova, T.N. Motivation and stimulation of labor activity tutorial and workshop / T.N. Lobanova. – M.: Yurayt, 2015.

## КОНЦЕПЦИИ СОЦИАЛЬНОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТИ БИЗНЕСА

**Швецова В.Д., асп. 1 года обучения**
Руководитель: **Карева Н.Н.,** докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** valeryshvetsova2909@yandex.ru

Социальная ответственность – это многоплановое понятие, которое исследуется в научных дисциплинах, таких как социология, экономика, управление, этика бизнеса. Социальная ответственность обеспечивает наряду с другими факторами выживаемость и сбалансированное, устойчивое развитие бизнеса в долгосрочной перспективе посредством гармонизации интересов собственников, общества, государства и других групп влияния.

***Ключевые слова**: ответственность, социальная ответственность, социальная ответственность бизнеса, корпоративная социальная ответственность.*

Сложившиеся к сегодняшнему дню современные представления о социальной ответственности бизнеса (СОБ) являются закономерным итогом развития предпринимательства в условиях постиндустриального общества на этапе формирования инновационной экономики.

Проблема СОБ стоит очень остро и имеет множество разногласий, как со стороны ее сторонников, так и защитников. Вопросам СОБ посвящено большое количество работ отечественных ученых, таких как Беляева И.Ю., Бикеева М.В., Васин Е.Н., Виттенберг Е.Я. и др. [1,2,3,4,5]. Применительно к аптечному бизнесу эта проблема рассматривалась в трудах Каревой Н.Н. [6,7,8].

В данной статье рассматривается категориальный аппарат и основные теории СОБ.

Термин «социальный» произошел от латинского слова *socialis* – общественный, связанный с жизнью и отношениями людей в обществе.

Термин «ответственность» означает гарантированное обществом и государством отношение, обеспечивающее соблюдение интересов и свобод взаимосвязанных сторон. Она включает в себя три составные части: осознание долга, оценку поведения и наложение санкции.

Социальная ответственность – обязательство организации преследовать долгосрочные общественно полезные цели, принятое ею сверх требуемого от нее в соответствии с законодательством и экономическими условиями [2].

Изучение доступных нам литературных источников по вопросу СОБ позволило выделить несколько основных теорий в эволюционном развитии темы исследования.

В числе первых сторонников СОБ был знаменитый Э. Карнеги, который разъяснил сущность понятия «социальная ответственность» в 1900 г. в своей книге «Евангелие богатства». Он сформулировал два основных положения, на которых основывается понятие социальной ответственности. Первое – принцип благотворительности, второе – принцип служения.

Теория «корпоративного эгоизма», сформулированная лауреатом Нобелевской премии М. Фридманом в 1971 году, выделяет одну ответственность бизнеса – использовать свои ресурсы и осуществлять действия, направленные на увеличение прибыли и участвовать в открытой предпринимательской конкуренции, не прибегая к мошенничеству и обману. Тем самым М. Фридман фактически называет социальной ответственностью бизнеса только мотив прибыли и его успешность. С его точки зрения, не следует отвлекаться на изучение, оценку и разрешение каких бы то ни было проблем общества, а следует непосредственно концентрироваться на своих прямых обязанностях – организации производства товаров и услуг. Согласно этой теории социальная ответственность бизнеса – это наращивание капитала, получение и увеличение прибыли и уплата налогов, которая является главной ответственностью бизнеса перед государством и обществом. Таким образом, выполняя свои прямые экономические функции, бизнес обеспечивает работой членов общества, а эффективным распределением финансовых результатов бизнеса в виде налоговых сборов должно заниматься государство, тем самым выполняя одну из своих прямых задач. М. Фридман полагает, что у бизнеса больше не должно быть никакой социальной нагрузки. А все социальные проекты корпораций исключительно дело доброй воли [9].

Теорию «корпоративного альтруизма» выдвинул Комитет по экономическому развитию США в противовес теории М. Фридмана. Основная идея теории «корпоративного альтруизма» предполагает, что бизнес должен максимально участвовать в решении общественных проблем, повышении качества жизни общества и его граждан, заботиться об окружающей среде, а не только о получении прибыли. Комитет буквально призывал корпорации вкладываться в улучшение качества жизни американских граждан. По теории «корпоративного альтруизма» предполагалось, что компании должны активно участвовать в лоббировании законов и других государственных решений, особенно спонсируя политические партии и другие общественные объединения [2,3,5].

В 70-х и 80-х гг. осознание необходимости учета социальных целей и социальных последствий, заботы бизнеса о своем имидже в глазах общества выдвинули на передний план концепцию социально-ответственного и социально-мотивационного управления фирмой. Эта концепция соответствует требованиям цивилизованного рынка, ориентированной на человека модели рыночной экономики [5].

В начале 90-х годов прошлого века получила распространение в большинстве развитых стран Запада теория «разумного эгоизма», которая актуальна по сей день. Согласно концепции разумного эгоизма, социально ответственный бизнес ограничивает свои текущие прибыли, создавая предпосылки для успешного долгосрочного развития и формирования благоприятной социальной среды для работников и территории своей деятельности.

Начиная с 2000 года, авторы излагают теорию корпоративной социальной ответственности [1,2,5]. Следует отметить, что 2001 год стал поворотным моментом в определении политики и практики ведения бизнеса в Европейском союзе. А в «Зеленой книге о корпоративной социальной ответственности» отмечается, каким критериям должна соответствовать социально ответственная компания. Основные из них: соблюдать законы и нормы общественной жизни; производить безопасные и надежные товары (услуги); устанавливать справедливые цены на выпускаемую продукцию; заботиться о безопасных условиях труда для своих работников, обеспечивать справедливое вознаграждение за труд, не допускать дискриминацию; отказаться от участия в нечестной конкуренции и необоснованного ограничения конкуренции [10].

**Вывод**

Таким образом, анализ литературных источников позволяет сделать вывод о том, что в теории развития СОБ можно выделить 4 основные концепции, на которые мы будем опираться в наших дальнейших исследованиях.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Корпоративная социальная ответственность: управленческий аспект: под общ. ред. д.э.н., проф. И.Ю. Беляевой, д.э.н., проф. М.А. Эскиндарова. – М.: КНОРУС, 2008. – 504 с.

2. Бикеева М.В. Социальная ответственность бизнеса: теория, методология, практика: монография / М.В. Бикеева. СПб.: Изд-во Политехн. ун-та, 2012. – С. 24-25.

3. Валитов Ш. М., Мальгин В. А. Взаимодействие власти и бизнеса. Сущность, новые формы и тенденции, социальная ответственность. М.: Экономика, 2009. – 208 с.

4. Васин Е. Н. Социальная ответственность государства в российском обществе: социологический анализ. – Ростов-н/Д., 2011. – 34 с.

5. Виттенберг Е. Я. Социальная ответственность бизнеса на постсоветском пространстве. – М.: РГГУ, 2011. – 481 с.

6. Карева, Н.Н. Актуальные вопросы разработки стратегии управления социальной ответственностью в сфере аптечного бизнеса/ Н.Н. Карева, Д.Е. Юденков // Труды научно-практической конференции «Фармация из века в век», Санкт-Петербург, 2008 год: Изд-во СПХФА – 2008. – С. 75-77.

7. Карева, Н.Н. К вопросу о социальной ответственности / Н.Н. Карева // Сборник материалов I Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 20 ноября 2013 г. – СПб.: Изд-во СПХФА – 2013. – С. 137-138.

8. Карева, Н.Н. К вопросу о социальной ответственности аптечного бизнеса / Н.Н. Карева, В.Д. Швецова // Материалы XVI международной научно-практической конференции «Проблемы экономики, организации и управления в России и мире». Изд-во WORLD PRESS s r.o. Прага, 2018. – С. 58-60.

9. Фридман М. Капитализм и свобода / пер. с англ. М : Новое изд-во, 2006. – 240 с.

10. European Commission Green Paper: promoting a European framework for corporate social responsibility. Commission on European communities. 2001. July 18. URL: http://europa.eu/rapid/ press-release_DOC-01-9_en.pdf.

**SUMMARY**

***CONCEPTS OF SOCIAL RESPONSIBILITY OF BUSINESS***

**Shvetsova V.D., 1st year student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Social responsibility is a multi-aspect concept that is studied by different science disciplines such as sociology, economics, management, business ethics. Social responsibility provides along with other factors viability, well balanced development and long-term sustainability of business through the coordination of business-owners' benefit as well as interests of society, government and other stakeholders.

***Key words*:** social responsibility, responsibility of business, corporate social responsibility.

**REFERENCES**

1. Corporate social responsibility: managerial aspect: monograph/under the General editorship by doctor of Economics, Professor I. Y. Belyaeva, doctor of Economics, Professor M. A. Eskindarov. -Moscow: KNORUS, 2008. – 504 p.

2. Bikeeva M. V. Social responsibility of business: theories, methodology, practice: monograph / M.V. Bikeeva. SPb.: Publishing house of Polytechnical University, 2012. – P. 24-25.

3. Valitov Sh. M., Malgin V. A. Cooperation of government and business. Nature, new forms and trends, social responsibility. Moscow: Economics, 2009. – 208 p.

4. Vasin, E. N. State social responsibility in Russian society: sociological analysis. – Rostov-on-Don, 2011. – 34 p.

5. Wittenberg, E. J. Social responsibility of business in the former Soviet Union. – Moscow: RGGU, 2011. – 481 p.

6. Kareva, N. N. Actual questions of social responsibility management strategy development in the field of pharmaceutical business/ N. N. Kareva, D. E. Yudenkov / / Materials of the scientific and practical conference "Pharmacy from century to century", St. Petersburg, 2008: SPCPA publishing house-2008. – p. 75-77.

7. Kareva, N. N. About the social responsibility / N. N. Kareva / / Materials of the I Russian scientific and practical conference with international participation "Innovations in the health of the nation", St. Petersburg, November 20, 2013 – St. Petersburg.: SPCPA publishing house-2013. – p. 137-138.

8. Kareva, N. N. About the social responsibility in pharmacy business / N. N. Kareva, V. D. Shvetsova / / Materials of the XVI international scientific and practical conference "Problems of economy, organization and management in Russia and in the world". Publishing house WORLD PRESS s r.o. Prague, 2018. – p. 58-60.

9. Friedman M. Capitalism and freedom / TRANS. Moscow: New publishing house, 2006. – 240 p.

10. European Commission Green Paper: promoting a European framework for corporate social responsibility. Commission on European communities. 2001. July 18. URL: http://europa.eu/rapid/ press-release_DOC-01-9_en.pdf.

## ОБУЧЕНИЕ НАСЕЛЕНИЯ В СИСТЕМЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПАЦИЕНТОВ

**Шутович М.А., студ. 5 курса**

Руководитель: **Васягина Ю.А.**, канд. фарм. наук, доц.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** Mariya.Shutovich@pharminnotech.com

Разрабатывается образовательный курс для школьников, касающийся вопросов разумного применения лекарственных препаратов и фармацевтической безопасности.

***Ключевые слова:*** *фармацевтическая безопасность, школьное образование, применение лекарственных препаратов.*

Одной из задач фармации является, в частности, обеспечение корректного, целевого, ответственного использования лекарственных препаратов (ЛП).

Для того чтобы обеспечить правильное применение ЛП, недостаточно гарантировать качество, безопасность и доступность лекарств. Основным субъектом, взаимодействующим с ЛП, является сам пациент и необходимо убедиться, что пациенты ознакомлены с правилами приёма лекарств и понимают важность их соблюдения. Ведь ошибки при приеме ЛП существенно влияют не только на эффективность терапии, но и на здоровье пациента и его жизнь.

Согласно данным многофакторного анализа фармацевтической осведомленности, проведенным профессором Курского медицинского института Дрёмовой Н.Б., в 2015 г. по сравнению с 2002 г. существенно увеличилось знание особенностей действия и правил приема ЛП (с 62,6 до 85,0 %). При этом уровень соблюдения правил приёма снизился (86,6 % в 2002 г., 84,4 % в 2015 г.) [2].

Эти цифры говорят о том, что безопасность приёма лекарств нельзя обеспечить только лишь повышением осведомленности. Как же решить эту проблему? Данная работа предлагает рассмотреть способы, которые помогут превратить правила приема ЛП в общепонятную норму и сделать так, чтобы эта норма выполнялась автоматически. Для создания культуры рационального отношения и правильного приема ЛП, образование в этой области нужно начинать как минимум со школьных уроков. К сожалению, на сегодняшний день в образовательных стандартах среднего образования не освещаются вопросы, связанные с разумным применением ЛП, хотя каждый человек использует лекарства на каком-либо этапе своей жизни. Обучение разумному использованию лекарств, на наш взгляд, должно быть неотъемлемым компонентом в обучении здоровому образу жизни.

Данная работа представляет собой исследование, посвященное тому, что можно и нужно рассказывать детям о лекарствах и разработке курса «лекарственных» уроков для школьников.

## Теоретическая часть

Что же такое фармацевтическая безопасность? В настоящий момент этот термин отсутствует в законодательных и нормативных актах. В некоторых литературных источниках фармацевтическая безопасность представляется частью национальной безопасности и рассматривается с точки зрения социально-экономического состояния государства, при котором все его граждане стабильно и гарантированно в надлежащем качестве обеспечиваются доступными, качественными ЛП и изделиями медицинского назначения.

В качестве базового нами выбрано определение, сформулированное Ю.В. Мирошниченко и А.Б. Горячевым: «Фармацевтическая безопасность – это состояние защищенности населения, медицинских и фармацевтических организаций от угроз, возникающих в сфере производства, распределения и потребления фармацевтических товаров и услуг» [1]. Таким образом, в обеспечение фармацевтической безопасности на уровне пациента, помимо прочего, входят знание и выполнение правил приема, хранения, утилизации и рационального использования ЛП.

Следует различать понятие «фармацевтическая безопасность» и другие термины, связанные с безопасностью в области фармации. Рассмотрим их в таблице 1.

**Таблица 1**

**ТЕРМИНЫ, СВЯЗАННЫЕ С БЕЗОПАСНОСТЬЮ В ОБЛАСТИ ФАРМАЦИИ**

| Термин | Определение | Комментарии |
|---|---|---|
| На государственном уровне: **Фармаконадзор (ФН) Pharmacovigilance Drug safety** | Вид деятельности по мониторингу эффективности и безопасности лекарственных препаратов, направленный на выявление, оценку и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных препаратов. Источник: Федеральный закон № 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств" от 12.04.2010, в ред. от 22.12.2014 № 429-ФЗ [Электронный ресурс]. – Режим доступа: Система Консультант Плюс. | Конечной целью ФН является повышение качества безопасности пациентов при использовании ЛП за счет предоставления достоверной и комплексной информации о препаратах, в том числе о нежелательных лекарственных реакциях, химических, фармакологических и пищевых взаимодействиях. Кроме того, в задачи ФН входит обнаружение фальсифицированных и недоброкачественных ЛС, выявление нерационального применения ЛС и медицинских ошибок, влияние ЛС на качество жизни пациентов и многое другое, однако, как правило, контроль ФН заканчивается тогда, когда пациент получает препарат и начинает лечение. |
| На уровне аптечных и медицинских организаций: **Фармацевтическая опека (фармопека)** | Ответственность врача или провизора перед пациентом за результаты лечения. Источник: Фармацевтическая опека – важнейший аспект клинической фармации [Электронный ресурс] / И.А.Зупанец [и др.] // Журнал «Провизор». – 2000. – №11 – Режим доступа: http://provisor.com.ua. – Дата обращения 22.02.2018 | В отличие от ФН фармопека является комплексной программой взаимодействия провизора, врача и пациента в течение всего периода лекарственной терапии – начиная от момента отпуска лекарства и до полного окончания действия препарата. В задачи фармопеки также входит содействие рациональному использованию ЛС путем рекомендаций и консультаций, как в медицинской организации, так и в аптеке. Однако, как правило, консультации носят общий характер и не отменяют личной ответственности пациента за соблюдение правил приема ЛП. |

Таким образом, ни фармаконадзор, ни фармопека не охватывают весь спектр проблем, связанных с безопасным потреблением лекарств и не способны обеспечить собственную вовлеченность пациента. Поэтому в нашей работе рассматривается обеспечение фармацевтической безопасности пациентов, одним из аспектов которой является обучение населения.

Нами выделены следующие методы обучения населения:

1. Консультации медицинских и фармацевтических работников.

2. Школы пациентов. Такие школы создаются в различных регионах и, как правило, посвящены терапии одного или нескольких серьезных заболеваний. Задачами таких школ является увеличение знаний больных о своей болезни, правилах приёма ЛП, оказание психологической помощи. Существуют также детские школы пациентов, например, для детей, больных диабетом.

3. Российская школа фармацевтов – это интеллектуальный конкурс для учащихся школ и студентов средних специальных учебных заведений, направленный на повышение интереса школьников к фармацевтическому образованию и является профориентационным.

**Исследовательская часть**

Как показал опрос Всероссийского центра изучения общественного мнения (ВЦИОМ), 11 % опрошенных школьников хотело бы получить дополнительные знания, касающиеся фармации [3], следовательно, курс «лекарственных уроков» не только позволит повысить фармацевтическую осведомленность, но и будет интересен для самих подростков. Для того чтобы материал был доступен для понимания школьниками, его планируется структурировать и представить в виде наглядной информации. В дальнейшем нами планируется разработка рекомендаций для учителей школ по проведению подобного курса, а также готовые информационные опросы и тесты.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Проблемы фармацевтической безопасности в системе медицинского снабжения войск (сил) / Ю.В. Мирошниченко [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2013. – №3(43). – С. 2.

2. Мониторинг фармацевтической осведомленности населения / Н.Б. Дремова [и др.] // Ремедиум. – №1-2. – Январь-февраль 2016 г. – С. 52.

3. Что знают школьники о деньгах? [Электронный ресурс] / Опрос ВЦИОМ Пресс выпуск №3555 – 2018. – Режим доступа: https://wciom.ru. – Дата обращения 22.02.2018.

**SUMMARY**

***PEOPLE'S EDUCATION IN PHARMACEUTICAL SAFETY OF PATIENTS***

**Shutovich M.A., 5th year student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197367, Russian Federation**

The educational course for schoolchildren about rational use of medicines and pharmaceutical safety, is being developed.

***Key words*:** pharmaceutical safety, school education, use of medicines.

**REFERENCES**

1. U.V. Miroshnichenko and others. Problems of harmaceutical safety in the medical supply of army (power) system: Vestnik Rossiiskoi voenno-medicinskoi akademii.2013; №3(43); 2.

2. N.B. Dremova and others. Monitoring of pharmaceutical awareness of the population: results and prospects: Remedium. 2016. – January-February, p. 52.

3. What schoolchildren known about money? Press release of WCIOM №3555. 2018 – https://wciom.ru.

# РИСКИ ПРОЕКТА МАРКИРОВКИ И МОНИТОРИНГА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ И МЕТОДЫ ОЦЕНКИ

**Юдилевич И.И., магистрант 2 года обучения**
Руководитель: **Куцына С.Б.**, канд. экон. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** igor.yudilevich@pharminnotech.com

Рассмотрены основные риски проекта маркировки и мониторинга лекарственных средств, предложен процессный подход для идентификации рисков.

***Ключевые слова:*** *маркировка, лекарственный препарат, риск, бизнес-процесс.*

В течение 2017 г. в Российской Федерации проходил эксперимент по маркировке контрольными (идентификационными) знаками и мониторингу за оборотом отдельных видов лекарственных препаратов для медицинского применения. Технология нанесения маркировки – один из инструментов борьбы с распространением фальсифицированных лекарственных средств. Данный проект изначально получил статус пилотного для выявления возможных рисков, связанных с функционированием системы. Для эффективной реализации перехода нанесения маркировки навсе лекарственные препараты следует придерживаться риск-ориентированного подхода.

По мнению некоторых представителей компаний-производителей лекарственных препаратов, основные риски были связаны с недостаточным количеством времени для перехода на обязательную маркировку. Планировалось, что с 1 января 2019 года маркировка будет обязательна для всех лекарственных препаратов, однако, в конце декабря был подписан Федеральный закон «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств». По данному Федеральному закону маркировка станет обязательной с 1 января 2020 года [2].




**Рис. 1.** Графическая модель бизнес-процесса «Внедрение ИС «Маркировка»» верхнего уровня

Другой проблемой, по мнению представителей компаний, является большие финансовые затраты для внедрения системы маркировки на производстве. Особенно сильно заметна данная проблема для неболь-

ших предприятий и производителей ЖНВЛП. Для устранения подобной проблемы 23 февраля 2018 года было подписано Постановление о порядке предоставления субсидии на внедрение системы мониторинга движения лекарственных препаратов для медицинского применения [3]. Эта мера должна поспособствовать менее «болезненному» внедрению маркировки на фармацевтических предприятиях и снижению роста цен на лекарственные препараты.

Главной задачей для каждого участника проекта маркировки – обезопасить себя от возможных рисков. Так как проект маркировки является инвестиционным требуется изучение и оценка его рисков. Управление рисками внедрения маркировки на предприятии должно быть частью системы управления рисками. Отечественные предприятия разных отраслей промышленности в соответствии с требованиями стандартов ГОСТ Р ИСО 9000-2015 поэтапно внедряют в практику менеджмента концепцию управления качеством, что является основой для применения процессного управления. К тому же, процессный подход применяет в управление рисков. Пример процесса внедрения информационной системы (ИС) «Маркировка» на фармацевтическом предприятии представлен на рисунке 1.

Подобные бизнес-процессы должны быть построены по всей логистической цепочке участников проекта. В данную логистическую цепочку входят: производители лекарственных средств, дистрибьюторы, аптеки и медицинские учреждения.

Идентификация и оценка рисков, присущих каждому бизнес-процессу внедрения ИС «Маркировка» позволит сократить издержки, повысить оперативность и качество исполнения процесса.

Анализ и оценка рисков подразделяется на качественный и количественный анализы. Качественный анализ рисков предполагает выявление и описание предполагаемых рисков проекта, определение возможных причин их возникновения, анализ потенциальных последствий при наступлении конкретного риска, а также мероприятий по уменьшению вероятности их наступления. Количественный анализ рисков предполагает численное определение размеров конкретных рисков и риска предприятия в целом. Количественный анализ осуществляется по средствам математической статистики, теории вероятностей, теории исследований операций.

Анализ и оценка рисков каждой стадии бизнес-процессов позволит принять обоснованное управленческое решение.

После проведения анализа и оценки рисков проводится принятие решений по рискам: снижение риска, исключение риска или принятие риска. Цельюданного процесса является снижение риска до приемлемого уровня.

**Вывод**

Система управления рисками важный инструмент в процессе внедрения маркировки лекарственных средств, позволяющий избежать или уменьшить возможные потери.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Новости GMP [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://gmpnews.ru/2017/12/prezident-rf-podpisal-fz-o-vvedenii-obyazatelnoj-markirovki-lp-s-1-yanvarya-2020-goda/ (Дата обращения: 10.01.2018 г.).

2. Новости GMP [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://gmpnews.ru/2018/02/utverzhden-poryadok-predostavleniya-subsidii-na-vnedrenie-sistemy-monitoringa-dvizheniya-lp/ (Дата обращения: 27.02.2018г.).

3.Репин, В.В. Процессный подход к управлению. Моделирование бизнес-процессов / В.В. Репин, В.Г. Елиферов. – М.: Манн, Иванов и Фебер, 2013. – 544 с.

**SUMMARY**

***RISKS OF THE MARKING AND MONITORING PROJECT OF DRUGS: APPROACHES TO STUDY AND METHODS OF ASSESSMENT***

**Yudilevich I.I., undergraduate, 1st year of studying**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The main risks of the project of labeling and monitoring of medicines are considered, a process approach for risk identification is proposed.

***Key words*:** marking, medicines, risk, business process.

**REFERENCES**

1. News of GMP [Electronic resource]. – Access mode: https://gmpnews.ru/2017/12/prezident-rf-podpisal-fz-o-vvedenii-obyazatelnoj-markirovki-lp-s-1-yanvarya-2020-goda/ (The date of reference: 10.01. 2018).

2. News of GMP [Electronic resource]. – Access mode: https://gmpnews.ru/2018/02/utverzhden-poryadok-predostavleniya-subsidii-na-vnedrenie-sistemy-monitoringa-dvizheniya-lp/ (The date of reference: 27.02.2018).

3. Repin, V.V. Process approach to management. Modeling of business processes / V.V. Repin, V.G. Elifera. – M: Mann, Ivanov and Feber, 2013. – 544 p.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМЫ ОБЯЗАТЕЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ В ГЕРМАНИИ

**Юрк О.В., соискатель уч. ст.**
Научный руководитель: **Трофимова, Е.О.,** докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** oxana.yurk@pharminnotech.com

Рассмотрены основные аспекты организации системы обязательного медицинского страхования, включая лекарственное обеспечение, в Германии.

***Ключевые слова:*** *обязательное медицинское страхование, лекарственное обеспечение, Германия.*

Медицинское страхование является обязательным для всех граждан Германии, а также всех проживающих в стране иностранных резидентов [1]. Основу системы составляет государственное социальное страхование. Система больничных касс (фактически – страховых компаний), участвующих в системе обязательного медицинского страхования (ОМС), насчитывает в Германии более 100 лет, основана Отто фон Бисмарком. Выйти из системы ОМС возможно лишь в случае перехода на частное медицинское страхование. В систему частного страхования предлагается перейти всем государственным служащим (при этом государство оплачивает до 80 % затрат от услуг выбранной частной медицинской страховки), частным предпринимателям (исключая «вольных художников» – фотографов, журналистов, художников), а также лицам, чей доход превышает 59400 евро в год.

По официальным данным на начало 2018 г. большинство жителей ФРГ застраховано в больничных кассах в рамках ОМС (87 %) [2]. На данный момент действует 113 государственных страховых касс. После выбора кассы заключается договор, который оформляется страховым агентом. Взносы представляют собой ежемесячные отчисления в размере 14,6-15,7 % от дохода, которые собираются в общий фонд и далее распределяются между кассами по количеству застрахованных лиц. Сменить страховую компанию можно спустя 18 месяцев после заключения договора. В свою страховку работающий гражданин бесплатно включает неработающего супруга и детей. По государственной страховке предоставляется большинство медицинских услуг, исключение составляют «неосновные» медицинские услуги: нетрадиционная медицина, пластические операции, часть оплаты стоматологии и др. Для неработающих лиц, получающих пособие, страхование оплачивается за счет государства.

Амбулаторная помощь осуществляется по записи, при этом пациент сам вправе выбрать специалиста. На рецептурные препараты устанавливается максимально возмещаемая цена, которая полностью покрывается ОМС. Если препарат стоит больше возмещаемого максимума, то сверх установленной предельной цены производится доплата. Кроме того имеет место соплатеж: при стоимости медикамента до 50 евро – 5 евро, а при стоимости больше 50 евро – 10 % от стоимости препарата, но не более 10 евро. В случае если соплатежи превышают 2 % от годового дохода (1 % – для хронических больных), то застрахованные получают освобождение от оплаты за медикаменты. Требования для получения статуса хронического больного: минимум один раз в квартал обращаться к врачу по поводу одной и той же болезни; наличие инвалидности; длительное медицинское лечение, период восстановления с перспективой улучшения или полнейшего выздоровления. Для пациентов, рождённых после

01.04.1972, статус действует только в случае регулярного посещения врачей раз в квартал и соблюдения всех предписаний.

Так, семья с двумя детьми, имеющая доход в 30000 евро, за вычетом сумм, которые не облагаются налогом (5481 евро на семью, 14856 евро на обоих детей), будет иметь облагаемый доход в 9663 евро. В случае если в семье есть хронический больной, предельная сумма оплаты медикаментов составит 96,63 евро. После оплаты в страховую медицинскую компанию этой суммы домохозяйство получает специальную карточку освобождения от оплаты при покупке медикаментов в аптеке. Для детей до 18 лет рецептурные препараты, а до 12 лет – и безрецептурные, отпускаются без соплатежей. Для беременных, независимо от дохода, все медицинские услуги и лекарственные препараты предоставляются бесплатно.

Существует негативный список лекарств, который не возмещается, в него входят препараты для лечения легких заболеваний, безрецептурные препараты (за исключением случая, когда они используются для лечения серьёзных заболеваний), а также препараты с недоказанным действием или содержащие слишком большое количество активных веществ [3].

Нахождение пациента в стационаре и оплата оказанной медицинской помощи не зависит от ее объема, пациент оплачивает фиксированную сумму в 10 евро за сутки, все остальные расходы берет на себя страховка.

В заключение можно сказать, что система медицинского страхования в Германии показала свою эффективность, дает высокую социальную защиту населению, обеспечивает квалифицированную медицинскую помощь для каждого жителя страны.

## ЛИТЕРАТУРА

1. GesetzlicheKrankenversicherungfьrAusldnder. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.krankenkassen.net/gesetzliche-krankenversicherung/leistungen-der-gkv-allgemein/krankenversicherung-fuer-auslaender.html. яз.нем.

2. Krankenversicherung in Deutschland.[Электронныйресурс]. Режим доступа: яз.нем.

3. Власов В. В., Плавинский С. Л. Варианты лекарственного обеспечения для России: уроки стран Европы и всего мира. М: Общество доказательной медицины, 2012. 108 с.

## SUMMARY

### *GENERAL CHARACTERISTIC OF THE SYSTEM OF COMPULSORY MEDICAL INSURANCE IN GERMANY*

**Yurk O.V., competitor of a scientific degree**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The paper deals with the main aspects of organization of the compulsory health insurance system, including medicines provision, in Germany.

***Key words*:** compulsory health insurance,drug supply, Germany.

## REFERENCES

1. Legal medical insurance for foreigners.[Electronic resource]. Access:http://www.krankenkassen.net/gesetzliche-krankenversicherung/leistungen-der-gkv-allgemein/krankenversicherung-fuer-auslaender.html. Dutch.

2. KrankenversicherunginDeutschland.[Electronic resource]. Access: https:// www.gesundheitsinformation.de/ krankenversicherung-in-deutschland. 2698.de. html?part= versicherung-32. Dutch.

3. Vlasov V.V., Plavinsky S.L. Variants of medicinal provision for Russia: lessons from countries in Europe and around the world. M: Society of Evidence-Based Medicine, 2012. 108 p.

# СОВРЕМЕННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОРФАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**Юрочкин Д.С., асп. 3 года обучения**
Руководитель: **Голант З.М.,** к. э. н, зав. каф. регуляторных отношений и надлежащих практик
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** dmitry.yurochkin@pharmonnotech.com

Актуальность лечения орфанных (редких) болезней в России и мировом сообществе настолько возросла, что привлекает внимание органов государственной власти, фармацевтической промышленности, медицинской общественности, средств массовой информации, родителей больных детей и родительских ассоциаций.

***Ключевые слова:*** *орфанные заболевания (ОЗ), редкие заболевания (РЗ), орфанные препараты (ОП).*

Цель обеспечения неотъемлемости права на поддержание здоровья людей, страдающих от редких заболеваний, исходит из Всеобщей декларации прав человека, принятой Организацией Объединённых Наций в 1948 году [1].

Впервые определение «орфанные болезни» (редкие болезни) (от англ. Orphan disease) появилось в 1983 году в Соединенных Штатах Америки, и обозначалось как «болезни или состояния, затрагивающие менее 200000 людей в США», или приблизительно 1 человек на 1500 населения.

Единого общепринятого определения термина «орфанное заболевание» не существует. Часто термины «орфанные заболевания» и «редкие заболевания» употребляют в качестве синонимов. В США и ЕС термин «орфанные заболевания» имеет юридическое определение, неразрывно связанное с понятием «орфанный препарат» (от англ. Orphan drug – «препарат-сирота») – «лекарственное средство, используемое для лечения редкого заболевания или более распространенного заболевания, если производитель не может ожидать выгоду от его применения» [2].

В США, Великобритании, Австралии определение «редкое заболевание» (РЗ) основано на количественных показателях частоты выявления заболевания, в других странах (ЕС, Япония, Южная Корея) – на учёте таких факторов, как наличие адекватного лечения или тяжесть течения заболевания. В то же время, Европейская комиссия общественного здоровья определяет РЗ как «жизнеугрожающие или хронические инвалидизирующие заболевания с низкой распространенностью, для борьбы с которыми необходимы специальные объединенные усилия» (European Community Register of designated orphan medicinal products). Позже термин «низкая распространенность» был уточнен как частота выявления менее 1 человека на 2000 населения. Стоит отметить часть заболеваний, для которых не существует адекватного лечения, исключенных из этого определения, являющихся статистически редкими, но не угрожающими жизни и не обусловливающими инвалидизацию (например, соматические и психические заболевания). РЗ могут быть редкими в одной популяции и распространёнными в другой, а частота заболевания также может изменяться во времени. Для большинства болезней так или иначе свойственны национальные, эндемические или социальные особенности, влияющие на их эпидемиологию.

Сегодня, по оценкам экспертов, в мире насчитывают около 300 млн. пациентов, у которых диагностированы РЗ. По данным Европейской организации редких заболеваний (EURORDIS), к этой категории относят около 7000 нозологических форм, диагностированных у 6–8 % населения, что составляет порядка 30 млн. человек [6].

**Таблица 1**

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОРФАННЫХ (РЕДКИХ) ЗАБОЛЕВАНИЙ В НЕКОТОРЫХ СТРАНАХ МИРА**[1]

| СТРАНА | ЧИСЛО ПАЦИЕНТОВ | РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, на 10 тыс. населения |
|---|---|---|
| США | < 200 000 | 7,5 |
| Канада | - | 5 |
| Япония | < 50 000 | 4 |

| СТРАНА | ЧИСЛО ПАЦИЕНТОВ | РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, на 10 тыс. населения |
|---|---|---|
| Австралия | < 2 000 | 1,1 |
| Страны ЕС | 215 000 | 5 |
| Великобритания ("ультраорфанные") | 1 000 | 0,18 |
| Южная Корея | < 20 000 | 4 |
| Китай | - | 0,02 |
| Россия | 10 000 | 1 |
| Украина | - | 5 |

[1]Источники:

1. Orphanet Report Series. – 2015.

2. Rare diseases, orphan drugs, and their regulation in Asia: Current status and future perspectives / P. Song, J. Gao, Y. Inagaki, N. Kokudo, W. Tang.

3. European Commission. – 2014.

Значимым моментом в истории развития ниши ОП является создание Национального комитета по редким заболеваниям (National Organization for Rare Disorders). Именно этот комитет смог добиться принятия закона об ОП в январе 1983 года (Orfan Drug Act) в качестве поправок к Федеральному закону о пищевых продуктах, лекарственных и косметических средствах [2].

Конгрессмены, участники рынка и пациенты ссылались на успешную работу закона. Значимым фактором для фармацевтических компаний в рассматриваемом сегменте является цена, оправдываемая высокой стоимостью исследований и разработок. ОП в большинстве случаев значительно дороже, чем другие лекарственные средства, особенно в тех случаях, когда других методов лечения не существует. Более того, компании имеют возможность предоставлять пациентам лекарства бесплатно, в случае если они не могут оплатить лечение или не покрываются страхованием. Они могут рассматриваться как форма персонализированных средств, и все чаще представляют собой целевые препараты для очень небольших популяций, следовательно, разработка обладает высокой добавочной стоимостью. В связи с этим фармацевтическая промышленность нуждается в особых стимулах для развития исследований, разработок и коммерциализации ОП.

Эффективность ранее декларированных стимулирующих мер основывается на следующих показателях: со дня принятия акта к февралю 2015 года одобрено уже 511 ОП, орфанный статус получен в 3280 случаях (из общего числа заявок на орфанный статус в Food and Drug Administration (FDA) – 4700) [6]. Более 200 РЗ стали рассматриваться в медицине как излечимые или медикаментозно купируемые. На примере муковисцидоза средний возраст выживаемости в США в конце 1950-х составлял 6 месяцев; в 2010 г. этот показатель составлял около 37 лет для женщин и 40 лет для мужчин (при одинаковой частоте диагностики у мужчин и женщин) [5].

В 2016 году FDA зарегистрировало 22 новых лекарственных препарата (рис. 1). 13 из них обладают совершенно новым механизмом действия, а 15 из 22 лекарств предназначены для лечения ОЗ.

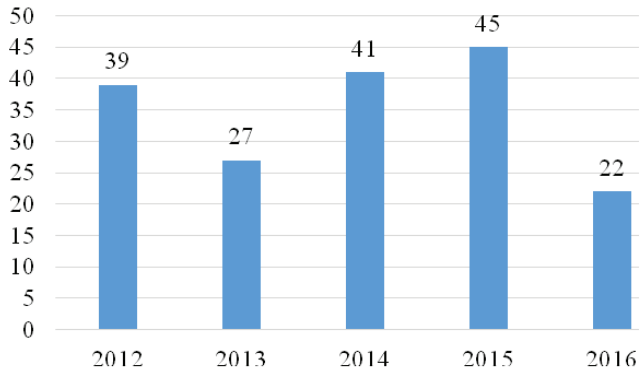



**Рис. 1.** Регистрация новых лекарств FDA

ОП сегодня являются значительной областью всех разработок в фармацевтике, а критерий «орфанности» для государств должен устанавливаться на национальном уровне и пересматриваться по результатам эпидемиологического мониторинга.

Несмотря на малую распространённость каждого из РЗ, тяжесть течения заболевания и незащищённость пациентов привели к тому, что с 1983 года ряд государств стал оказывать целенаправленную поддержку пациентам с такими заболеваниями. Кроме того, во многих ведущих государствах, включая США, страны ЕС, Японию, Южную Корею, одобрены и приняты к исполнению различные правительственные меры поощрения разработчиков и производителей соответствующих лекарственных препаратов. Например, компании, занимающиеся разработкой ОП в течение семи лет, обладают исключительным правом продажи (от англ. «market exclusivity period»), а также могут получать стимулирующие налоговые льготы [3]. Исключительное право не зависит от патентного статуса препарата, более того – его срок отсчитывается только с момента одобрения регулятором данного препарата. При этом если в течение действия данного исключительного права другая компания разработала препарат для лечения этой же редкой болезни, то она должна доказывать, что её препарат явно фармакологически превосходит (например, он менее токсичен или более эффективен), чем уже одобренный по данному показанию препарат [4].

Подведя итоги, можно сказать, что для орфанных (редких) заболеваний характерны прежде всего несколько признаков:

1. редкая встречаемость в популяции населения;

2. являются хроническими и жизнеугрожающими (life-treatening) или вызывают инвалидизацию человека (chronic debilitating diseases);

3. в качестве терапии выступают орфанные препараты (orphan drugs):

• препараты, разработка которых не возможна в условиях рыночной экономики, но имеется потребность общественного здравоохранения.

• предназначенные для лечения, профилактики или диагностики заболеваний, представляющих угрозу для жизни или хронически прогрессирующих болезней.

Анализ появления на российском рынке ОП и существующих особенностей закупки говорит о том, что существующая традиционная система лекарственного обеспечения, ориентированная на отдельные категории граждан и обеспечение граждан с заболеваниями, включенными в перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих РЗ, не способствует эффективному и рациональному льготному лекарственному обеспечению. Поэтому, начиная с программы «Семь высокозатратных нозологий» (программа ВЗН) система лекарственного обеспечения ОП должна в корне отличаться от существующей на сегодняшний момент.

В последующей работе будет рассмотрен правовой статус ОП в мире; выделены основные стимулы с точки зрения нормативных документов в различных юрисдикциях, которые позволяют эффективно стимулировать фармацевтические предприятия к проведению исследований и разработок в этой области; проведен маркетинговый анализ рынка ОП в мире.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Всеобщая Декларация прав человека. Резолюция 217 А (III) («Международный пакт о правах человека») Третьей сессии Генеральной Ассамблеи ООН от 10 декабря 1948 г. [URL:http://www.un.org/en/universal-declarationhuman-rights/index.html (дата обращения: 01.03.2018 г.)].

2. Orphan Drug Act of 1983 «An Act to amend the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act to facilitate the development of drugs for rare diseases and conditions, and for other purposes»[URL:https://www.fda.gov/downloads/For Industry/ DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/HowtoapplyforOrphanProductDesignation/UCM517741.pdf (датаобращения: 01.03.2018 г.)].

3. Pollack, Andrew Orphan Drug Law Spurs Debate. The New York Times (30 April 1990).

4. Олефир, Ю.В. Предпосылки и цели установления орфанного статуса лекарственного препарата. Мировой опыт и требования законодательства Российской Федерации. Аналитический обзор / Ю.В. Олефир, А.В. Дигтярь, Е.М. Рычихина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – №6. – С. 335-353.

5. Silverman Ed. There are More Orphan Drugs and FDA Approvals Than Ever Before. Feb 17. – 2015 [URL: http:// blogs.wsj.com/pharmalot/2015/02/17/there-are-more-orphandrugs-and-fda-approvals-than-ever-before/ (дата обращения: 01.03.2018 г.)].

6. U.S. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) 2014 Annual Novel New Drugs Summary (January 2015). [URL: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/UCM430299.pdf (дата обращения: 01.03.2018 г.)].

**SUMMARY**

***MODERN CHARACTERISTIC OF ORFAN (RARE) DISEASES***

**Yurochkin D.S., PhD student, 3th year**

**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**

**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The urgency of treatment for orphan (rare) diseases in Russia and the world community is so great that it draws the attention of state authorities, the medical community, the media, parents of sick children and parents associations.

***Key words*:** Orphan diseases, rare diseases, orphan drugs.

**REFERENCES**

1. The universal Declaration of human rights. Resolution 217 a (III) (international Covenant on human rights) of the Third session of the UN General Assembly of 10 December 1948.

2. Orphan Drug Act of 1983. «Act to amend the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act to facilitate the development of drugs for rare diseases and conditions, and for other purposes» [URL:https://www.fda.gov/ downloads/ For Industry/ DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/HowtoapplyforOrphanProductDesignation/UCM517741.pdf (date of access: 01.03.2018 г.)].

3. Pollack, Andrew Orphan Drug Law Spurs Debate. The New York Times (30 April 1990).

4. Olefir Y., Degtyarev A., Rychichina E. Background and purpose of establishing an orphan status drug. World experience and requirements of the legislation of the Russian Federation.Analytical review. International journal of applied and fundamental research no 6, 2016, pp. 335-353

5. Silverman Ed. There are More Orphan Drugs and FDA Approvals Than Ever Before. Feb 17, 2015 [URL: http:// blogs.wsj.com/pharmalot/2015/02/17/there-are-more-orphandrugs-and-fda-approvals-than-ever-before/ (date of access: 01.03.2018 г.)].

6. U.S. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) 2014 Annual Novel New Drugs Summary (January 2015). [URL: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Drug Innovation/ UCM430299.pdf (date of access: 01.03.2018 г.)].

## РИСКИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЗАЕМНОГО КАПИТАЛА ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ ИНВЕСТИЦИОННЫХ ПРОЕКТОВ В ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

**Ясинская Л.Е., аспирант 3 года обучения**

Руководитель: **Трофимова Е.О.,** докт. фарм. наук, проф.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** kle18@mail.ru

Изучены этапы привлечения заемного капитала при реализации инвестиционных проектов по строительству фармацевтических промышленных предприятий. Обозначены ключевые риски реализации таких проектов при условии привлечения заемного капитала от стороннего кредитора на условиях срочности, платности.

***Ключевые слова:*** *фармацевтическая промышленность, инвестиционный проект, инвестор, заемный капитал, риски реализации проекта.*

Одной из ключевых задач государственной промышленной политики РФ на современном этапе является технологическое перевооружение фармацевтического производства. Инвестиционная активность в связи с реализацией государственной программы в последние пять лет резко возросла [1].

Реализация инвестиционных проектов невозможна без привлечения капитала. В случае, когда капитал принадлежит непосредственно инвестору – инициатору, организатору и держателю проекта, считается, что проект финансируется за счет собственных средств. В такой ситуации все риски берет на себя инвестор, они оцениваются комплексно и зависят от внешних и внутренних условий, в которых данный проект реализуется. Однако значительная часть инвестиционных проектов по строительству и реновации производственных фармацевтических предприятий предполагает финансирование за счет заемного капитала.

Профильному инвестору реализация проекта с привлечением заемного капитала представляется более комфортной, так как рискует капиталом не только он, но и кредитор. К тому же идея реализации проекта не всегда может быть обеспечена собственным капиталом на 100 %. Но, с другой стороны, структура финансирования проекта с использованием заемного капитала формирует целый ряд специфических рисков и для проекта, и для инвестора-инициатора. В данной статье приведены основные этапы привлечения заемного капитала и обозначены риски, которые потенциально могут возникнуть для фармацевтической производственной компании исходя из отраслевых особенностей.

Все инвестиционные проекты отечественной фармацевтической промышленности можно грубо разделить на два типа: проекты, реализуемые действующим производственным/торговым бизнесом с целью расширения/реновации мощностей и/или создания вертикально интегрированного холдинга, а также проекты формата «startup» или «greenfield», когда инвестором выступает вновь образованное юридическое лицо или частный инвестор. При этом за вновь образованным юридическим лицом стоит, как правило, тот же самый частный инвестор или частный инвестор совместно с иностранным инвестором из фармацевтического бизнеса, который участвует не капиталом, а технологией, например.

Очевидно, что в зависимости от типа проекта требования к нему при оценке/анализе рисков со стороны кредитора, который может потенциально предоставить заемный инвестиционный капитал, будут разниться. При финансировании действующего бизнеса мы говорим об инвестиционном кредитовании с регрессом на действующий бизнес. При финансировании проектов формата «startup» или «greenfield» речь идет о так называемом проектном финансировании, когда весь риск кредитор берет, фактически, на идею проекта, учитывая, безусловно, перспективные возможности реализуемого в рамках проекта фармацевтического производства.

**Начальная стадия финансирования проекта** подразумевает решение основного вопроса, возможна ли реализация проекта с использованием заемных средств. Перед инвестором стоит основной принципиальный вопрос – как привлечь данное финансирование, а также на каких условиях возможно это сделать. На данном этапе основным документом для установления отношений между кредитором и инвестором является бизнес-план. Этот документ формирует представление о проекте со всех сторон. Бизнес-план проекта всегда должен давать ответы на вопросы, как планируется «закрывать» те или иные риски, возникающие в процессе жизни проекта.

Важным определяющим этапом после принятия положительного решения кредитора о финансировании проекта является корректное закрепление кредитных отношений в документации. **Это переходная стадия**, когда документально фиксируются обязательства заемщика инвестора, как получателя заемных средств, перед кредитором. Как правило, значительное количество юридических, финансовых ограничений в форме так называемых ковенант[1] содержится в условиях кредитного соглашения. Как правило, основной пул ключевых юридических обязательств содержится в разделе в качестве предварительных условий получения заемного финансирования, тогда как существенные финансовые ограничений и ковенанты формируют раздел обязательств, неисполнение которых является случаем досрочного истребования долга. Данные обязательства потенциально несут в себе риски для предприятия на период жизни использования заемного капитала.

[1] Ковенант (Covenant) – юридически подтвержденное обязательство одной стороны перед другой на совершение (или несовершение) определенных действий (выполнение определенных условий) в случае наступления оговоренных договором событий.

**Активная инвестиционная стадия** предполагает активное использование капитала, как собственного, так и заемного. Основной риск для инвестора на данном этапе заключается в исполнении заложенных в кредитное соглашение обязательств, так как их неисполнение или частичное неисполнение может привести к досрочному истребованию долга или к приостановлению финансирования, что может поставить под угрозу реализацию проекта как такового.

**Стадия льготного периода использования заемного капитала** является завершением инвестиционной фазы реализации проекта, она предполагает, что этап строительства и оснащения оборудованием уже закончен, производство в рамках проекта запущено. Ключевым риском данной стадии является решение вопроса окончательного залогового обеспечения в рамках реализации проекта (формирование достаточной залоговой массы). Также важным является вопрос соблюдения обязательства по величине долговой нагрузки, так как на данной стадии погашение заемного капитала еще не происходит, а использование заемного капитала находится на максимуме. Важно сохранять и наращивать операционную эффективность бизнеса, чтобы соотношение операционной прибыли (EBITDA, Earnings before interest, taxes, depreciation and amortization) и уровня долга были на приемлемом уровне [2].

**Заключительным этапом финансирования проекта** является период погашения заемного капитала. Обычно он начинается в момент выхода предприятия в рамках проекта на производственную мощность. Данный этап несет минимальные риски реализации проекта и является показателем успешной реализации инвестиционного проекта. Однако и на данном этапе могут возникнуть риски для финансируемого предприятия, основной из которых заключается в потенциальном «вымывании» оборотного капитала, так как погашение заемного капитала всегда происходит в ограниченное графиком погашения (возврата основного долга) время.

Таким образом, при реализации инвестиционных проектов по строительству фармацевтических производственных предприятий с использованием заемного капитала основные риски заключаются в неисполнении, некачественном исполнении обязательств заемщика перед кредитором. Это может привести к приостановлению финансирования, досрочному истребования заемного капитала, что само по себе может поставить под угрозу реализацию проекта в целом. При этом каждый этап финансирования проекта за счет заемных средств содержит свои специфические, характерные для каждой стадии реализации проекта, риски.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ясинская Л.Е., Трофимова Е.О. Государственная финансовая поддержка фармацевтической и медицинской промышленности.Ремедиум, 2016;10: 6 – 16.

2. Ясинская Л.Е. Финансовый анализ отечественных производственных фармацевтических предприятий. Ремедиум, 2017; 4: 24 – 32.

## SUMMARY

### *DEBT CAPITAL`S RISKS IN CONNECTION WITH CAPEX INVESTMENT PROJECTS IN RUSSIAN PHARMACEUTICAL INDUSTRY*

**Yasinskaya L. E., 3rd years postgraduate student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The points of CapEx investment projects for the construction of pharmaceutical industrial enterprises are reviewed. Risks of realization of the CapEx investment projects with debt capital are indicated.

***Key words*:** pharmaceutical industry, investment project, investor, debt capital, project risks.

## REFERENCES

1. Yasinskaya L.E., Trofimova E.O. State financial support of the pharmaceutical and medical industry. Remedium, 2016, 10: 6-16.

2. Yasinskaya L.E. Financial analysis of domestic manufacturing pharmaceutical companies. Remedy, 2017; 4: 24-32.

# СЕКЦИЯ 6. ГУМАНИТАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ НАУКИ

## ПРАВОВЫЕ И СОЦИАЛЬНО-ЭТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ФАЛЬСИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Барышев Д.П., студ. 2 курса**
Руководитель**: Воробьева С.А.**, д. фил. н., зав. каф. гум. наук
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** cool.dusha13@yandex.ru

В статье сделан аналитический обзор производства фальсифицированных лекарственных средств в России и за рубежом. Выявлены правовые и социально-этические аспекты проблемы, обозначены возможные направления ее решения.

***Ключевые слова**: фальсификация лекарственных средств, социально-этические проблемы фальсификации, лекарственный оборот, фальсификат*.

Фальсифицированное лекарственное средство (ФЛС) – лекарственное средство, сопровождаемое ложной информацией о его составе и (или) производителе (Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств») [1]. Точных данных о доле фальсификатов в глобальном лекарственном обороте нет. В 2005 г. доля подделок оценивалась в 5–7 % мирового рынка лекарств. В стоимостном выражении по ценам 2009 г. это соответствует интервалу от 56 до 105 млрд. долл. США (порядка 90 млн долл. в день). На конгрессах Международной фармацевтической федерации (FIP) 2007 и 2008 гг. обсуждались цифры порядка 8–15 % оборота лекарств. Считают, что в 2010 г. прибыль от сбыта фальшивых медикаментов превзошла суммарный ВВП 80 беднейших стран мира, т. е. 1/3 человечества. Это прибыль людей, не желающих ограничивать себя формальными и неформальными условностями.

В большинстве случаев фальсифицированные лекарства неэквивалентны оригинальным препаратам по качеству, эффективности или побочным действиям. Фальсифицированные продукты могут быть с несоответствующими ингредиентами (действующее вещество заменяется на более дешевое и менее эффективное), без активных ингредиентов, с недостаточным содержанием активного ингредиента, с поддельной упаковкой. Применение таких препаратов может стать причиной серьезных негативных последствий для здоровья человека.

По данным министра здравоохранения РФ В. Скворцовой, в 2015 году доля прямого фальсификата лекарственных средств в нашей стране составила 0,01% от общего числа последних. Однако ряд экспертов полагают, что Россия, вместе с Китаем, уже вышли на первое место в мире по производству и обороту ФЛС, обогнав Индию, Турцию и Бразилию, традиционно считавшихся основными их и производителями, и потребителями. В ходе проверок Росздравнадзора в 2014 году было изъято из оборота более 2 млн упаковок ФЛС, в 2015 году – 8 серий шести торговых наименований

Производители ФЛС могут столкнуться с проблемой юридической и моральной ответственности, т. к. в их обязанности входит обеспечение гарантий качества и безопасности своего продукта. Кроме того, подделка может на многие годы повредить репутации фармацевтической компании. Фальсифицированные препараты также вызывают недоверие к фармацевтическим работникам, и в глазах потребителя аптека становится не гарантией качества и здоровья, а опасным учреждением. Фальсификаты подрывают доверие ко всей системе здравоохранения. От фальсификации лекарственных средств страдает также государство, которое не может надлежащим образом защитить здоровье своих граждан и одновременно теряет доход, который могла бы получить при легальном обороте фармацевтической продукции. Фальсификация лекарственных средств представляет реальную угрозу экономической и социальной безопасности страны, здоровью каждого человека, принимающего лекарства [2].

Одной из мер по борьбе с ФЛС в нашей стране стало внесение в 2014 году в Уголовный кодекс РФ статьи 238.1. «Обращение фальсифицированных, недоброкачественных и незарегистрированных лекарственных средств, медицинских изделий и оборот фальсифицированных биологически активных добавок», санкции по которой, в зависимости от части указанной статьи, составляют от трех до двенадцати лет лишения свободы Министерством здравоохранения РФ, в целях защиты рынка от ФЛС, был подготовлен проект поправок в закон «Об обращении лекарственных средств» [1], предусматривающий маркировку ЛС. Предполагается, что данные метки позволят автоматически идентифицировать ЛС на всем пути от производителя до конечного потребителя. Систему мониторинга ведомство предлагает вводить поэтапно: с 1 января 2017 г. – только для дорогих лекарств, входящих в программу «Семь нозологий», с 2018 г. – для лекарств и препаратов, входящих в перечень жизненно необходимых и важнейших, а с 2019 г. – для всех остальных. За производство и продажу лекарств без маркировки авторы законопроекта предлагают предусмотреть административное наказание [5].

Причины масштаба фальсифицированных ЛС лежат не только в правовой, но и социально-этической сфере. Еще в 1916 году русско-швейцарский врач-гигиенист, создатель основополагающих принципов общественной гигиены и социально-гигиенического направления медицины, профессор Ф.Ф. Эрисман так объяснял происхождение расцвет фальсификации: «Борьба за существование и стремление к быстрой наживе, овладевшие всеми слоями современного общества, наряду с отсутствием всяких нравственных принципов – вот та почва, на которой выросло громадное и ветвистое дерево подделки пищевых продуктов и других предметов потребления» [2].

К сожалению, причины фальсификации ЛС за 100 лет не изменились. Возможности их преодоления связаны с совершенствованием как правовых, социально-экономических механизмов, так и морального и нравственного развития специалиста в сфере фармацевтической деятельности. Поэтому самовоспитание, формирование определенных качеств, непосредственно связанных с профессиональной деятельностью провизора, фармацевта, инженера-технолога не менее важно. Адекватный контроль за качеством, хранением, безопасностью и эффективностью лекарственных препаратов является для работника фармацевтической отрасти не только профессиональной обязанностью, но и нравственным долгом. Исключение ошибок в приготовлении, контроле и при отпуске лекарственных средств должно происходить как основе глубоких знаний, постоянного самообразования, умения внедрять последних фармацевтической науки в практику, так и личностных качеств человека: ответственности, заботе и уважении к людям, бескорыстия, честности и других. Интересы сохранения здоровья и безопасности населения должны для него превалировать над личными интересами. Фармацевтический работник должен постоянно совершенствовать свои специальные знания, умения, навыки, повышать эрудицию и помнить, что «лекарство в руках знающего человека подобно бессмертию и жизни, а в руках невежды подобно огню и мечу» [5].

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://rg.ru/2010/04/14/lekarstva-dok.html (дата обращения: 15.01.2018)

2. Юмашева, И.П. Фармацевтический рынок: проблема фальсификации лекарственных средств / И.П. Юмашева // Вестник Тамбовского университета. Серия: естественные и технические науки. – Тамбов: ТГУ им. Г.Р. Державина, 2011. – №3. – С.897 – 901. – ISSN 1810-0198.

3. Вануркина, А.А. Фальсификация лекарственных средств / А.А. Вануркина // Альманах современной науки и образования. – Тамбов: Общество с ограниченной ответственностью Издательство «Грамота», 2010. – №6. – С.13 – 14. – ISSN 1993-5552.

4. Научный диспут: актуальные вопросы медицины: сборник тезисов научных работ II международной научно-практической конференции. – СПб. – Стокгольм, 20 февраля 2016 г. СПб.: Изд-во Международный научный центр. – 2016. – 82 с.

5. Этический кодекс фармацевтического работника [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://sertzdrav.ru/usloviya-dlya-medorganizaciy/eticheskiy-kodeks-farmacevta/ (дата обращения: 18.02.2018).

**SUMMARY**

***LEGAL AND SOCIAL-ETHICAL PROBLEMS OF FALSIFICATION OF MEDICINES***

**Baryshev D.P., 2nd year student**
**St-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**197376, St-Petersburg, St. Prof. Popova 14, Russian Federation**

The article made an analytical review of the production of falsified medicinal products in Russia and abroad. Identified legal and socio-ethical aspects of the problem, identified possible areas of its decision.

***Key words:*** counterfeiting of medicines, socio-ethical problems of counterfeiting, drug trafficking, counterfeit.

**REFERENCES**

1. Federal Law of 12 April 2010 No. 61-FZ "On the circulation of medicines" [Electronic resource]. – Access mode: https://rg.ru/2010/04/14/lekarstva-dok.html (reference date: January 15, 2013)/

2. Yumasheva, I.P. Pharmaceutical market: the problem of counterfeiting of medicines / I.P. Yumashev // Bulletin of Tambov University. Series: natural and technical sciences. – Tambov: TSU them. G.R. Derzhavin, 2011. – № 3. – P.897 – 901. – ISSN 1810-0198.

3. Vanurkina, A.A. Falsification of medicines / A.A. Vanukina // Almanac of modern science and education. – Tambov: Limited Liability Company Publishing House "Gramota", 2010. – №6. – P. 13-14. – ISSN 1993-5552.

4. Scientific debate: topical issues of medicine: a collection of theses of scientific works of the II International Scientific and Practical Conference. – St. Petersburg-Stockholm, February 20, 2016 St. Petersburg: Publishing house International Science Center. – 2016. – 82 c.

5. Ethical code of a pharmaceutical worker [Electronic resource]. – Access mode: http://sertzdrav.ru/usloviya-dlya-medorganizaciy/eticheskiy-kodeks-farmacevta/ (reference date: February 18, 2018).

## ВОЛОНТЕРСТВО КАК ОДНО ИЗ СРЕДСТВ ФОРМИРОВАНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ У СТУДЕНТОВ–ФАРМАЦЕВТОВ

**Бородина А.Е., студ. 2 курса**
Руководитель: **Гладунцова Е.Б.**, руководитель волонтерского отряда МФК КГМУ,
**Максимчук Е.Д**., преподаватель психологии МФК КГМУ
ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ
медико-фармацевтический колледж,
305029, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 69, Российская Федерация

***E-mail***: vladlena7417@mail.ru

В статье представлены результаты психологического исследования по выявлению различных аспектов толерантного поведения у студентов различных специальностей и студентов, занимающихся волонтерской деятельностью.

***Ключевые слова:*** *толерантность, студент, волонтерство, профессиональная подготовка.*

В условиях напряженной социокультурной и экономико-политической ситуации вопрос о способах формирования толерантных установок у молодежи является достаточно сложным. В первую очередь, это касается представителей профессий медицинской направленности – фармацевтов, поскольку им ежедневно приходится вступать во взаимодействие с различными категориями граждан. Фармацевт работает в той сфере деятельности человека, где преобладают негативные эмоциональные состояния.

Успешное выполнение профессиональных обязанностей окажется невозможным, если не будет услышан и понят другой человек, если не будут учтены его особенности и пожелания. Помимо этого для успешного труда нужно научиться устанавливать и поддерживать контакты с людьми, разбираться в их особенностях и состояниях, проявлять толерантность, выдержку, спокойствие и доброжелательность, владеть соответствующими профессиональными знаниями.

Все вышесказанное свидетельствует о том, что, одной из основных задач образовательной организации является подготовка высококвалифицированного, конкурентоспособного специалиста, в полном объеме обладающего общими и профессиональными компетенциями. Особое внимание должно уделяться развитию толерантного поведения личности студента как неотъемлемой части его профессионально-личностного становления.

Одним из важнейших способов развития толерантности у студентов фармацевтов в рамках образовательной организации является волонтерская (добровольческая) деятельность [1].

## Экспериментальная часть

**Цель** исследования – определение значимости волонтерской деятельности в формировании различных аспектов толерантного поведения личности студента.

**Гипотеза** исследования – занятие волонтерской деятельностью наряду с основной деятельностью студента является одним из способов развития толерантных установок личности.

**База исследования** – медико-фармацевтический колледж, Курский институт кооперации, Курский монтажный техникум, Курский железнодорожный техникум. Всего приняло участие 222 человека, из них: 72 – студенты специальности «Фармация»; 37 – студенты, занимающиеся волонтерской деятельностью; 28 – студенты специальности «Технология продукции и организация общественного питания» (далее – ТПООП); 20 – студенты специальности «Электроснабжение» (далее – ЭС); 25 – студенты специальности «Компьютерные сети» (далее – КС); 20 – студенты специальности «Строительство и эксплуатация городских путей сообщения» (далее – СТЭГПС); 20 – обучающиеся по специальности «Техническое обслуживание и ремонт автомобильного транспорта» (далее – ТОРАТ).

**Метод исследования** – экспресс-опросник «Индекс толерантности» [2].

При сравнении полученных результатов в зависимости от профессиональной направленности обучения (общий уровень толерантности) установлено, что наивысший показатель выявлен у студентов-фармацевтов и студентов-волонтеров (81,37 баллов и 84,29 соответственно) (см. рис. 1).

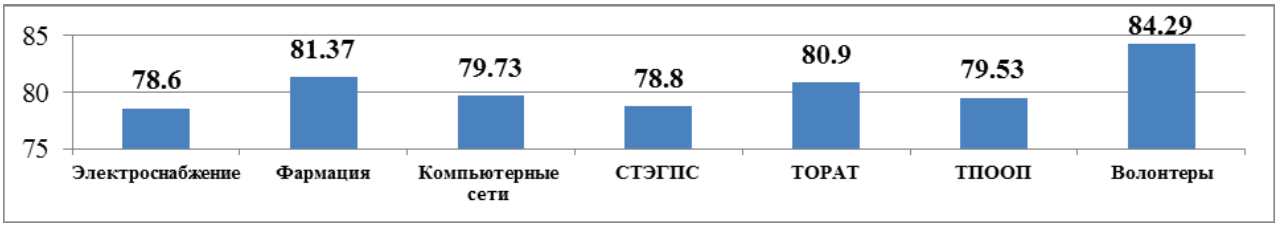



**Рис. 1.** Результаты изучения общего уровня толерантности

По итогам интерпретации полученных в ходе исследования данных было установлено следующее: 1) наибольший показатель по шкале «Этническая толерантность» выявлен у студентов, обучающихся по специальностям «ТПООП» – 28,42 балла, и «КС» – 26,6 балла, что соответствует среднему уровню выраженности; 2) наибольший показатель по шкале «Социальная толерантность» выявлен у студентов-фармацевтов – 28,33 балла и студентов-волонтеров – 26,83, что соответствует среднему уровню выраженности; 3) наибольший показатель по шкале «Толерантность как черта личности» выявлен у студентов-волонтеров (30,19 балла) и студентов, обучающихся на фармацевтическом отделении (28,53 балла), что характерно для высокого и среднего уровня выраженности соответственно.

Наиболее интересными результатами исследования считаем:

1. У студентов-фармацевтов всем субшкалам преобладает средний уровень. Наибольший процент выявлен по субшкале «Социальная толерантность» (95,8%). По субшкале «Толерантность как черта личности» отсутствует низкий уровень выраженности.

2. У студентов-волонтеров по всем субшкалам отсутствует низкий уровень выраженности изучаемых показателей. Среди высоких уровней выраженности наивысший процент выявлен по шкале «Толерантность как черта личности» – составил 42,9%.

3. У студентов, обучающихся на специальности «ТПООП», низкий уровень выраженности выявлен только по субшкале «Социальная толерантность» (14,3%), а высокий вообще отсутствует.

4. Студенты, обучающиеся на специальности «ЭС» продемонстрировали отсутствие высокого уровня выраженности по всем субшкалам. В то же самое время, необходимо отметить, что низкий уровень выраженности присутствует по всем изучаемым субшкалам.

5. Студенты, обучающиеся на специальности «КС» продемонстрировали самую высокую выраженность низкого уровня социальной толерантности (20%) среди всех участвующих в данном исследовании респондентов.

6. У студентов, обучающихся на специальности «СТЭГПС» низкий уровень по субшкале «Толерантность как черта личности» и высокий уровень по субшкале «Социальная толерантность» отсутствуют.

7. Обучающиеся на специальности «ТОРАТ» продемонстрировали достаточно высокую выраженность низкого уровня толерантности («Этническая толерантность» – 20%, «Социальная толерантность» – 30%).

**Выводы**

Столь существенные различия в результатах исследования по группам (студенты-фармацевты, студенты-волонтеры, студенты технических специальностей) позволяют утверждать, что гипотеза исследования подтвердилась. Наивысший средний балл по двум из трех субшкал («Социальная толерантность» и «Толерантность как черта личности») выявлен у будущих фармацевтов и волонтеров. Можно предположить, что человек, выбирающий медицинскую специальность, в большинстве делает этот выбор осознанно, понимая, что в данном направлении деятельности придется постоянно работать с людьми, в его арсенале должны быть такие качества как сострадание, милосердие, уважительное отношение к людям – представителям различных социальных и национальных групп.

В свою очередь волонтерская деятельность студентов предполагает возможность развития высокого уровня толерантности и навыков общения, взаимодействия с различными категориями граждан, который будет определять успешность в любой профессиональной деятельности. Об этом свидетельствует наибольший показатель по субшкале «Толерантность как черта личности». Данная шкала отражает развитие личностных черт, установок и убеждений студентов, которые в значительной степени определяют отношение человека к окружающему миру и могут лежать в основе волонтерской деятельности.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Лукичев, С. Ю. Волонтерская деятельность как способ развития межкультурной толерантности // Научное сообщество студентов XXI столетия. Гуманитарные науки: сб. ст. по мат. XIX междунар. студ. науч.- практ. конф. № 4(19). – 2014 – С. 157 – 161.

2. Солдатова, Г.У. Психодиагностика толерантности личности / Г.У. Солдатова, Л.А. Шайгерова, Т.Ю. Прокофьева, О.А. Кравцова. – М.: Смысл, 2008. – 172 с.

**SUMMARY**

***VOLUNTEERING AS A MEANS OF DEVELOPING TOLERANCE AMONG PHARMACY STUDENTS***

**Borodina A.E., 2nd year student**
**“Kursk state medical University” medical-pharmaceutical College**
**305029, Kursk, St. K. Marksa, 69, Russian Federation**

The article presents the results of psychological research to identify the real image and the ideal of a student pharmacist by the teachers and the students of the College. The author has developed two variants of questionnaires – for students and teachers of the College. Composed generalized portrait of students enrolled in the specialty “pharmacy”.

***Key words:*** tolerance, student, volunteering, professional training.

**REFERENCES**

1. Lukichev, S. Yu. Volunteering as a way to develop intercultural tolerance // Scientific community of students of the XXI century. Humanities: collection of articles on the materials. XIX Intern. stud. Science.- practice. conf. № 4(19). – 2014 – P. 157 – 161.

2. Soldatova, G.U. Psychodiagnostics of tolerance of personality / G. U. Soldatova, L. A. Shaigerova, T. Y. Prokofiev, O. A. Kravtsova. – M: Meaning, 2008. –172 p.

## ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ СРЕДЫ РАБОТНИКОВ АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИИ

**Даян А.Л., студ. 3 курса**
Руководитель: **Соловей Э.П.,** к. мед. н., доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** xarsdanx@yandex.ru

Проведено оригинальное исследование отдельных социально-гигиенических показателей работников аптечных организаций.

***Ключевые слова****: работники аптечных организаций, факторы среды обитания, исследование условий труда.*

Актуальность работы продиктована тем, что сведения о здоровье работников аптечных организаций, показателях, условиях их труда и отдыха, физической активности, питании, носят фрагментарный характер, упоминаются в единичных информационных источниках – не носят комплексного характера и не отражаются в государственных статистических докладах [1].

В ходе работы был использован аналитический метод. В исследовании применены следующие методики: социальный опрос (анкетирование), математический анализ, сравнительный и системный анализ полученных данных.

На первом этапе работы были разработаны анкеты, в последующем, втечение двух месяцев проводилось индивидуальное и онлайн анкетирование и консультирование по заполнению анкет работников аптечных организаций Российской Федерации и СНГ. Количество опрошенных составило 13760 человек. Среди них индивидуальное анкетирование прошли 204 человека. Остальное – онлайн анкетирование. После этого, полученные результаты были сгруппированы в таблицы данных в программе Microsoft Excel .

Затем полученные данные были подвергнуты вышеперечисленным видам анализа и получены окончательные результаты исследований.

Результаты исследования:

1) Установлено, что за своим питанием и/или физическим состоянием следит 66% работников аптечных организаций (рис. 1) .




**Рис. 1.** «Исследование приверженности здоровому образу жизни»

2) Режим отдыха соблюдает только 57% опрошенных (отдыхают около 8 и более часов в сутки) (рис. 2).




**Рис. 2.** «Исследование соблюдения режима отдыха»

3) Хронические заболевания имеет 53% опрошенных, по 42 различным заболеваниям (рис. 3).

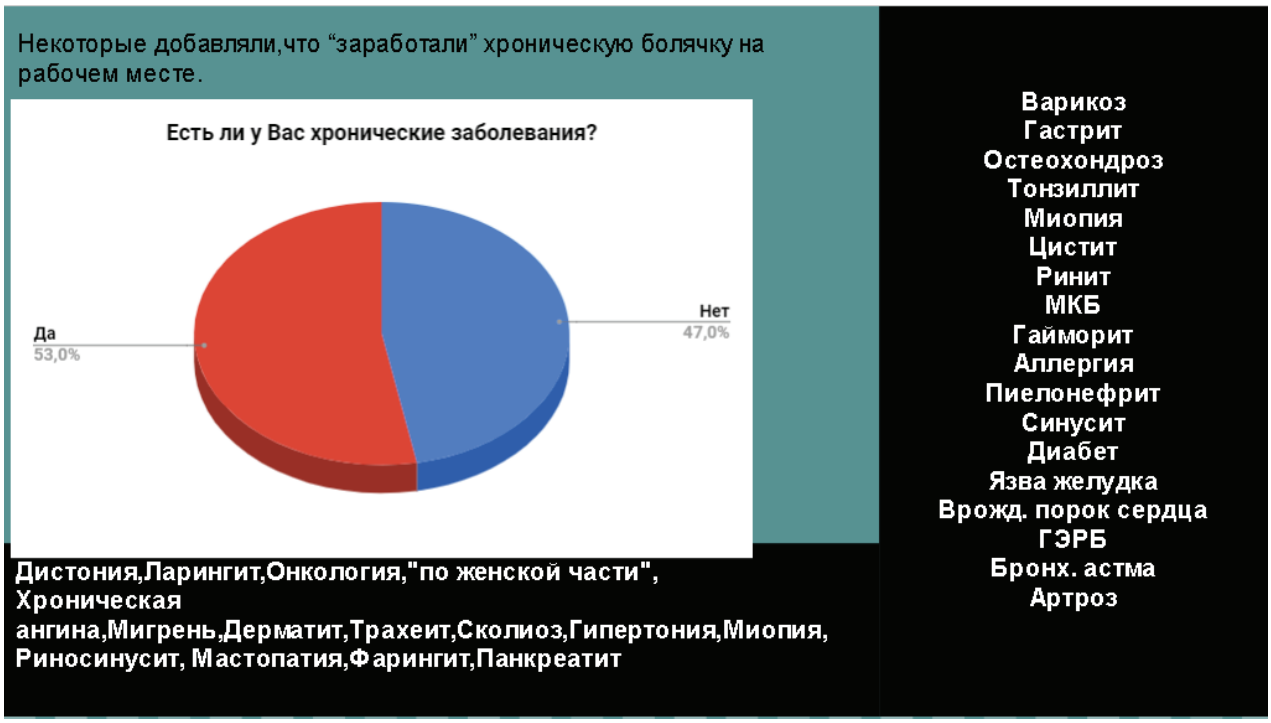



**Рис. 3.** «Исследование наличия хронических заболеваний»

4) Несмотря на имеющиеся хронические заболевания, травмы, повышенную усталость 32% опрошенных провизоров и фармацевтов уверены, что вредные факторы окружающей и рабочей среды на них не воздействуют. (рис. 4).

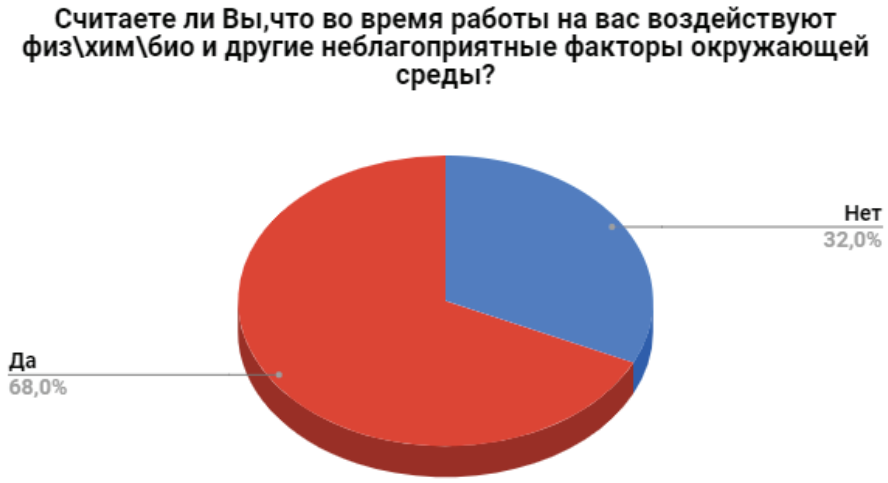



**Рис. 4.** «Исследование мнения респондентов о воздействии на них факторов окружающей среды»

В результате работы установлено:

1) За своим питанием и\или физическим состоянием следит 66% работников аптечных организаций

2) Режим отдыха соблюдает только 57% опрошенных

3) Хронические заболевания имеет 53% опрошенных, по 42 различным заболеваниям.

4) Работники аптечных организаций слабо информированы о воздействии на них вредных факторов окружающей и рабочей среды.

Таким образом, нами было организовано и проведено оригинальное социально-гигиеническое исследование отдельных показателей работников аптечных организаций.

## ЛИТЕРАТУРА

1. «Российская газета» – 2011. – №5505 (129)

2. Зайцева, Т.А. Состояние здоровья фармацевтических работников производственных аптек города Витебска / Т.А. Зайцева, А.Б. Юркевич // Вестник фармации. – 2014. – № 4 (66). – С. 29-37.

3. Иванов, А.В. Социально-гигиенические аспекты заболеваемости врачей / А.В. Иванов, О.Е. Петручук // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2005. – № 2. – С. 18-21.

## SUMMARY

### *CHARACTERISTICS OF SOME SOCIO-HYGIENIC FACTORS OF PRODUCTION ENVIRONMENT OF WORKERS OF PHARMACY ORGANIZATIONS*

**Dayan A.L., 3rd year student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University,**
**197376, St-Petersburg, St. Prof. Popova 14, Russian Federation**

An original study of separate socially-hygienically indexes of workers of pharmaceutical organizations is undertaken.

***Key words:*** workers of pharm organizations, factors of habitat, research of terms of labour.

## REFERENCES

1. “Rossiyskaya Gazeta” – 2011. – №5505 (129)

2. Zaitseva, T.A. State of health of pharmaceutical workers of productive pharmacies of city of Vitebsk / T. A. Zaitseva, A.B. Yurkevich // Pharmaceutical vestnik. – 2014. – № 4 (66). – P. 29-37.

3. Ivanov, A.B. Socially-hygienically aspects of morbidity of doctors / A.B. Ivanov, O.E. Petruchuk // of Problem of social hygiene, health protection and history of medicine. 2005. – № 2. – P. 18-21.

# ОТНОШЕНИЕ К ЛЮДЯМ С ОГРАНИЧЕННЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ

**Закирова Э.М., студ. 2 курса**
Руководитель: **Маймистов Д.Н.**, старший преподаватель кафедры гуманитарных наук
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail***: alvira.zakirova@yandex.ru

Исследование посвящено изучению отношения общества к детям-инвалидам в России и странах Европы, лекарственному обеспечению детей-инвалидов в Российской Федерации.

***Ключевые слова:*** *рост инвалидности, место детей-инвалидов в обществе, социальный опрос, государственная помощь инвалидам, перечень заболеваний для установления инвалидности детям.*

Рост инвалидности в большинстве стран мира связан с усложнением производственных процессов, увеличением транспортных потоков, военными конфликтами, ухудшением экологической обстановки, значительным распространением вредных привычек и другими причинами.

**Экспериментальная часть**

**Был проведен социологический опрос (тестирование) среди подростков в возрасте от 17-22 лет по следующим вопросам:**

«Какие вы испытываете чувства при виде человека с ДЦП или другим видимым заболеванием?»

«Хотели бы вы заниматься волонтерской деятельностью в центре помощи людям с ограниченными возможностями?»

«Как вы считаете, стоит ли делать аборт, если есть вероятность рождения больного ребенка?»

«Стоит ли детям с ограниченными возможностями учиться отдельно от здоровых детей?»

«Стали бы вы дружить/учиться/работать с человеком с ограниченными возможностями?»

«Часто ли вы в шутку упоминаете о людях с ограниченными возможностями?»

«Часто ли вы в шутку упоминаете о людях с ограниченными возможностями?»

**Был также рассмотрен вопрос о снабжении лекарственными препаратами в РФ детей вне зависимости от наличия инвалидности:**

Президент России Владимир Путин поручил правительству РФ до 31 марта 2017 года рассмотреть вопрос об обеспечении лекарствами детей, страдающих хроническими заболеваниями, независимо от наличия у них инвалидности.

Правительству поручено также заняться внесением в законодательство необходимых изменений, связанных с развитием системы ранней помощи, предназначенной для детей с ограниченными возможностями и их семей. Связь статуса инвалида с лекарственным обеспечением служит одной из причин того, что многие родители боятся снятия этого статуса с их детей, страдающих тяжелыми заболеваниями.

**Мифы о детях-инвалидах**

Миф 1: «Более 90% детей-инвалидов – дети алкоголиков/ наркоманов. а я – здоров, у меня инвалид не родится»

Миф 2: «Пренатальная диагностика может выявить пороки развития плода на ранних стадиях беременности»

Миф 3: «Если начать усиленно лечить ребенка с первых дней жизни, то его можно вылечить. Главное – работать, не щадя живота своего»

Миф 4: «Дети-инвалиды страдают»

Миф 5: «Дети-инвалиды лежат тяжелым бременем на налогоплательщиках, а сами живут – как сыр в масле»

Миф 6: «Дети-инвалиды даются за грехи»

**Статистические данные**

*«По данным Минздрава, в России на 2014 год детей-инвалидов – 540 тыс. 837. Это плюс 3,7% к 2013 году и плюс 9,2% к 2010 году».*

По данным ООН около 10-16% населения всего мира имеют инвалидность (в официальной форме, или неофициальной, то есть, имеют тяжелые проблемы со здоровьем).

Статистика инвалидов в мире составляет 23% от всего населения планеты. Это примерно более 1 млрд. людей. По данным ВОЗ каждый год число инвалидов увеличивается.

В России по официальным данным – около 27 млн детей (143 млн человек население в целом), как раз 10-16 % и есть те самые 10-15 млн инвалидов, **детей-инвалидов, если следовать той же логике, – 2,5-3 млн.** Официальная статистика, как гласят мнения компетентных экспертов, сильно занижена, да и достаточно много родителей не оформляют ребенку инвалидность, несмотря на тяжелый недуг.

Таким образом, официальные цифры говорят, что детей-инвалидов в России примерно 541 тысяча, а неофициальные, что их в разы больше.

**Неврологические нарушения – самая распространенная причина детской инвалидности:** «В настоящее время в среднем по России первое ранговое место среди причин детской инвалидности принадлежит болезням нервной системы (41,9%). На втором и третьем местах находятся психические расстройства и врожденные аномалии (33,7% и 17,8% соответственно), на четвертом месте соматические заболевания (сахарный диабет, бронхиальная астма и др.), составив 6.5%».

Детей-инвалидов по психическому профилю становится все больше, так, по сравнению с 1990 гг. сегодня их на 40-50% больше.

**Помощь государства детям-инвалидам и их родителям:**

**Пенсия на ребенка-инвалида на данный момент составляет – 12-13 тысяч рублей.** В зависимости от диагноза – могут быть дополнительные выплаты на ортопедическую обувь, одежду, коляски. Предусмотрены льготы (есть льготный пакет – около 1000 рублей, от которого при желании можно отказаться, и сумма войдет в пенсию) на проезд на транспорте, на лекарства.

**Виды социальной помощи детям-инвалидам:**

Дети-инвалиды – это особая категория детей, которые нуждаются в опеке не только со стороны близких людей и общества, но также и государства. Выплаты по инвалидности ребенку в 2017 году производятся около 550 тысячам детей, попадающих в эту категорию граждан России.

**Независимо от того, каким заболеванием страдает ребенок и на какой стадии находится развитие патологии, согласно этому закону, в 2017 году об установлении инвалидности детям, он может получить эту категорию в возрасте до 18 лет при выполнении одного из этих пунктов:**

1. Отмечается постоянное расстройство нормального функционирования организма, вызванное травмой, родами или болезнью.
2. Нет возможности самостоятельно жить, двигаться, разговаривать, учиться, работать и выполнять действия, направленные на уход за собой.
3. Имеется потребность в социальной защите со стороны государства.

## Вывод

После данного тестирования и предоставления малой аудитории данного доклада, можно сделать вывод о том, что подростки в возрасте до 20 лет и чуть старше, принимают инвалидов (детей-инвалидов), как ячейку общества, однако они не готовы видеть их в роли членов своей семьи или в близком дружеском кругу.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дороничева, А.С. Формирование толерантного отношения к людям с ограниченными возможностями здоровья в социуме / А.С. Дороничева, С.М. Машевская.
2. Заляева, А. Сравнительный анализ отношения к людям с ограниченными возможностями в России и Европе (пилотажное исследование)
3. Соловьева, С.В. К проблеме отношения общества к лицам с ограниченными возможностями здоровья.
4. Статья Сьюзан Нуссбаум «Герои-инвалиды в художественной литературе».
5. Сайт https://aupam.ru/pages/tvorchestvo/khud_liter_inva/index.html
6. Сайт http://progavrichenko.ru/invalidnost/federalnyj-zakon-o-prisvoenii-invalidnosti-detyam-v-2017-godu.html

**SUMMARY**

***ATTITUDE TOWARDS PEOPLE WITH DISABILITIES***

**Zakirova E.M., 2nd year student**
**St. Petersburg State Chemical – Pharmaceutical University;**
**197376, St. Petersburg, St. Prof. Popova 14, Russian Federation**

The study is devoted to the study of the attitude of society to disabled children in Russia and European countries, to the provision of medicines for disabled children in the Russian Federation.

***Key words****:* growth of disability, place of disabled children in society, social survey, state assistance to disabled people, list of diseases for establishing disability for children.

**REFERENCES**

1. Doronicheva, A.S. Formation of a tolerant attitude towards people with disabilities in society / A.S. Doronicheva, S.M. Mashevskaya.

2. Zalyaeva comparative analysis of attitudes towards people with disabilities in Russia and Europe (aerobatics research).

3. Solovyeva, S.V. To the problem of the attitude of society towards persons with disabilities.

4. Susan Nussbaum's article "Heroes-invalids in fiction".

5. Website https://aupam.ru/pages/tvorchestvo/khud_liter_inva/index.html

6. Website http://progavrichenko.ru/invalidnost/federalnyj-zakon-o-prisvoenii-invalidnosti-detyam-v-2017-godu.html.

## ПРОБЛЕМЫ ДОВЕРИЯ НАСЕЛЕНИЯ К РАЗЛИЧНЫМ ГРУППАМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

**Ильющенко А.Ю., Романова Д.А., студ. 2 курса**
Руководитель**: Воробьева С.А.**, д. ф. н., зав. кафедрой
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** sanya-nevel@yandex.ru, bazilic8@gmail.ru

В данной статье оценивается уровень доверия населения к четырём группам фармацевтических продуктов: витаминам, антибиотикам, седативным препаратам и жаропонижающим. Определяется роль различных факторов в формировании ошибочных представлений о лекарственных препаратах. Определяются причины недоверия и пути их устранения.

***Ключевые слова:*** *доверие к препаратам, доверие населения, информированность населения, общественная реакция, неверные представления, мифы о лекарствах.*

Проблема доверия населения к лекарственным препаратам является одной из ключевых в области фармации. Для лечения или профилактики различных заболеваний, люди делают выбор в пользу тех или иных медикаментов. На этот выбор могут влиять различные факторы, среди которых есть как объективные, так и субъективные.

Авторами статьи был проведён опрос среди более 250 респондентов, среди которых 70% женщин и 30% мужчин. Возрастной состав:

- до 17 лет – 2,1%;
- от 18 до 25 лет – 84,7%;
- от 26 до 40 лет – 6,8%;
- больше 40 лет – 6,4%.

Результаты опроса показали следующее:

• Наиболее «непопулярными» медикаментами являются седативные препараты. 80,5% не употребляет их по причине негативного отношения и отсутствия необходимости. Из оставшихся 19,5% только 8,6%

довольны тем, что употребляют – остальные хотели бы обойтись без подобных средств. Что характерно – в половине случаев это желание аргументируется неэффективностью данных препаратов.

• Также среди населения очень распространено недоверие к антибиотикам. Более половины опрошенных(51,2%) по тем или иным причинам предпочитают уклониться от приёма данных лекарственных средств. Но в отличие от предыдущего случая, эти причины более объективны – дороговизна (9%) и побочные эффекты (38,2%). На неэффективность указали лишь 4% респондентов.

• Витаминные комплексы пользуются популярностью у 66% опрошенных, однако большинство расценивает их как вспомогательное средство для укрепления здоровья. Тем не менее, 25% пренебрегают здоровым питанием, полагаясь на витаминные комплексы. 30% респондентов принимают витаминные комплексы по определённому предписанию, т.е. расценивает их приём как лечебную терапию.

• Антипиретики (жаропонижающие) пользуются спросом более чем у трёх четвертей опрошенных, но 23% категорически избегает их употребления. В то же время 15% принимают жаропонижающие дольше 1-2 дней, как это рекомендуется (некоторые – до полного излечения). Из них 4,5% признают исключительно такого рода симптоматическую терапию, а это может быть опасно для здоровья.

Среди причин такого нерационального отношения к лекарственным средствам были выделены:

• Реклама. Витамины и антипиретики порой вызывают больше доверия, чем заслуживают, именно вследствие своей разрекламированности. Рядовой потребитель не знаком с принципом их действия и рекомендациями по применению, а потому зачастую легко поддаётся манипулированию.

• Более дешевые и эффективные (хотя и сомнительные) аналоги. Так, например, аналогами успокоительных средств опрошенные называли алкоголь и курение. В силу недостаточной информированности о действии этих препаратов, люди предпочитают незнакомым веществам давно известные вредные привычки.

• Мифы и стереотипы. Устойчивые мнения, порожденные общественным сознанием, мнением знакомых или средствами масс-медиа. Некоторые из респондентов прямо признавали, что их отрицательное отношение к седативным препаратам сложилось в результате просмотра различных фильмов.

• Неверная расстановка приоритетов. В частности, эта тенденция хорошо прослеживается в случае с антибиотиками. В связи с побочными эффектами почти половина респондентов негативно относится к антибиотикам. Однако, единицы высказывали более здравую позицию: польза от такой терапии несравненно больше, чем масштаб возникающих из-за неё проблем.

• Лень и невнимательность. Многие респонденты избегают курсов лекарственных препаратов (или даже витаминов), потому что банально забывают их пить. Однако, относительно этого пункта трудно установить, что в данном случае является причиной, а что – следствием.

Все вышеуказанные причины объединяет одно обстоятельство – недостаточная информированность населения о действии лекарственных средств и рекомендациях к их применению. В корне всех проявлений недоверия к лекарственным средствам лежит дефицит медицинской осведомленности в общественном сознании.

Однако нельзя не учесть первостепенную роль авторитета медицины. Согласно результатам опроса, она определяется тем, что, несмотря на негативное отношение к антибиотикам у 50% респондентов, 70% признали, что без возражений пропьют курс антибиотиков, если его назначит врач.

## Выводы

Проблема доверия населения к лекарственным средствам имеет место быть. Она возникает вследствие недостаточной медицинской грамотности населения, а также неадекватным восприятием рекламы ЛС.

Необходимо изменить саму структуру рекламы фармацевтических средств – сделать её более полезной и информативной, менее направленной на продажу (т.е. социальной).

В первую очередь, просвещением широких масс должны заняться квалифицированные врачи – в силу медицинского авторитета, такие просветительские меры будут максимально эффективными.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Беликов, В.Г. Синтетические и природные лекарственные средства. Краткий справочник / В.Г. Беликов. – М.: Высш. шк. – 1993. – 335 с.

2. Гаврилина, Н.И. Маркетинговые исследования ассортимента лекарственных средств седативного происхождения и характеристика их потребителей / Н.И. Гаврилина // Фармация. – 2001. – № 1. – С. 16-18.

3. Машковский, М.Д. Лекарственные средства. – 16-е изд., переработано, исправлено и дополнено / М.Д. Машковский – М.: Новая волна. – 2012. – 1216 С.

4. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 N 61-ФЗ (Принят ГД СФ 24-31.02.2010) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (дата обращения: 22.02.2018).

**SUMMARY**

***PROBLEMS OF TRUST OF POPULATION TO VARIOUS GROUPS OF MEDICINAL SUBSTANCES***

**Ilyuschenko A.Yu., Romanova D.A., 2nd year students**
**St. Petersburg State Chemical – Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

This article assesses the level of public confidence in the four groups of pharmaceutical products: vitamins, antibiotics, sedatives and antipyretic drugs. The role of various factors in the formation of misconceptions about medicinal products is determined. The causes of mistrust and ways of their elimination are determined.

***Key words:*** trust in drugs, public trust, public awareness, social reaction, misconceptions, drug myths.

**REFERENCES**

1. Belikov, V.G. Synthetic and natural medicines. Quick reference book / V.G. Belikov. – M.: Higher education. shk., 1993. – 335 p.

2. Gavrilina, N.I. Marketing research of assortment of medicinal products of sedative origin and characteristic of their consumers / N.I. Gavrilina // Pharmacy. – 2001. – № 1. – P. 16-18.

3. Mashkovsky, M.D. Medicinal products. – 16 th ed., Revised, revised and supplemented / M.D. Mashkovsky. – Moscow: The New Wave, 2012. – 1216 p.

4. Federal Law «On the circulation of medicines» from 12.04.2010 N 61-FZ (Adopted by the State Duma of the Federal Assembly of 24-31.02.2010) [Electronic resource]. – Access mode: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (reference date: 22.02.2018).

## ОТНОШЕНИЕ НАСЕЛЕНИЯ К САМОЛЕЧЕНИЮ

**Кондина Д.А., Пьянкова В.А., студ. 2 курса**
Руководитель: **Завершинская Н.А.**, к. ф. н., доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 14, Российская Федерация

***E-mail*:** pyankova2@mail.ru

Разработана методика изучения отношения российского населения к самолечению, которая позволила определить поведенческие мотивации россиян при выборе стратегий лечения и самолечения.

***Ключевые слова:*** *самолечние, здоровье, медицинская помощь, лекарственное средство, система здравоохранения, аптека, фармацевт, врач, реклама.*

Здоровье остается наиболее важной ценностью современного человека, а его интегральный показатель – конечным результатом эффективного функционирования всех общественных систем и уровня цивилизационного развития страны. Состояние здоровья населения – один из важнейших обобщающих параметров здоровья нации, который зависит от комплекса факторов, в числе которых важное место занимает удовлетворенность населения состоянием системы здравоохранения. Однако в последнее время в нашей стране наметилась тревожная тенденция, связанная с увеличением доли российского населе-

ния, демонстрирующего ту или иную степень неудовлетворенности услугами отечественного здравоохранения и прибегающего к практикам самолечения.

Поскольку поведенческий фактор вносит существенный вклад в состояние здоровья населения, постольку это делает проблему самолечения населения одной из самых актуальных проблем современного здравоохранения. Отношение к самолечению неоднозначно: находятся аргументы, как против самолечения, так и в его пользу, что актуализирует исследование данной проблемы.

Цель, которую поставили перед собой авторы данной работы, – изучить отношение разных слоев российского населения к проблеме самолечения. Для сбора эмпирического материала использовался метод анкетирования, для которого была специально разработана анкета. Выборка респондентов являлась случайной. Полученные данные были подвергнуты статистической обработке.

**Экспериментальная часть**

В России население черпает сведения о пригодных для исцеления лечебных средствах в основном из рекламы или руководствуется советами авторитетных для них людей, в отличие от европейцев, склонных доверять рекомендациям врачей и аннотации, которая прилагается к продаваемому в аптеке препарату. С целью изучения факторов, влияющих на отношение населения к самолечению и сложившихся на их основе практик, был проведен социологический опрос в период с 4 декабря 2017 года по 12 января 2018 года. Объектом исследования являлось население Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Выборка являлась случайной. В ходе анкетирования было опрошено 332 человека, среди них 244- женского пола и 88 мужского пола. Женщины составили 74%, мужчины – 26%. Возраст опрошенных – от 18 до 70 лет.

Результаты анкетирования показали, что 93% респондентов прибегают к самолечению, соответственно 7% нет. Причины, по которым отдельные слои населения занимаются самолечением, указывались разные. Так, 64% респондентов в качестве основной причины, побудившей их обратиться к самолечению, назвали трудности, связанные с записью на прием к врачу, 15% аргументировали свой выбор в пользу самолечения тем, что они лучше знают свой организм и что им может помочь, 12% высказали недоверие врачам, так как, как они утверждали, были случаи вреда их здоровью, связанного с непрофессионализмом лечения, наконец, 9% указали, что прибегают к самолечению из-за отсутствия денег на дорогостоящие лекарства.

Среди женщин к самолечению хоть раз в жизни прибегало 93% опрошенных, а никогда не лечилось самостоятельно 7%, большинство из которых – девушки в возрасте от 18 до 29 лет. В кругу мужчин-респондентов соотношение по соответствующим пунктам идентично и составляет 91:9. Исходя из этого видно, что гендерные различия не влияют на отношение людей к самолечению.

Большинство взрослых людей, а именно старше 30 лет, на вопрос присутствия самолечения в их жизни давали положительные ответы. Число людей, не прибегающих к самолечению, исходя из результатов опроса, составляют молодые мужчины и девушки в возрасте 18-29 лет. Эти данные позволяют предполагать, что взрослая часть населения в виду сильной занятости и различных бытовых проблем вынуждена прибегать к самолечению в отличие от молодёжи, у которой находится время на заботу о своём здоровье.

Данные более ранних исследований 2010 года свидетельствуют о том, что в этот период к самолечению обращались 82% опрошенных[1]. Чаще всего опрашиваемые посещали доктора не реже одного раза в полгода (43% респондентов), один раз в год – 25% и, к сожалению, 32% анкетируемых обращались реже одного раза в год. При этом у 39% респондентов вызывало затруднение попасть на прием к врачу, у 37% – иногда вызывало, и лишь 24% отвечали, что не имеют затруднений. 32% опрошенных выразили убеждение, что и дальше будут обращаться за помощью к врачу, а 5% – к фармацевту. Кроме того, еще 5% респондентов выразили доверие к рекламе на радио, телевидению, в газете, Интернете.

При самолечении 95% респондентов ответили, что придерживаются инструкции по применению лекарственного препарата. При этом осложнения (аллергические реакции, брадикардия, головная боль, тошнота, рвота) при самолечении возникали у 15% опрошенных респондентов.

Выводы исследования 2010 года говорят о том, что к самолечению в самых разных случаях прибегала большая часть населения нашей страны. В последние годы это число сократилось до 25% [2].

Сравнивая результаты разных исследований с нашим исследованием, можно сделать вывод о том, что количество случаев, когда население обращается к самолечению и не прибегает к помощи врачей, остается достаточно массовым. Растет не только количество тех, кто не смог попасть на прием к специалисту, но и тех, кто перестал доверять современной медицинской помощи и решил взять лечение заболевания в свои руки.

Глядя на статистику становится ясно, что современная система здравоохранения требует незамедлительных изменений, так как многие люди, желающие получить квалифицированную медицинскую помощь, зачастую не имеют возможности попасть к врачу.

Опрос респондентов показал также, чем руководствуется население при покупке лекарств: 35% опрошенных руководствуются назначением врача, 29% – личным опыт, 15% – советами фармацевтов в аптеке, 15% – советами родных и друзей, а так же 4% – не покупают лекарства и 2% рекламой и СМИ.

Следует учитывать взаимосвязь двух факторов – рекламу врачами и фармацевтами дорогих лекарств, с производителями которых заключена экономическая сделка, и нежеланием или невозможностью вследствие тяжелого материального положения людей оплачивать дорогостоящее, не всегда оправданное лечение. При этом отношение население к рекламе достаточно нейтрально, но не всегда для него очевидна коммерческая заинтересованность назначенных врачом лекарственных средств или советов работников аптеки.

Следует обратить внимание на то, что авторитет врача признаётся многими людьми, опрошенными в ходе исследования. Однако данные опроса свидетельствуют и о том, что ценность советов родных и друзей относительно выбора средств лечения сопоставима в сознании граждан с ценностью советов таких квалифицированных работников здравоохранения, как фармацевты и провизоры. Можно предположить, что это связано с ложным или недостаточным представлением о том, какими компетенциями обладают данные работники или же с боязнью стать жертвой рекламной уловки, которые распространены в современном обществе во всех сферах деятельности.

При этом 68% респондентов отметили, что не жалели о последствиях самолечения, 23% – жалели и 9% – затрудняются ответить на данный вопрос.

Данные исследования позволяют предположить, что в инструкциях к лекарственному препарату, в научных и научно-публицистических статьях по фармации и медицине присутствует достаточная информация о применении и действии лекарственных препаратов. Но риски самолечения достаточно высоки для здоровья отечественного населения, что делает необходимым и оправданным просветительскую работу с ним, с одной стороны, а с другой – повышение качества организации системы здравоохранения и предоставляемых медицинских и фармацевтических услуг.

## Выводы

Население относится к самолечению, как к допустимому и неизбежному процессу. Однако высока вероятность возникновения различных побочных эффектов от бесконтрольного приема лекарственных препаратов, когда лечение проводится без наблюдения профессиональных врачей. Следовательно, нужно выработать механизмы регулятивного воздействия аптечных работников на процессы самолечения населения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Каштанова, О.А., Изучение отношения пациентов к самолечению на региональном уровне / О.А. Каштанова, Т.В. Новосельцева // Фармакоэкономика. – 2011. – №1. – Т.4. URL: https://documents.tips/documents/-5750a9901a28abcf0cd12f7e.html

2. Россияне видят медицинскую помощь доступной как никогда, но низко оценивают ее качество // Med новости. URL: https://medportal.ru/mednovosti/news/2015/09/02/785wciom/

## SUMMARY

### *SELF-MEDICATION: AWARENESS AND ATTITUDE AMONG RUSSIAN POPULATION*

**Kondina D., Pyankova V., 2nd year students**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University,**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

***Key words:*** self-medication, health, medicine, medical care, health care system, pharmacy, pharmacist, doctor, advertising.

**REFERENCES**

1. Kashtanova, O.A. Studying the attitude of patients to self-treatment at the regional level / O.A. Kashtanova, T.V. Novoseltseva // Pharmacoeconomics. – 2011. – №1. – Vol. 4. URL: https://documents.tips/documents/-5750a9901a28abcf0cd12f7e.html.

2. Russians see medical care as affordable as ever, but low estimate its quality, Mednost. URL: https://medportal.ru/mednovosti/news/2015/09/02/785wciom/.

## ВОСПРИЯТИЕ ЛИЧНОСТИ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ СТУДЕНТАМИ СПХФУ

**Крысько М.В., асп. 2-го года обучения, Волкова Е.И., студ. 2 курса**
Руководитель: **Завершинская Н.А.**, канд. философских наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** krysko.marina@pharminnotech.com

Разработана методика оценки современным студенчеством имиджа преподавателя в фармацевтическом вузе, которая позволила определить значимые для студентов профессиональные и индивидуально-личностные качества, как действующего преподавательского состава, так и идеально сконструированного образа образцового преподавателя. В статье раскрыты некоторые тенденции динамики требований студенчества к современному преподавателю.

***Ключевые слова**: фармацевтическое образование, профессия преподавателя, восприятие, образовательный процесс, студенты.*

Образование – это один из главных аспектов жизни любого человека. Чем образованнее человек, тем ему легче разобраться в окружающем его мире, найти решение различных проблем. В современном мире технологии в фармации постоянно развиваются: создаются новые методики, осваиваются новые области, организуются инновационные производства. Фармацевтической отрасли постоянно требуются высококвалифицированные кадры, подготовка которых напрямую зависит от действующей системы высшего профессионального образования [1].

В сложившейся ситуации к преподавателю фармацевтического вуза, как к

носителю знаний и субъекту образовательного процесса, предъявляются высочайшие требования. Стоит отметить, что базовые профессиональные навыки сами по себе ещё не обеспечивают успешное осуществление преподавательской деятельности. Отношение студентов к преподавателю является одним из важных факторов, который определяет эффективность всей учебно-воспитательной работы фармацевтического вуза и оказывает значительное влияние на отношение студентов к изучаемому предмету и будущей профессиональной деятельности. Рассчитывать только на то, что само положение преподавателя вуза будет полностью определять его влияние на студентов, сегодня не приходится. Помимо профессиональных качеств, студенты оценивают и индивидуально-личностные качества преподавателя. В последнее время наблюдается прямая связь личностных качеств преподавателя и уровня мотивации студентов. В связи с этим очень важна роль восприятия преподавателя студентами в ходе учебного процесса [2,3].

Цель, которую поставили перед собой авторы данной работы, – изучить уровень удовлетворенности студентов профессиональными и индивидуально-личностными качествами преподавателей СПХФУ. Для сбора эмпирического материала использовался метод анкетирования, для которого была специально разработана анкета. Выборка респондентов являлась случайной. Полученные данные были подвергнуты статистической обработке.

### Экспериментальная часть

Для реализации поставленной цели было проведено исследование восприятия личности преподавателя студентами в период с ноября 2017 по февраль 2018 года. Объектом исследования являлись студенты различных курсов фармацевтического факультета СПХФУ, студенты СПбФТ и выпускники прошлых лет

в возрасте от 17 до 25 лет. Доля студентов Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии составила 75 %, Санкт-Петербургского базового фармацевтического техникума – 25%. Основная доля опрошенных – это студенты 3, 4 и 5 курсов.

В ходе опроса респондентам предлагалось оценить профессиональные и индивидуально-личностные качества, которыми обладает действующий преподавательский состав и которыми должен обладать преподаватель ВУЗа. Студенты оценивали как положительные, так и отрицательные качества.

Наряду с закрытыми вопросами, участникам опроса было предложено самим выделить положительные черты преподавателей нашего учебного заведения. 53% опрошенных отметили, что преподаватели хотят и могут доступно объяснить материал студентам. Основные качества, которые указали респонденты: отзывчивость, доброта, высокая эрудированность, чувство юмора и любовь к своему предмету. Так же были отмечены такие качества, как коммуникабельность, ответственность, требовательность и отсутствие стереотипов.

Помимо этого, участникам было предложено самим указать и отрицательные черты преподавателей нашего учебного заведения. В основном участники опроса называли грубость (12%), хамство (10%), агрессивность (7%) и высокомерие (7%). Среди осуждаемых черт следует отметить такое качество, как «создание атмосферы страха, моральное давление и чрезмерная строгость» (5%). Респонденты также указывали на необъективность в оценке знаний и унижение человеческого достоинства личности студента.

В результате опроса выяснилось, что основными отрицательными профессиональными качествами студенты считают неумение преподавателя преподнести материал, использование устаревшего материала, незаинтересованность в своем предмете, большой объем материала, который преподаватели оставляют студентам для самоизучения.

Если сравнивать с результатами опроса в прошлом году, то сильных изменений в оценках авторы не заметили. Так, в 2017 году большинство респондентов отмечали такие отрицательные качества, как вспыльчивость, конфликтность (8%), грубость, хамство, оскорбления (7%), создание атмосферы страха или морального давления (6 %), неравное отношение к студентам, зависимость оценки от посторонних факторов, повышение голоса (5%). Излишняя требовательность и предвзятость были названы 4 % опрошенных соответственно.

**Вывод**

Проведенное социологическое исследование показало, что образ преподавателя складывается из личных и профессиональных качеств. Личные качества – это свойства характера, особенности поведения, которые выявляются при первой же встрече с преподавателем и формируют его имидж в глазах учащихся. Авторами данного исследования была выявлена прямая связь личностных качеств преподавателя и уровня мотивации студентов.

Помимо индивидуально-личностных качества преподавателя студенты отметили важное значение в сложившейся у них ценностной шкале профессиональных качеств преподавателя. При этом требования студентов к преподавателю возрастают и становятся всё более четкими и определенными. Из профессиональных качества преподавателя студенты стали больше ценить профессиональную эрудицию, «знание преподавателем своего предмета». Студенты отметили, что в академии и техникуме работают высоко эрудированные преподаватели, знающие свой предмет и способные грамотно объяснить материал. Опрос показал также, что студенты уделяют большое внимание ораторским способностям преподавателя.

Данные исследования позволяют заметить тенденцию возрастания ценности профессиональной эрудиции преподавателя для студентов. Объясняется это тем, что от характера изложения материала, в конечном счете, зависит его усвоение студентами, поэтому важность наличия этой компетенции у преподавателя отметило больше половины участников опроса.

«Объективность» преподавателя также весьма существенно влияет на атмосферу учебного процесса. К сожалению, студентами были отмечены высокомерие, грубость и необъективность преподавателей, а так же создание атмосферы страха и давления.

Сравнивая значимость профессиональных и личностных качеств преподавателя, современные студенты обращают больше внимания на профессиональные качества преподавателя. Однако значение личностных качеств преподавателя, его умения создать атмосферу сотворчества в аудитории при работе со студентами оценивается как важная и востребованная студентами преподавательская компетенция.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Егоров, И.В. Исследование представлений студентов об образе преподавателя педагогического вуза / И. В. Егоров // Вестник ПСТГУ IV: Педагогика. Психология. – 2013. – № 4 (31). – С. 123-133.

2. Ёдгорова, М.О. Современные требования к преподавателю профессионального колледжа / М.О. Ёдгорова // Молодой ученый. – 2012. – № 1. – Т. 2. – С. 86–87.

3. Ларина, Е.Н. Изучение представлений студентов о профессионально важных качествах «Идеального» и «Реального» преподавателя // Концепт. – 2013. – №11. – (27). С.86-90.

**SUMMARY**

***COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RESULTS OF EXTRACTION WITH THE PERSONALITY OF THE TEACHER BY STUDENTS OF SPCPU***

**Krys'ko M.V., 2nd year postgraduate, Volkova E.A., 2nd year student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University,**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg 197376, Russian Federation**

A methodology for assessing the image of a teacher in a pharmaceutical university by modern students has been developed, which has made it possible to determine the professional and individual qualities of the teaching staff important for students and the perfectly designed image of the exemplary teacher. The article reveals some trends in the dynamics of students' requirements for the modern teacher.

***Key words***: pharmaceutical education, teacher's profession, perception, educational process, students.

**REFERENCES**

1. Egorov, I.V. Research of students' ideas about the image of the teacher of a pedagogical university / I.V. Egorov // Vestnik PSTGU IV: Pedagogy. Psychology. – 2013. – №.4 (31). – P. 123-133.

2. Yodgorova, M.O. Modern requirements to the teacher of a professional college / M.O. Yodgorova // The young scientist. – 2012. – No. 1. – T. 2. – P. 86-87.

3. Larina, E.N. Studying of representations of students about professionally important qualities of "Ideal" and "Real" teacher // Concept. – 2013. – №.11. – (27). – P.86-90.

## ВОПРОСЫ ЭТИКИ В ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

**Мизюлина Т.Э., магистр 1 года обучения**
Руководитель: **Протасенко И. Н.**, к. ф. н., доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail***: tatyana.mizyulina@pharminnotech.com

Рассмотрена актуальность проблемы отношения общественности к доклиническим исследованиям над животными, а также необоснованно завышенного количества экспериментальных животных при проведении доклинических исследований лекарственных препаратов.

***Ключевые слова:*** *доклинические испытания, разработка и поиск новых лекарственных средств, острая токсичность, эксперименты на животных, этическое регулирование.*

Проведение биомедицинских исследований лекарственных препаратов и новых инвазивных (хирургических) методов лечения пациентов требуют обязательного предварительного определения их безопасности для человека путем доклинического тестирования на лабораторных животных.

Проблемы этического и разумного использования лабораторных животных в современных доклинических исследованиях лекарственных средств привлекают большое внимание специалистов и общественности. Конечно, эксперименты на животных чрезвычайно важны для сохранения здоровья человека, но эти

исследования являются трудоемкими и дорогостоящими, а также травмируют подопытных животных и приводят к их смерти. Разработка новых лекарственных препаратов всегда связана с проведением экспериментов на животных. В порядке убывания частоты применения они классифицируются следующим образом:




**Рис.** Классификация видов животных,
используемые для целей медико-биологических исследований по убыванию частоты применения

«Проблемы этики в экспериментах с животными – результат конфликта между желанием понять вышеуказанные человеческие ценности, с одной стороны, и этическими принципами уважения жизни и воздерживаться от действий, которые вызывают боль и страдания, с другой» [4, с. 36]. Сейчас существует острый конфликт между теми, кто выступает за разумное сокращение, улучшение и замену экспериментов на животных, и теми, кто полагает, что такие эксперименты совершенно не могут быть оправданы никакими соображениями, если учесть вероятные страдания лабораторных животных.

Одной из вытекающих проблем данного разногласия сторон является нежелание компромисса и неосведомленность населения. Ведь не все население знает, что разведение и содержание лабораторных животных стало отдельной областью биомедицинской науки и отдельной отраслью хозяйственной деятельности. В умах многих до сих пор закреплен образ студента, который для опытов собирает животных на улице.

С другой стороны, благополучие лабораторных животных может подвергнуться опасности в результате, как условий жизни, так и процедур, которые могут вызвать слабые, умеренные или сильные страдания. В качестве основных преимуществ доклинических исследований препаратов на лабораторных животных приводятся следующие аргументы, что жизнь в условиях лаборатории не настолько болезненна и плоха, так как физическая среда обитания регулируется для создания благоприятных условий: пища, вода, температура, отсутствие хищников и болезней, влажность, освещение. Однако невозможно обеспечить лабораторные условия, стимулирующие выполнение животными всего их поведенческого репертуара.

Многие процедуры в той или иной степени инвазивны, т.е. вызывают физическое повреждение и страдание у животного, что сопровождается развитием страха или стресса, а также негативных физиологических и биохимических показателей и реакций. Как правило, животным, используемым в болезненных процедурах, необходимо назначать анестезию и аналгезию, однако это не всегда делается, поскольку либо считается необязательным, либо, по мнению исследователей, может привести к неверным результатам. Даже взятие крови и кормление с помощью зонда вызывают у животных стресс. В этом состоянии у животных проявляются ненормальные физиологические показатели и могут возникнуть изменения в поведении, влияющие на научные результаты, чаще отрицательно.

Еще одной важной проблемой, связанной с содержанием экспериментальных животных, является выведение их из эксперимента. К умерщвлению лабораторных животных относится и уничтожение выращенных, но не использованных животных. Их число может достигать до 50% от всех животных, сообщаемых в официальной статистике [3, с. 47].

Несмотря на уже более полувека существующее правило 3-х R (replacement – замена альтернативными моделями; reduction – уменьшение количества животных и refinement – усовершенствование методик), введенное в основу биоэтической практики по контролю использования лабораторных животных, предполагающее, прежде всего, уменьшение количества экспериментальных животных посредством замены

их адекватными биологическими моделями. Поэтому «конфликт враждующих сторон еще долгие годы будет актуален, поскольку частичная замена экспериментов на животных альтернативными методами далеко не всегда возможна» [2, с. 60]. Однако, на сегодняшний день, все новые методы технологии изучения биологической активности веществ не могут полностью исключить животных из стадии доклинического исследования лекарственного средства. И объясняется это индивидуальными реакциями на вещество, связанными с уникальностью строения и функционирования различных систем живого организма.

В завершение рассмотрения этических вопросов, связанных с доклиническими испытаниями, следует выделить в качестве общих этических проблем, такие как: расширение медикализации, конфликт интересов полученных и ожидаемых заказчиком данных. Также имеет место быть некомпетентная статистическая обработка полученных результатов, когда исследователь для повышения доказательности данных использует большее количество животных в каждой серии; отсутствие регистрации протоколов экспериментов, создание общей базы доклинических и клинических исследований; отказ журналов с высоким рейтингом в публикации отрицательных результатов исследований и прочее. Все эти факторы напрямую влияют на количество проводимых, в том числе и повторных опытов на животных, которых можно было бы избежать [1, с. 13].

В заключение отметим, что проблемы биоэтики не могут считаться полностью осмысленными, и пути их решения не всегда однозначно для всех приемлемы. В РФ отсутствует закон об использовании лабораторных животных в научных целях, тогда как во всех европейских странах он имеется. Актуальность и важность такого закона для России очевидна.

Изложенное позволяет считать, что любой экспериментатор, любая исследовательская лаборатория и научно-исследовательский институт, выстраивая стратегию создания новых оригинальных лекарственных средств, получения спектра их действия, возможных механизмов специфического и нежелательного действия должны использовать различные альтернативные технологии, в максимальной степени сберегающие участие животных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев, П.М. Планирование in silico скрининга и экспериментальное изучение гипогликемических производных циклических гуанидинов [Текст] / П.М. Васильев, А.А. Спасов, К.В. Ленская, В.В. Поройков Д.А. Филимонов, В.А. Анисимова // Кубанский научный медицинский вестник – 2014. – № 6 (148). – С. 11-15.

2. Гильдеева, Г.Н. Актуальные проблемы доклинических исследований: переход к альтернативной in vitro-токсикологии [Текст] / Г.Н. Гильдеева // Вестник Росздравнадзора. – 2015. – № 5. – С. 59-62.

3. Ибрагимова, К.Д. Анализ in silico возможностей поиска селективных лигандов пуриновых рецепторов [Текст] / К.Д. Ибрагимова, Д.С. Яковлев, П.М. Васильев // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2014. – № 5. – С. 47-48.

4. Тюренков, И.Н. Этические аспекты доклинических исследований [Текст] / И.Н. Тюренков, Е.М. Ломкина, Д.В. Куркин, Д.А. Бакулин, Е.В. Волотова // Ведомости НЦЭСМП. – 2015. – № 3. – С. 36-44.

## SUMMARY

### *QUESTIONS OF ETHICS IN PRE-CLINICAL STUDIES*

**Mizyulina T. E., 1st year master student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The urgency of the problem of public attitude to preclinical studies on animals, as well as the unreasonably high number of experimental animals in preclinical studies of drugs, is considered.

***Key words:*** preclinical trials; development and search for new medicines; acute toxicity; animal experiments; ethical regulation.

## REFERENCES

1. Vasiliev, P.M. Planning in silico screening and experimental study of hypoglycemic derivatives of cyclic guanidines [Text] / P.M. Vasilyev, A.A. Spasov, K.V. Lenskaya, V.V. Poryokov DA Filimonov, V.A. Anisimova // Kuban Scientific Honey. – 2014. – № 6 (148). – P. 11-15.

2. Gildeeva, G.N. Actual problems of preclinical research: transition to alternative in vitro toxicology [Text] / G.N. Gildeeva // Bulletin of Roszdravnadzor. – 2015. – № 5. – P. 59-62.

3. Ibragimova, K.D. Analysis in silico of the search possibilities of selective ligands of purine receptors [Text] / К.Д. Ibragimova, D.S. Yakovlev, P.M. Vasiliev // Bulletin of the Volgograd State Medical University. – 2014. – № 5. – P. 47-48.

4. Tyurenkov, I.N. Ethical aspects of preclinical research [Text] / I.N. Tyurenkov, E.M. Lomkina, D.V. Kurkin, D.A. Bakulin, E.V. Volotova // Vedomosti NTSESMP. – 2015. – № 3. – P. 36-44.

## ЭТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ РЕКЛАМЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ

**Петров Д.В., студ. 2 курса**

Руководитель: **Воробьева С.А.**, д. ф. н., зав. каф. гум. наук

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** petrov.dan4402@yandex.ru

В данной статье рассматриваются основные этические проблемы макретинга лекарственных средств. На основании обзора различных источников объясняется значительная роль рекламы в выборе покупателем лекарственного препарата и приводится ряд правовых норм, в регуляторной функции которых встречаются противоречия, приводящие к возникновению этических конфликтов. Также рассматривается новые способы маркетингового продвижения, основанные на навязывании и эффекте самовнушения (плацебо). На основании проведенного социологического исследования оценивается отношение студентов различных образовательных учреждений к рекламе, как к фактору, определяющим способ лечения.

***Ключевые слова:*** *фармацевтический рынок, этика рекламы, маркетинг лекарственных препаратов, недостоверная реклама, государственное регулирование рекламы, кодексы этики и практики.*

Мировой рынок лекарственных средств активно развивается. Большую роль при выборе потребителем лекарств играет реклама и маркетинговое продвижение. Этические вопросы рекламы лекарственных средств являются актуальными вследствие следующих факторов на современном рынке:

1) Низкая информированность потребителей об особенностях медицинских товаров или услуг. Продаваемые без рецепта лекарства ежегодно убивают значительно больше людей, чем все противозаконно продаваемые лекарства, вместе взятые [1];

2) Противоречивые условия конкуренции на фармацевтическом рынке, несовершенство законодательных и нормативных актов, которые не учитывают всех нюансов современной рыночной экономики (например, специалисты указывают на прямое противоречие в Федеральном Законе о рекламе: часть 7 статьи 24 ФЗ, разрешает рекламу медицинских услуг, хотя и с четкими ограничениями, а часть 8 статьи 24 ФЗ такую рекламу запрещает везде [2, 3]);

3) Усиление давления поставщиков на потребителей использованием новых способов давления: принудительная рассылка, навязывание и неверные анамнезы со стороны врачей, участвующих в продвижении препаратов – приводит к значительному усложнению продвижения препарата среди четных производителей и здоровой конкуренции.

Этика рекламной деятельности подразумевает не только соблюдение действующего законодательства, но и этических традиций общества. Выделим основные этические проблемы, наиболее часто встречающиеся в практике российского маркетинга лекарственных средств:

1) невыполнение маркетологами требований к порядку размещения рекламы лекарственных средств, отпускаемых по рецепту врача;

2) использование недопустимых методов в рекламе лекарственных средств, которые не были подтверждены клиническими испытаниями;

3) недостоверная реклама лекарственных препаратов, введение потребителя в заблуждение, манипуляция потребителем (эффект плацебо);

4) неэффективная, многословная реклама, делающая упор на стандартном перечислении характеристик, а не на выгодах, получаемых пациентами. («Стоматология без боли», «Член ассоциации негосударственных стоматологических клиник» и т.д.);

5) реклама лекарственных средств может навязывать жизненные и покупательские стереотипы и штампы: невозможность или сложность выздоровления потребителя без лекарства, «все это принимают», «все врачи советуют» и др.

Во всех странах ЕС запрещена какая-либо реклама безрецептурных препаратов [4,5]. В Российской Федерации существуют определенные ограничения на рекламу лекарственных препаратов, отпускаемых по рецепту врача [4].

Другим направлением деятельности в области повышения этичности рекламы лекарственных средств являются профессиональные организации и объединения, создающие собственные кодексы этики и практики являются еще одним направлением в области повышения этичности рекламы ЛС [4]. Общим документом, устанавливающим этические ориентиры в маркетинговой деятельности предприятия, является Кодекс поведения Американской маркетинговой ассоциации (AMA).

По мнению автора, направляющими факторами развития этики маркетинга ЛС и медицинских услуг являются: развитие нормативной культуры (социальных норм, законодательства), с одной стороны, а с другой, обновление и развитие этический составляющей маркетинга как способ к разрешению этических конфликтов.

С целью анализа проблемы отношения к рекламе лекарственных средств автором было проведено исследование среди студентов и школьников различных образовательных учреждений РФ и СНГ, в котором приняли участие около 1800 респондентов в возрасте 16-30 лет. За основу были взяты методы: опроса, ранжирования.

По результатам исследования было выявлено, что большинство респондентов предпочитают самолечение, в том числе, и с использованием медикаментозных средств, информация о которых была получена через различные информационные источники (64%); далее по ранжированию только 19% россиян посещают врача в случае болезни, но данный процент ненамного превзошел нейтральное отношение к рекламе лекарственных препаратов (15%). Остаточный процент пришелся на неосведомленных о данной проблеме студентов (2%) Тревожным является результат исследования, подтверждающий, что при выборе лекарства покупатели ориентируются, в основном, на рекламу и на советы родственников и друзей (52% всех респондентов).

По мнению автора, проведенное исследование свидетельствует о недостаточной медицинской грамотности респондентов и необходимости проведение большего числа социальных реклам, направленных на повышение медицинской активности населения.

На основе проведенного анализа можно сказать, что проблемы этики и социальной ответственности рекламы лекарственных препаратов, решаются одновременно в нескольких плоскостях: регулирование со стороны бизнеса (внедрение отраслевых кодексов этики), регулирование со стороны государства (совершенствование и развитие законодательных норм); изменение концепции маркетинговой деятельности (усиление этической составляющей маркетинговой теории); социальная реклама, направленная на повышение уровня медицинской активности и грамотности населения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. СМИ оставят без лекарств // RG.ru. Российская газета [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.rg.ru/2014/05/10/lekarstva-site.html (дата обращения: 11.09.2014).

2. Федеральный закон «О рекламе» от 13.03.2006 N 38-ФЗ (принят ГД ФС РФ 22.02.2006) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/popular/advert/ (дата обращения 11.09.2014).

3. Приходи к нему лечиться? Вопросы применения части 7, 8 статьи 24 Федерального закона «О рекламе» // Сайт «Центр правовой поддержки «Мораль и Кодекс» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://moralikodeks.ru/reklama-medicinskih-uslug-syurpriz (дата обращения: 10.09.2014).

4. Абабкова, М.Ю. Этические проблемы рекламы лекарственных средств // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 776-782.

5. Ноздрева, Р.Б. Международный маркетинг: учебник для вузов / Р. Б. Ноздрева. – М.: Экономистъ, 2005. – 990 с.

**SUMMARY**

***ETHICAL ISSUES IN PHARMACEUTICAL ADVERTISING***

**Petrov D.V., 2nd year student**
**St. Petersburg State Chemical – Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

In the article, the main ethical problems of pharmaceutical marketing are considered. On the grounds of the review of various sources, the author explains the significant role of advertising in the buyer's choice of the drug and provides a number of legal norms in the regulatory function of which have contradictions in their regulatory function that can lead to ethical conflicts. New methods of marketing promotion based on imposing and effect of auto-suggestion (placebo) are also considered. On the basis of the conducted sociological research, the attitude of students from different educational institutions to advertising as a factor determining the method of treatment is estimated.

***Key words:*** pharmaceutical market, ethics of advertising, pharmaceutical marketing, misleading advertising, state regulation of advertising, codes of ethics and practice.

**REFERENCES**

1. The media will leave without drugs // RG.ru. Russian newspaper [Electronic resource]. – Access mode: http://www.rg.ru/2014/05/10/lekarstva-site.html (reference date: September 11, 2014).

2. Federal Law "On Advertising" dated 13.03.2006 No. 38-F3 (adopted by the State Duma of the Federal Assembly of the Russian Federation on February 22, 2006) [Electronic resource]. – Access mode: http://www.consultant.ru/popular/advert/ (reference date: September 11, 2014).

3. Come to him to be treated? Application of Part 7, 8 of Article 24 Federal Law "On Advertising" // Site "Legal Support Center" Moral and Code" [Electronic resource]. – Access mode: http://moralikodeks.ru/reklama-medicinskih-uslug-syurpriz (reference date: 10.09.2014).

4. Ababkova, M.Yu. Ethical problems of advertising means of means / / Health – the basis of human potential: problems and ways to solve them. – 2014. – T. 9, No. 2. – P. 776-782.

5. Nozdrev, R.B. International Marketing: A Textbook for Universities / R.B. Nozdrev. – M.: The Economist, 2005. – 990 p.

## ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МОТИВАЦИИ И УСПЕШНОСТИ ОБУЧЕНИЯ У СТУДЕНТОВ-ФАРМАЦЕВТОВ

**Потапова А.Р., студ. 4 курса**
Руководитель: **Максимчук Е.Д**., преподаватель психологии МФК КГМУ,
**Савельева Н.Н.**, директор МФК КГМУ
ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ
медико-фармацевтический колледж
305029 г. Курск, ул. К. Маркса, д. 69, Российская Федерация

***E-mail***: frau.potapo2016@yandex.ru

В статье представлены результаты изучения мотивации обучения и успешности учебной деятельности у студентов-фармацевтов. Использованы методы контент-анализа и математической обработки данных с целью определения наличия корреляционной связи между изучаемыми показателями.

***Ключевые слова:*** *студент-фармацевт, мотивация обучения.*

В настоящее время высокая востребованность специалистов фармацевтической отрасли на рынке труда обуславливает выбор данной профессии многими подростками после окончания школы. Однако после

поступления у многих студентов отсутствует желание посещать занятия, успешно изучать дисциплины, что выливается не в совсем адекватное отношение студентов к учебе. Это может являться следствием того, что у молодых людей присутствует мотивация приобретать образование ради диплома. Многие студенты руководствуются внешними атрибутами специальности (прием по среднему баллу аттестата без экзаменов, возможность высокого заработка, престижность, востребованность). Содержательная сторона будущей профессии, собственные интересы и склонности играют второстепенную роль. В процессе обучения такие студенты часто ориентированы не на получение знаний и овладение профессией, а на успешную сдачу сессии без высоких ее результатов. При этом у многих из них отсутствует творческий подход к учебе, желание работать с дополнительной литературой, самостоятельная постановка учебных целей, самоконтроль [1].

Таким образом, проблема мотивации студентов, получающих фармацевтическое образование в системе СПО, является одной из актуальных. Важность ее решения определяется тем, что данный вид мотивации является необходимым для эффективного осуществления учебного процесса. Безразличное отношение к учебе может быть причиной низкой успеваемости студента.

Именно этим и обуславливается выбор темы исследования «Изучение взаимосвязи мотивации и успешности обучения у студентов – фармацевтов».

## Экспериментальная часть

**Предмет исследования** – мотивация обучения и успешность учебной деятельности студентов МФК КГМУ.

**Цель исследования**: изучить особенности видов мотивации обучения и успешность учебной деятельности студентов, выявить их взаимосвязь.

**Гипотеза исследования:** существует взаимосвязь между уровнем мотивации обучения студентов и их уровнем успеваемости.

**База исследования** – МФК КГМУ. Всего в исследовании приняло участие 172 человека – студенты фармацевтического отделения 3 курса, из них 80 человек обучается на бюджетной основе обучения, 92 – на коммерческой.

Для проведения исследования была использована методика «Изучение мотивации обучения в вузе», предложенная Т.И. Ильиной [2].

Было установлено, что преобладающей является шкала «получение диплома» (далее – ПД), средний балл которой составил 6,51 балла, средний балл по шкале «получение знаний» (далее – ПЗ) составил 5,68 баллов, а по шкале «овладение профессией» (далее – ОП) – 3,87 баллов. Преобладающим уровнем является: низкий – по шкале ОП (48,35%); средний – по шкале ПЗ (47,25%); высокий – по шкале ПД – (51,65%) (см. рис. 1).

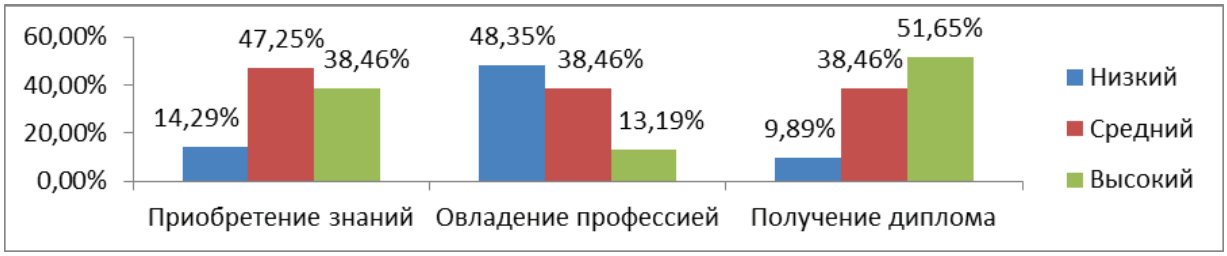



**Рис. 1.** Результаты исследования видов мотивации по общей выборке

Высокий уровень у студентов коммерческой основы обучения имеет мотивация ПД – 6,1 балла, а у студентов бюджетной основы обучения мотивация ПЗ – 5,98 балла. Низкий уровень выраженности у студентов внебюджетной основы имеет мотивация ОП (3,68 балла), у студентов бюджетников – мотивация ПД (4,14 балла).

У студентов внебюджетной основы обучения были получены следующие результаты: высокий уровень мотивации ПЗ выявлен у 37,04% опрошенных, высокий уровень мотивации ОП выявлен у 38,9 %; высокий уровень мотивации ПД у 40,74 %.

В свою очередь у студентов бюджетной основы обучения было выявлено: высокий уровень мотивации ПЗ выявлен у 45,95% опрошенных, высокий уровень мотивации ОП выявлен у 39,3 %; высокий уровень мотивации ПД у 16,21 % (см. табл. 1).

**Таблица 1**

**ВИДЫ МОТИВАЦИИ В СООТВЕТСТВИИ С ОСНОВОЙ ОБУЧЕНИЯ**

| Вид мотивации | Уровень мотивации | Коммерческая основа обучения | Бюджетная основа обучения |
|---|---|---|---|
| Приобретение знаний | Низкий | 14,81% | 13,51% |
| | Средний | 48,15% | 40,54% |
| | Высокий | 37,04% | 45,95% |
| Овладение профессией | Низкий | 50,00% | 33,70% |
| | Средний | 11,10% | 27,00% |
| | Высокий | 38,90% | 39,30% |
| Получение диплома | Низкий | 12,96% | 45,95% |
| | Средний | 46,30% | 37,84% |
| | Высокий | 40,74% | 16,21% |

По итогам контент-анализа установлено, что исследуемые выборки также существенно отличаются по успешности обучения и посещаемости занятий. Так общее количество пропусков за 2017-2018 учебный год на конец февраля у студентов бюджетной основы обучения (4 учебные группы) по профессиональным дисциплинам и модулям – 786. Из них 499 пропусков по лекционным занятиям, 287 – по практическим. Существенно этот показатель отличается у студентов коммерческой основы (4 учебные группы): всего пропусков – 3674, из них 2511 пропусков по лекционным занятиям, 1163 – по практическим. Эти данные, несомненно, находят отражение на успеваемости студентов. Выявлено, что средний балл успеваемости у студентов-бюджетников составил 4,31 балла, у студентов-внебюджетников – 3,7 балла.

Также нами был использован корреляционный анализ Спирмена, который позволяет установить наличие и выраженность связи между изучаемыми явлениями. Было установлено: 1) существует положительная корреляционная связь между успеваемостью студентов и такими видами мотивации как получение знаний и овладение профессией, т.е. чем выше названные виды мотивации, тем более высокие результаты в обучении демонстрируют студенты; 2) существует отрицательная взаимосвязь между успеваемостью студентов и мотивацией получения диплома. Это будет проявляться в том, что чем выше уровень мотивации получения диплома, тем чаще будет наблюдаться невысокий уровень успеваемости такого студента (см. табл. 2).

**Таблица 2**

**РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА МОТИВАЦИИ И УСПЕВАЕМОСТИ**

| | Общий уровень мотивации | Мотивация ПЗ | Мотивация ОП | Мотивация ПД |
|---|---|---|---|---|
| Успеваемость | 0,1323 | 0,1925* | 0,1754* | -0,1646* |

* – значимый уровень корреляции

**Выводы**

В исследовании приняли участие студенты 3 курса фармацевтического отделения МФК КГМУ. Данная выборка обусловлена тем, что к 3 курсу обучения студенты знакомятся со всеми профессиональными дисциплинами и модулями программы, это позволяет утверждать, что на данном этапе обучения у студентов формируется осознанное отношение к своей будущей профессии, о том, где и кем они себя видят после окончания колледжа.

Было установлено, что у студентов бюджетной основы обучения преобладают наиболее благоприятные уровни мотивации для того, чтобы по окончании обучения они стали высококвалифицированными профес-

сионалами фармацевтической отрасли – мотивация получения знаний и овладения профессией. Это свидетельствует о том, что они осознают ценность своего образования, придают большое значение формированию профессионально важных качеств и навыков. Студенты коммерческой основы обучения в большей степени направлены на получение диплома. Они с меньшей мерой ответственности относятся к занятиям, чем студенты бюджетной основы обучения, показатели успеваемости и посещаемости у них ниже.

Корреляционный анализ установил значимые взаимосвязи между всеми изучаемыми видами мотивации и успеваемостью студентов и позволил наиболее благоприятными видами мотивации с точки зрения становления профессионала выделить мотивацию овладения профессией и получения знаний.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Дубовицкая, Т.Д. Диагностика уровня профессиональной направленности студентов / Психологическая наука и образование. – 2004. – №2. – С. 82-86.

2. Кашко, О.Н. Особенности мотивации учебной деятельности студентов выпускного курса медицинского профиля [Электронный ресурс] / Психология образования в XXI веке: теория и практика. – 2016. Режим доступа: http://dogmon.org/osobennosti-motivacii-uchebnoj-deyatelenosti-studentov-vipuskn.

**SUMMARY**

***THE STUDY OF THE RELATIONSHIP OF MOTIVATION AND LEARNING SUCCESS OF STUDENTS – PHARMACISTS***

**Potapova A.R., 4th year student**
**"Kursk state medical University" medical-pharmaceutical College**
**305029, Kursk, St. K. Marksa, 69, Russian Federation**

In the article we present the results of a study of learning motivation and success of educational activity of students-pharmacists. The methods of content analysis and mathematical data processing are used to determine the presence of correlation between the studied indicators.

***Key words:*** student pharmacist, the motivation of learning.

**REFERENCES**

1. Dubovitskaya, T.D. Diagnostika urovnya professionalnoy napravlennosti studentov / Psikhologicheskaya nauka i obrazovaniye. – 2004. – №2. – P. 82-86.

2. Kashko, O.N. Osobennosti motivatsii uchebnoy deyatelnosti studentov vypusknogo kursa meditsinskogo profilya [Elektronnyy resurs] / Psikhologiya obrazovaniya v XXI veke: teoriya i praktika. – 2016. Access mode: http://dogmon.org/osobennosti-motivacii-uchebnoj-deyatelenosti-studentov-vipuskn/

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ В ГЕРМАНИИ

**Сафиуллина К.В., Лисун Е.А., Као К.Н., магистр. 1 года обучения**
Руководитель: **Воробьева С.А.**, д. ф. н., зав. каф. гум. наук
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** catherinalilianskaya@gmail.com

В статье на основании обзора электронных ресурсов и литературных данных выявляются особенности фармацевтического образования в Германии.

***Ключевые слова****: Германия, фармацевтическое образование.*

Специальность фармацевта – одна из востребованных в Германии. Выпускникам предлагают стабильную и хорошо оплачиваемую работу. Но прежде предстоит выдержать годы напряженной учебы.

Поступление в немецкие вузы осуществляется по следующей схеме: вступительных экзаменов в Германии нет, немецкие школьники поступают в университет после окончания 13-летней гимназии и получения средней оценки при сдаче экзаменов по базовым школьным предметам – «*Abitur*».

Российским абитуриентам, желающим поступить в немецкий университет сразу после окончания 11-летней школы, придется два года (для обладателей золотой/серебряной медали этот срок сокращается до одного года) учиться в *Studienkolleg* (курсы при университетах, призванные возместить разницу в школьном образовании и подготовить абитуриентов к учебе в университете) и после его завершения сдавать экзамены (*Feststellungprüfungen*). Однако у иностранцев в этом отношении есть некоторое преимущество. Как и по другим специальностям, в университетах для них существуют отдельные квоты, так что соревноваться с немецкими абитуриентами не придется.

Большую часть иностранных студентов составляют учащиеся из Европы и Восточной Азии. Согласно исследованию, проведенному Германской службой академических обменов (DAAD) совместно с немецким исследовательским агентством (HIS), студенты из России занимали четвертое место по численности, составляя 5% всех иностранных учащихся в Германии.

В основе системы высшего образования в Германии лежит Болонский процесс. Обучение чаще всего состоит из двух ступеней: бакалавриата и магистратуры. Но на некоторых направлениях, в частности фармации, нет такого четкого разделения на этапы.

Согласно учебной программе, по окончанию учебы проводятся государственные экзамены (*staatsexamen*), а после их успешной сдачи, студент получает квалификацию специалиста. Обучение происходит только на немецком языке.

Учебный год в Германии состоит из двух семестров: зимнего и летнего. Учебный период, включая экзамены, продолжается с октября по март и с апреля по август. Официальными каникулами считаются только Рождественские. Март, август и сентябрь – паузы для отдыха и подработки или период подготовки к *Nachprüfungen* (дополнительным экзаменам, наступающим после обычных) для тех студентов, кто не сдал сессию с первого раза.

На фармацевтических факультетах существует своя система оценивания знаний студентов. Государственный экзамен делится на три составляющих: первая часть сдается после четырех семестров обучения, затем идет вторая часть, которая сдается также по окончанию следующих четырех семестров и третья, завершающая часть, которая сдается перед получением диплома специалиста. Необходимо заметить, что первая часть государственного экзамена сдается в письменной форме, две остальные – в устной.

Первые четыре семестра отданы под базовое фармацевтическое образование (*Grundstudium*). В это время студенты изучают общие предметы – математику, физику, общую химию, биологию. По окончании четырех семестров сдается первая часть государственного экзамена, которая проходит следующим образом:

Экзамен длится 4 дня, первая часть 2,5 часа по два дня, вторая часть по 2 часа два дня. Аттестация студентов проходит по таким предметам, как:

в первый день – общая, неорганическая и органическая химия,

во второй – биология человека,

в третий – физика, физическая химия,

и четвертый – основы фармацевтической аналитики

По окончании этого этапа студентам предстоит пройти восемь недель обязательной практики в аптеке или фармацевтической компании (*Famulatur*).

После успешной сдачи первого государственного экзамена начинается основная учеба (*Hauptstudium*). В течение этих четырех семестров внимание уделяется узконаправленным дисциплинам: фармацевтической химии, фармацевтической биологии, фармацевтической технологии, фармакологии и клинической фармации. После этого – вторая часть экзамена, которая длится максимум 8 дней. Каждый экзамен должен проходить минимум 20, максимум 40 минут. Студенты сдают следующие предметы:

1. Фармацевтическая и медицинская химия;
2. Фармацевтическая биология;
3. Фармацевтическая технология и биофармация;
4. Фармакология и токсикология;
5. Клиническая фармация.

После успешной сдачи второго государственного экзамена, студенты должны пройти годовую оплачиваемую практику. Полгода – в обычной аптеке, еще шесть месяцев – по выбору: в той же аптеке, в страховой компании, на фармацевтическом предприятии или в научной среде. Место прохождения практики может быть и за рубежом.

Если практика проходит в научном исследовательском центре, то чаще всего, темой научно-исследовательских работ выступает разработка реконструкции кожи человека, путем выключения специфических генов и культивирования клеток человека совместно с опухолевыми клетками, разработкамоделей актинического кератоза и атопического дерматита, реконструкция человеческих органов. Целями данных исследований является более точное прогнозирование возникающих эффектов после применения терапии, а также сокращение проводимых экспериментов над животными.

После этого следует третий и последний государственный экзамен, который длится минимум 30 минут и максимум 1 час. Заключительный этап включает в себя защиту пройденной практики и сдачу экзамена, относящегося к знанию специальных правовых обязанностей аптекаря и фармацевтического законодательства.

После успешной сдачи государственного экзамена, уже специалист в области фармации подаёт заявку на подтверждение правительством деятельности фармацевта, а после одобрения заявки получает диплом специалиста и лицензию на работу аптекарем (*Approbation*).

В Германии и России понятия «фармацевт» и «провизор» понимаются по-разному. Для немцев провизор – помощник Аптекаря (*PharmazeutischeAssistent*), а фармацевт – специалист с высшим образованием.

**Выводы**

Была подробно рассмотрена структура фармацевтического образования в Германии, учебный процесс, а также основная научно-исследовательская деятельность студентов фармацевтических факультетов.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Eickhoff C., Schulz M. Pharmaceutical care in community pharmacies: practice and research in Germany // Annals of Pharmacotherapy. – 2006. – Т. 40. – №. 4. – С. 729-735.

2. Хабриев, Р.У. Фармацевтическая деятельность в зарубежных странах / Р.У. Хабриев, С.В. Копачевская // Фармация. – 2015. – №. 2. – С. 38-40.

3. Камышников, В. С. Лабораторная медицина за рубежом: подготовка и клинико-лабораторная деятельность специалистов с медицинским и немедицинским образованием // Медицинские новости. – 2011. – №. 3.

4. Die Freie Universität Berlin [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.bcp.berlin.de/pharmazie/faecher/pharmakologie/forschung/index.html (дата обращения: 23.02.2018)

**SUMMARY**

***PHARMACEUTICAL EDUCATION IN GERMANY***

**Safiullina K.V., Lisun E.A., Kao K.N., 1st year master students**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

In the article, based on the review of electronic resources and *literature indicates*, the features of pharmaceutical education in Germany are revealed.

***Key words**:* Germany, pharmaceutical education.

**REFERENCES**

1. Eickhoff C., Schulz M. Pharmaceutical care in community pharmacies: practice and research in Germany // Annals of Pharmacotherapy. – 2006. – T. 40. – №4. – P. 729-735.

2. Habriev, R.U. Farmacevticheskaja dejatel'nost' v zarubezhnyh stranah / R.U. Habriev, S.V. Kopachevskaja // Farmacija. – 2015. – №2. – P. 38-40.

3. Kamyshnikov, V. S. Laboratornaja medicina za rubezhom: podgotovka i kliniko-laboratornaja dejatel'nost' specialistov s medicinskim i nemedicinskim obrazovaniem // Medicinskie novosti. – 2011. – №3.

4. Die Freie Universität Berlin [Electronic resource]. – Access mode: http://www.bcp.berlin.de/pharmazie/faecher/pharmakologie/forschung/index.html (reference date: February 23, 2018).

## КОНКУРЕНЦИЯ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ КАК ПРОБЛЕМА БИОЭТИКИ

**Седакова Е.П., магистр 1 года обучения**

Руководитель: **Протасенко И.Н.**, канд. филос. наук, доц.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** sedakovaelizaveta@gmail.com

Анализируется круг вопросов, связанных с несоблюдением морально-этических норм в ходе конкуренции на фармацевтическом рынке: нарушение интеллектуальной собственности, фальсификация, контрафакция, финансовые нарушения, реклама, проблема цели фармацевтических компаний.

***Ключевые слова:*** *фармацевтический рынок, этика, недобросовестная конкуренция, цель фармацевтической промышленности, репутация фирмы.*

В настоящее время фармацевтическая промышленность – одна из самых быстроразвивающихся отраслей на мировом рынке. Здоровье населения является основополагающей ценностью, что определяет высокий объем продаж и уровень дохода фармацевтических компаний [4]. Однако, как и любой бизнес, деятельность фармацевтических фирм направлена на получение прибыли. Фармацевтический рынок характеризуется жесткой конкуренцией, в ходе которой применяются различные методы, и не все из них оправданы и легальны [2]. В аспекте социальной значимости данной индустрии подобная практика недопустима. Таким образом, целью данной работы стало рассмотрение конкуренции на фармацевтическом рынке с точки зрения биоэтики.

Смысл важности соблюдения этических норм в ходе предпринимательской деятельности заключен в термине «недобросовестная конкуренция». Он означает нарушение добропорядочности, справедливости, разумности и обычаев делового оборота. Такая конкуренция может принести убытки фирме-конкуренту или причинить вред ее репутации [5].

Репутация предприятия на фармацевтическом рынке определяется уверенностью потребителя в качестве и эффективности производимых предприятием лекарственных средств (ЛС). Таким образом, положительная репутация фирмы дает ей конкурентное преимущество. Такая фирма ведет более эффективную деятельность, поскольку способна компенсировать затраты на разработанные ЛС и делать вложения в новые, инновационные лекарственные препараты (ЛП), у которых не будет аналогов на рынке [4].

Однако производство препаратов высокого качества требует больших капиталовложений, вследствие чего некоторые компании выпускают продукты-фальсификаты. Фальсифицированные ЛП могут характеризоваться отсутствием или недостатком активной фармацевтической субстанции, заменой вспомогательных веществ на более дешевые аналоги, поддельной упаковкой. Снижая тем самым стоимость товара и увеличивая собственную прибыль, производители не только повышают уровень опасности применения ЛС, но и подрывают авторитет компании, производящей оригинальные препараты [7]. В попытке воспользоваться успехом авторитетных фирм некоторые организации запускают производство контрафактной продукции, делая свои товары схожими с товарами оригинальных производителей за счет упаковки и названий ЛС или заимствования товарного знака или названия фирмы [6]. Таким образом, контрафактная продукция нарушает авторское право.

Еще одним преступлением в сфере интеллектуальной собственности является нарушение патентного права. Кроме нарушений патентных прав воспроизведенными (дженериковыми) препаратами, имеют место и более продуманные стратегии. Патентование стало использоваться как инструмент блокирования конкурентной борьбы, что, несомненно, является несоблюдением добросовестного ведения бизнеса. Приобретаются так на-

зываемые оборонительные патенты, защищающие продукты, в которых могут быть заинтересованы компании-конкуренты. Аналогичными суждениями руководствуются при судебных разбирательствах с дженериковыми фирмами, когда производители оригинальных ЛП настаивают на нарушении авторских прав, тем самым задерживая выход воспроизведенных препаратов на рынок [5]. Подобные стратегии имеют сходство с попытками удержать монопольные права ценообразования на ЛС. Среди финансовых нарушений – завышение цен на ЛП; сокрытие источников финансирования; незаконный уход от налогов; взяточничество [3].

Однако самой масштабной проблемой среди этических проблем на фармацевтическом рынке является реклама. Задачей продвижения ЛС становится не информирование врачей и потребителей, а получение прибыли, используя различные методы манипуляции [1, 2]. Фармацевтические фирмы продвигают препараты, отпускаемые по рецепту врача или не подтвержденные клиническими испытаниями, умалчивают о побочных эффектах или предоставляют ложную информацию о продукции. Таким образом, нарушаются не только этические принципы маркетинга, но и универсальные этические принципы [1]. Крайне недобросовестным поведением является продвижение ЛП от заболеваний-мифов или искусственно выведенных вирусов [4].

Таким образом, широкий круг проблем, связанных с нарушением этических принципов, приводит к вопросу о цели фармацевтических компаний. Вместо формулирования своей миссии как улучшения здоровья людей, фармацевтические предприятия ставят своей целью получение максимальной прибыли, которую достигают навязыванием ЛС, выпуском недоброкачественной продукции, использованием имен честных фирм для увеличения объема продаж. Как в свете сложившейся ситуации относиться к конкуренции среди фармацевтических фирм? Безусловно, она является необходимой для появления инновационных препаратов и повышения качества ЛС [5]. Решением является как ужесточение регулирования со стороны государства и бизнеса, так и внедрение социально-ориентированного поведения компаний [1]. Хочется верить, что социальная ориентированность станет главной стратегией на фармацевтическом рынке в ближайшем будущем.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абабкова, М.Ю. Этические проблемы рекламы лекарственных средств // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 776-782.

2. Белялов, Ф.И. Эффективность и безопасность лекарств: роль фармацевтической индустрии // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 4. – С. 420-425.

3. Бунятян, Н.Д. Ответственность за нарушения в сфере обращения лекарственных средств / Н.Д. Бунятян, Н.В. Коробов, А.Н. Яворский, С.А. Калиничев, В.А. Меркулов // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2014. – № 2. – С. 51-54.

4. Леоненко, Е.А. Социальные аспекты маркетинга фармацевтического бизнеса в современном мире / Е.А. Леоненко, С.С. Чистяков // Экономика. Управление. Право. – 2016. – Т. 2, № 65. – С. 7-13.

5. Федеральный закон от 26.07.2006 N 135-ФЗ «О защите конкуренции» (ред. от 29.07.2017). [Электронный ресурс]. URL: http://fzrf.su/zakon/o-zashchite-konkurencii-135-fz/st-4.php (дата обращения 28.02.2018).

6. Шумаев, В.А. Проблемы борьбы с контрафактной и фальсифицированной продукцией / В.А. Шумаев, Е.Д. Долина // Инноватика и экспертиза: научные труды. – 2011. – № 2. – С. 135-147.

7. Юмашева, И.П. Фармацевтический рынок: проблема фальсификации лекарственных средств // Вестник Тамбовского университета. – 2011. – Т. 16, № 3. – С. 897-901.

## SUMMARY

### *COMPETITION IN THE PHARMACEUTICAL MARKET AS A PROBLEM OF BIOETHICS*

**Sedakova E.P., 1st year master student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

In this paper it was analyzed the range of issues related to non-compliance with moral and ethical norms of competition in the pharmaceutical market: intellectual property infringement, falsification, counterfeiting, financial violations, advertising of drugs and the problem of the purpose of pharmaceutical companies.

***Key words:*** pharmaceutical market, ethics, unfair competition, the purpose of the pharmaceutical industry, company reputation.

**REFERENCES**

1. Ababkova, M.U. Ethical problems of drugs advertising // Health – the basis of human potential: problems and solutions. – 2014. – 9(2). – P. 776-782.

2. Belyalov, F.I. Drugs efficiency and safety: the role of pharmaceutical industry // Rational pharmacotherapy in cardiology. – 2015. – 11(4). – P. 420-425.

3. Bunyatyan, N.D. Responsibility for violations in the field of drug circulation / N.D. Bunyatyan, N.V. Korobov, A.N. Yavorsky, S.A. Kalinichev, V.A. Merkulov // The Scientific Center for Expertise of Medical Applications. – 2014. – N 2. – P. 51-54.

4. Leonenko, E.A. Social marketing aspects of the pharmaceutical business in the modern world / E.A. Leonenko, S.S. Chistyakov // Economy. Control. Right. – 2016. – 2(65). – P. 7-13.

The federal law from 26.07.2006 N 135 "On Protection of Competition" (version of 29.07.2017). [Electronic resource]. Available at: http://fzrf.su/zakon/o-zashchite-konkurencii-135-fz/st-4.php (accessed 28.02.2018).

Shumaev, V.A. The problems of fight against counterfeit and falsified products / V.A. Shumaev, E.D. Dolina // Innovation and expertise: scientific works. – 2011. – N 2. – P. 135-147.

Yumasheva, I.P. Pharmaceutical market: problem of falsification of medical products // Herald of Tambov University. – 2011. – 16(3). – P. 897-901.

## СОЦИАЛЬНО-СТРАТИФИКАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ПРОЦЕССУ АДАПТАЦИИ СТУДЕНТОВ В УСЛОВИЯХ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ КОЛЛЕДЖА

**Семенова А.П., студ. 4 курса**
Руководители: **Савельева Н.Н., Бартенева И.О.,** к. пед. н.
ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»
медико-фармацевтический колледж,
305029, Курск, ул. К. Маркса, 69, Российская Федерация

***E-mail*:** kurskpharm@mail.ru

Автор статьи рассматривает проблемы социального самочувствия студенческой молодежи из различных социальных страт, вводит понятие «социальная стратификация» для пояснения различий в социальном статусе семей обучающихся в образовательном учреждении. В статье анализируются результаты исследования по вопросу отношения молодых людей (обучающихся в колледже) из разных социальных слоев к учебе, досугу, к дальнейшему получению образования. Предлагаются варианты изменения подходов и форм работы с целью адаптации и успешной интеграции, обучающихся в высоко – стратифицированное общество.

***Ключевые слова:*** *социальная стратификация, социальное самочувствие, социальный статус, страты, социализация, адаптация.*

Проблемы российского общества неотделимы от проблем молодежи, которая представляет большую часть населения страны. Невысокие доходы, угроза безработицы, сложности с трудоустройством молодых специалистов, жилищные проблемы, падение престижа образования, неопределенные перспективы на будущее – вот неполный перечень вопросов, которые напрямую касаются молодежи.

**Ограничения доступа** и снижения качества образования для непривилегированных социальных слоев обусловливает множество проблем на пути интеграции учащейся молодежи в высококонкурентное стратифицированное общество. Современный учащийся уже в начале школьного обучения задается вопросами: что мне даст учеба? какое место я займу в обществе? сколько я буду зарабатывать?. Свидетельства социологов о том, что уже в раннем возрасте дети выбирают позиции банкиров и чиновников, как предпочтительные занятия в будущем, уже вошли в содержание анекдотов. [1, с. 88-91].

На студенческие годы приходится основной этап формирования профессиональных и нравственных навыков**.** В это время происходит дифференциация студентов, связанная с общественно-полезной, учебной, научно-поисковой деятельностью. Учащаяся молодежь включается в общественную жизнь не только через учебную деятельность и профессиональную подготовку, но и путем формирования независимых материально-бытовых условий, новых форм проявления собственной активности и путем выбора форм социального взаимодействия.

Молодежь как специфическая общественная группа крайне неоднородна в социальном отношении, а значит, стартовые возможности разных молодежных групп несопоставимы.

Образовательная среда, рассчитанная на «продвинутых», выступает барьером на пути молодых людей, развивающихся в индивидуальном темпе, хуже обеспеченных средствами обучения, не имеющих возможности оплачивать дополнительные образовательные услуги.

Определившиеся в последнее время тенденции, связанные с расслоением общества, обостряют проблему социального дискомфорта – неудовлетворенности уровнем жизни вследствие недоступности среднестатистического потребительского стандарта. По мнению экспертов, «заметное ухудшение социально-психологического состояния россиян в последнее время во многом связано с резким снижением их толерантности к сложившейся системе социальных неравенств» (Стратегия–2020:) [3].

«Высокий уровень материально-технического развития может сопровождаться моральными и нравственными потерями», нарастанием рисков и угроз, «связанных с социальным поведением людей, преследующих свои интересы и цели». Гуманизм превращается в эго-гуманизм (философию своего успеха), вместо сотрудничества разворачивается конкурентная борьба [2, с. 31-36].

В связи с этим в обществе появился новый термин, обозначающий все выше перечисленные процессы – социальная стратификация.

**Социальная стратификация, с позиции педагогики, означает** расслоение семей на основе неравного доступа к жизненно важным благам, при котором учащаяся молодежь оказываются в неравнозначных условиях для физического и личностного развития. Она может выступать причиной рисков и противоречий в социализации и воспитании учащихся, провоцировать возникновение угроз для адаптации и автономизации учащихся в социуме. Рисками в процессе социализации являются: неравенство в шансах на образование и самореализацию; закрепление культуры бедности; отсутствие перспектив улучшения социально-экономического положения; рост настроений зависти и пессимизма; консервирование образовательной отсталости; попадание в непрестижную, лишенную преимуществ образовательную среду; формирование психологии потребителя и рантье.

Социальное самочувствие – это социально-психологическое состояние, возникающее у человека под влиянием объективных обстоятельств его жизнедеятельности. Оно складывается из пяти составляющих: оценки человеком уровня своей интегрированности в общество, его самоидентификации, мировоззрения (ценности, уровень притязаний), социально-психологических характеристик и поведенческих установок (готовность к определенным действиям, направленным на обеспечение их оптимальной жизни и деятельности в обществе.

Социальное самочувствие молодежи проявляется в таких явлениях, как:

– социальное взаимодействие, являющееся фактором внешнего проявления социального самочувствия и социального здоровья молодежи;

– социальные нормы, отражающие внутреннюю составляющую социобиологического благополучия;

– социализация, в процессе которой происходит становление личностных, духовных начал социального здоровья и социального самочувствия молодежи.

С целью выявления стратификационного уровня студентов колледжа было проведено исследование. За основу были взяты методы: анкетирования, опросники, наблюдения, ранжирования. Всего в эксперименте участвовало 202 студента МФК КГМУ в возрасте с 16 до 22 лет. В результатах сравнения участвовали группы студентов, чьи семьи имеют средний и низкий уровень дохода. По результатам исследования были выявлены уровни стратификации семей: 56% – семьи со средним доходом, 38% – имеющих низкий доход, 6% – с высоким доходом.

Таким образом, мы видим, что социальный статус родителей – это очень важный для педагогического процесса социальный феномен, определяющий качество среды воспитания обучающихся, обусловливающий развитие его личности и служащий критерием для социальной самоидентификации.

Студенты колледжа остаются зависимыми от финансовой помощи родителей – 75%. Работают и получают заработную плату всего 5% молодых людей, 2% имеют разовый заработок, 8% – живут за счёт пенсий и социальных льгот. Расходы же студентов связаны с удовлетворением первоочередных потребностей, в число которых входят: продукты питания – 42%, покупка одежды – 24%, досуг – 12%, учебные принадлежности – 16%, туризм и путешествия – 2%, что-то ещё – 4%.

Социальное и финансовое положение семьи студента напрямую влияет на его социальный статус и выражается в следующих характеристиках:

– во-первых, 38% студентов имеют неполные семьи, где воспитывает одна мать;

– во-вторых, у 78% студентов источник финансового существования зависит от помощи родителей. В связи с этим 59% студентов не удовлетворены своим нынешним материальным положением и 49% относят себя к социально-неимущей группе населения.

В результате опроса было выявлено, что для 32% студентов посещение фитнес-центров, бассейнов, спортклубов является дорогостоящей услугой.

Но у значительной части студентов, несмотря на невысокий материальный статус, есть позитивные стремления в будущее:

– 61% – хотят продолжить образование по своей специальности в ВУЗе;

– 84% – получить водительские права (несмотря на отсутствие машины).

Для молодежи как социальной группы характерны такие особенности, как: нестабильность социального положения; высокий уровень социальной мобильности; активный поиск своего места в жизни; частая смена и динамическое освоение новых социальных ролей.

На вопрос, что осложняет жизнь, ответы распределились следующим образом:

– 15% – нехватка денег, материальные трудности;

– 10% – вопросы трудоустройства;

– 8% – неуверенность в завтрашнем дне;

– 5% – политическая обстановка и другое.

Одной из опасных тенденций современного общества является увеличение доли коммерческого образования и платных образовательных услуг по стране, что ограничивает возможности большинства студентов из необеспеченных семей.

Перспектива реализации возможностей молодежи, ее успешная социализация, зависят от позиции государства, сильной молодежной политики, возникновения новых общественных организаций, целью которых будет объединение молодежи и создание социально-ценностных ориентиров. Немаловажная роль отводиться образовательным организациям (колледж, ВУЗ), в плане профессиональной социализации. Умело созданная образовательная среда (исходящая из особенностей контингента и социального статуса обучающихся), позволит выявить личные качества молодых людей, способствующих успешной интеграции в высококонкурентное общество.

Важнейшей задачей образования является поиск вариантов сближения, объединения, улучшения микроклимата внутри студенческих коллективов и групп. Главным принципом должен стать гуманизм, как способ смягчения и сглаживания социокультурных различий. В природе стратификационного устройства общества заложен принцип проницаемости границ, что обеспечивает равные условия для развития каждого.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Башманова, Е.Л. Социальная стратификация как атрибут образовательного пространства и фактор социализации учащихся / Е.Л. Башманова // Образование и наука. – 2011. – №7. – С. 88-91.

2. Башманова, Е.Л. Влияние социоэкономического статуса родителей на отношение школьников к учению и школе: поиск путей оптимизации / Е.Л. Башманова; КГУ. – Курск. – 2008.

3. Концепция долгосрочного социально-экономического развития РФ на период до 2020 года [Электронный ресурс] / Сайт Совета безопасности РФ – Режим доступа: URL: http://www.scrf.gov.ru/documents/99.html (дата обращения 02.02.2018).

**SUMMARY**

***SOCIAL-STRATIFIED APPROACH TO THE ADAPTATION PROCESS IN COLLEGE EDUCATIONAL ENVIRONMENT***

**Semenova A.P., 4th year student**
**Kursk state medical university medical – pharmaceutical college**
**305029, Kursk, K. Marks St. 69, Russian Federation**

The author of the article touches upon the problems of social well-being of students from different social strata, gives the definition of "social stratification" to explain the differences in the social status of the families enrolled in an educational process.

The article contains the results of young people`s attitude from different social backgrounds to study, leisure activities, further education. It offers options for changing approaches and forms of work in order to adapt and successfully integrate students in highly stratified society.

***Key words:*** social stratification, social well-being, social status, strata, socialization.

**REFERENCES**

1. Bashmanova, E. L. Social stratification as a part of education and a factor of student`s socialization. / E. L. Bashmanova // Education and science. – 2011. – №7. – p. 88-91.

2. Bashmanova, E. L. Influence of parent`s socioeconomic status on student`s attitude towards educational process at school: searching the ways of optimization / Bashmanova, E. L.; KSU. – Kursk, 2008.

3. Conception of long – term social and economic development of Russian Federation in 2020 [Electronic source] / Security Council of RF – Access mode: URL: http://www.scrf.gov.ru/documents/99.html (date 02.02.2018).

## ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ «ЭФФЕКТА ПЛАЦЕБО»

**Труханова Ю.А., Разливина Ю.С., студ. 2 курса**
Руководитель**: Воробьева С.А.**, д. фил. н., зав. каф. гум. наук
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** jjulenka98@mail.ru

В статье рассматривается практика применения эффекта плацебо в современной медицине и фармации. На основании обзора основных теоретических подходов к объяснению этого феномена, а также этических и деонтологических принципов деятельности врача, приводятся аргументы относительно возможности широкого использования инертной фармакологической субстанции в клинической практике. Проведенное социологическое исследование позволяет определить уровень информированности об эффекте плацебо будущих специалистов в области медицины и фармации.

***Ключевые слова:*** *эффект плацебо, климат доверия, принцип патернализма, принцип доминанты, эффект ноцебо.*

Так называемый «эффект плацебо» в практике медицины и фармации заключается в психологическом, физиологическом или психофизиологическом действии медикаментов или лечения, которое не состоит ни в какой или только в минимальной связи с фармакологическим действием лекарств или лечебных мероприятий [1]. Позитивный эффект в результате принятия подобных препаратов подтвержден современными научными данными. Доказано, что более трети пациентов демонстрируют этот эффект. Причем инъекции, например, оказываются более эффективными, чем перорально применяемые препараты, а цветные лекарства действуют лучше, чем бесцветные; препараты с выраженным вкусом – лучше, чем безвкусные [2].

Изучение этого феномена ведется на протяжении длительного периода, но до сих пор не существует однозначного ответа на вопрос о действительной его сущности. Так, например, еще в 60-х годах XX века

французский философ Ж. Бодрийяр отмечал, что в плацебо пациент усваивает «идею медицины + присутствие врача». Описывая возможность зарождения «реального» в симуляционном бытии, Ж. Бодрийяр констатирует: «Смысл может рождаться и в простой игре хаоса и случайности» [3]. Безусловно, создание климата доверия между врачом и пациентом, авторитет врача для больного (патерналистский эффект) играет существенную роль в качественном лечении. В большинстве же случаев эффекта плацебо физиология и убеждения пациента действуют вместе, и бывает трудно определить, где заканчивается назначенное лечение и начинается исцеляющая сила человеческого тела, разума и духа.

Наибольший интерес с точки зрения выявления психофизиологических основ феномена плацебо представляют работы выдающихся русских ученых начала XX века В.М. Бехтерева и А.А. Ухтомского.

В.М. Бехтерев отмечает силу самовнушения, когда человек и сам начинает верить в чудодейственную силу какого-либо средства. Кроме активного восприятия при участии нашего «я», многое из окружающего мира мы воспринимаем пассивно, когда внимание наше чем-либо занято или ослаблено и именно в этот момент внешние впечатления входят в психическую сферу помимо нашего личного сознания и, следовательно, помимо нашего «я». Они проникают в нашу психическую сферу «уже не с парадного хода, а, если можно так выразиться, с заднего крыльца, ведущего непосредственно во внутренние покои нашей души». Это Бехтерев и называет феноменом внушения [4].

А.А. Ухтомский в работе «Доминанта как рабочий принцип нервных центров» связывает тот же феномен с понятием «доминанта», под которой он понимает «господствующий очаг возбуждения, предопределяющий в значительной степени характер текущих реакций центров в данный момент». Принцип доминанты позволил приблизиться к объяснению многих психологических проблем поведения человека: трактовать поведенческие патологии, функциональные расстройства деятельности мозга, объяснять многие психосоматические и вегетативные заболеваниям [5].

Однако, возможность применения эффекта плацебо в практике лечения сегодня носит достаточно спорный характер. Прежде всего, отмечается и существование сопряжённого с плацебо так называемого эффекта ноцебо. Ноцебо – это средство, не обладающее реальным фармакологическим действием, но вызывающее отрицательную реакцию у пациента. Здесь возникают вопросы этического и деонтологического характера. Долг врача – обеспечить действенную помощь пациенту. Насколько же со стороны врача этически оправданы уверения пациента в том, что он получает эффективное лекарство, тогда как на самом деле это лишь «пустышки»? Разумеется, если исходить из утилитарных, сугубо прагматичных оснований, это вполне допустимо, тем более, что сами медики в качестве наиболее распространённой причины для применения плацебо указывают желание избежать конфликта с пациентом. То есть, в большинстве случаев плацебо применяется не как «ложь во спасение пациента», а как «ложь во спасение времени врача от докучливых пациентов». Поэтому применение плацебо может расцениваться и в качестве «незначительного обмана».

С целью анализа проблемы отношения к применению плацебо нами было проведено исследование среди студентов медицинских и фармацевтических вузов РФ, в котором приняли участие около 150 респондентов в возрасте 17-24 лет. За основу были взяты методы: анкетирования, опроса, ранжирования.

По результатам исследования было выявлено, что большинство респондентов относится нейтрально к применению таблеток-пустышек в современной медицине (48%), далее по ранжированию обозначилось одобрительное отношение у 24% опрошенных, но данный процент ненамного превзошел противоположное отношение (18%). Остаточный процент пришелся на неосведомленных о данной проблеме студентов (7%) и ответы в свободной форме, среди которых отмечается положительная сторона применения инертных фармакологических субстанций для исследовательских целей и неизлечимых заболеваний, а отрицательная – для обыденного лечения и свободной продажи.

Стоит отметить, что 2% опрашиваемых студентов участвовали в медицинских исследованиях – проверке эффективности новых лекарственных препаратов по сравнению с таблетками-пустышками.

Результаты соцопроса показали недостаток информации и о препаратах с неподтвержденной эффективностью, таких, как кагоцел, оциллококцинум, глицин и некоторых других, действие которых профессиональные медики и фармацевты сравнивают с эффектом плацебо. Только 14% респондентов смогли предложить свой вариант ответа.

**Выводы**

Проведенный обзор современных источников по теме позволяет сделать заключение о том, что положительные изменения в состоянии больного после принятия инертной фармакологической субстанции (эффект плацебо) связаны с психологическим эффектом самовнушения, основанном на доминировании надежды на улучшение состояния в психике пациента, а также с патерналистским эффектом взаимоотношений «врач-больной». С точки зрения профессиональных и этических принципов деятельности врача, подобные средства не должны заменять традиционные (с доказанной эффективностью).

Проведенное социологическое исследование демонстрирует, что студенты медицинских и фармацевтических вузов РФ относятся к применению медикаментов с эффектов плацебо скорее нейтрально, нежели положительно или отрицательно, что свидетельствует о недостаточном уровне информации об этом явлении.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Шапиро, А.К. Много шума из ничего? В эффекте плацебо: междисциплинарное исследование / А.К. Шапиро, Шапиро Е. // Под ред. А. Харрингтона. – Кембридж, Массачусетс: Гарвардский университет, 1999. – С.12–36.

2. Атик, М.М. Эффект плацебо: споры // Журнал Королевского общества содействия здоровью. – 1985. – № 105. – С. 222-223.

3. Бодрийяр, Ж. Система вещей. – М.: Рудомино, 2001. – 218 с.

4. Бехтерев, В.М. Роль внушения в общественной жизни. СПб., 1898. С. 26.

5. Ухтомский, А.А. Доминанта как рабочий принцип нервных центров [Текст] / А.А Ухтомский // Русский физиологический журнал. –1923. – Т. VI. В. 1-3. – С. 31-45.

**SUMMARY**

***THEORETICAL AND PRACTICAL ASPECTS OF THE «EFFECT OF PLACEBO»***

**Trukhanova J.A., Razlivina J.S., 2nd year students**
**St. Petersburg State Chemical – Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

In the article, the practice apply of effect placebo in modern medicine and pharmacy is considered. On the grounds of the review of main theoretical approaches for explain this phenomen, and also ethical and deontological principals activity of the doctor, arguments are adduced possibilities of wide use inert the pharmacological substance in clinical practice are adduced. On the basis of the conducted sociological research, the level of knowledge on the effect of placebo among the future experts in the field of medicine and pharmacy is estimated.

***Key words:*** effect of placebo, climate of trust, principle of paternalism, principle of effect of the dominant, effect of nocebo.

**REFERENCES**

1. Shapiro A.K, Shapiro E. Is it much ado about nothing? In The Placebo Effect: An Interdisciplinary Exploration // Ed. A. Harrington. – Cambridge, MA.: Harvard University Press, 1999. – P. 12-36.

2. Athique, M.M. The Placebo Effect: A Controversy // The Journal of the Royal Society for the Promotion of Health. –1985. – № 105. – P. 222-223.

3. Baudrillard, Ge. System of things. – M.: Rudomino. – 2001. – 218 p.

4. Bekhterev, V. M. A suggestion role in public life. SPb.. – 1898. P. 26.

5. Ukhtomsky, A.A. Dominanta as working principle of the nervous centers [Text] / A.A. Ukhtomsky // Russian physiological magazine. –1923. –T. VI. C. 1-3. – P. 31-45.

# ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЦЕНООБРАЗОВАНИЯ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ

**Фарыгина Е.А., магистр 1 года обучения**
Руководитель: **Протасенко И.Н**, к. фил. н., доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** ekaterina.farygina@pharminnotech.com

Поставлена ключевая проблема при ценообразовании в фармацевтической отрасли. Рассмотрен один из способов решения – дифференцированное ценообразование. Показаны возможности реализации дифференцированного ценообразования, а также его достоинства и недостатки.

***Ключевые слова:*** *ценообразование, проблема, дифференцированное ценообразование.*

Фармацевтический рынок России является одним из самых динамично развивающихся сегментов экономики, что делает его особенно привлекательным для ведения бизнеса. Бизнес, в любом его проявлении, в первую очередь направлен на получение прибыли, а в фармацевтическом секторе – выгоды от разработки, производства и реализации лекарственных средств (ЛС). Однако, одной из ключевых особенностей работы в фармацевтической отрасли является ее социальная ответственность. С этической точки зрения недопустимо не брать в расчет тот факт, что от доступности лекарственного препарата для населения зависит продолжительность и уровень жизни.

Особую важность обеспечение населения лекарственными препаратами приобретает в связи с глобальной тенденцией старения населения. Население считается старым, если доля людей в возрасте 65 лет и старше превышает 10%. Уровень населения пожилого возраста в России с 2006 года по 2015 год поднялся с 20,5% до 24,0% и продолжает расти. Согласно прогнозу Росстата, в перспективе, до 2031 года, продолжится рост населения старше трудоспособного возраста, что увеличит потребность в ЛС, а также нагрузку на систему здравоохранения. [1, с. 5] Так почему же даже огромная потребность в ЛС не делает их более доступными для наиболее нуждающихся в них слоев населения? Почему цены на лекарства держатся практически на недосягаемой высоте для лиц пенсионного возраста? Кроется ли секрет в недостаточном регулировании ценообразования государством? Или сама цель ведения бизнеса делает невозможным доступность ЛС?

С чего начинается новый лекарственный препарат (ЛП)? С его разработки. До сих пор невозможно с достаточной точностью подсчитать стоимость разработки новых ЛП, эта цифра разнится от компаний с маленькими объемами инновационных разработок до компаний с большим объемом. Но в среднем эта цифра составляет около 5,8 млрд. долларов [2]. С достаточной точностью можно сказать лишь одно – эта цифра растет с каждым годом, а единственная возможность окупить такие затраты – быстрый вывод ЛП на рынок и повышение его цены как на оригинальный препарат до истечения срока патентной защиты. Оригинальный препарат, первый в своем роде, не имеет на рынке конкурентов. Поэтому обычные механизмы регулирования цен в экономике перестают работать. Тогда регулирование переходит на другой уровень – государственный.

Одним из способов решения проблемы помимо государственного регулирования является метод дифференцированного ценообразования (ДЦ), который предполагает установление специальных цен для стран с более низким уровнем доходов по сравнению с развитыми странами. Такая стратегия может стать экономически выгодной для компаний-производителей в том смысле, что позволяет расширить свои рынки, а развивающиеся страны представляют собой растущие рынки, где конкуренция дженериков только возрастает. Таким образом, достигается выгода за счет увеличения масштабов [3, с. 8].

Хорошим практическим примером использования политики ДЦ является реализация вакцин. Большая часть закупок вакцин происходит через ЮНИСЕФ и Панамериканскую Организацию Здравоохранения (РАНО). В рамках ЮНИСЕФ происходит закупка вакцин для беднейших стран по самым низким ценам, а для стран со средним уровнем доходов – по ценам, установленным в рамках индивидуальной договоренности. Для сравнения соотношения цен в качестве примеров можно привести вакцину против гепатита В, закупленной ЮНИСЕФ по цене в 40 раз ниже, чем в США.

На рынке вакцин данный метод приобрел большое распространение, так как имел большие социальные предпосылки, поскольку при этом обеспечивается доступ к средствам борьбы с тяжелыми инфек-

циями. В рамках продажи вакцин меньше вероятность спекуляций, так как это специфические средства, закупаемые, в основном, в рамках национальных программ здравоохранения. Также производство вакцин связано со значительной экономией на масштабе производства, так как происходит уменьшение предельных издержек, что справедливо даже для современных сложных технологий. Для того, чтобы в будущем не остаться наедине с единственной компанией-производителем, выигравшей торги при государственных закупках, ЮНИСЕФ распределяет общий объем закупок среди 2-3 поставщиков.

Одним из других ярких примеров реализации ДЦ является также рынок препаратов для лечения ВИЧ/СПИДа. С начала 2000-х годов компании-производители пошли на добровольное снижение цен сначала для беднейших стран, а потом и для стран со средним уровнем доходов, чему способствовала консолидация закупок для стран Латинской Америки в рамках РАНО. В процессе реализации данного вида препаратов всплыли те недостатки, которые не позволяют активно использовать систему ДЦ для многих ЛП [3, с. 9].

Напряжение на рынке препаратов для лечения ВИЧ/СПИДа было вызвано тем, что цены, устанавливаемые для стран со средним уровнем доходов, постоянно вызывают споры, поскольку правительства постоянно пытаются их снизить, аргументируя тем, что данный вид препаратов закупается для беднейших слоев населения. Аналогичная картина частично наблюдается и на рынках вакцин. Компании сопротивляются давлению, так как сложно оценить, кем закупаются ЛП – богатыми или бедными. Население различных слоев в одной и той же стране могут получать лечение с использованием разных схем.

Даже учитывая позитивные социальные и экономические эффекты, ДЦ в рамках системной стратегии может использоваться только для вакцин, антиретровирусных препаратов и контрацептивов. На рынках большинства других препаратов данная стратегия особого эффекта не дает из-за появления других негативных факторов. К примеру, ДЦ создает предпосылки для спекуляций и параллельной торговли, имеет ряд существенных недостатков для ведения бизнеса, таких как размывание прибыли и ослабление позиций компании при ведении переговоров по государственным закупкам. Сложность установления уровня доходов населения и уровня развития стран также вносит свою лепту в развитие проблематики. Даже в развитых странах есть население, для которого доступность лекарств вызывает сомнения. Тогда может возникнуть проблема, заключающаяся в том, что лекарство будет доступно по заниженной цене для богатого слоя, но в экономически неразвитой стране, а, в свою очередь, ДЦ в развитых странах сделает лекарство недоступным для беднейших слоев населения.

Однако, производителям приходится всё чаще прибегать к ДЦ в международной торговле, так как мировая общественность требует обеспечения доступности к медикаментозному лечению в глобальном масштабе. В этом плане установление специальных цен для экономически неразвитых стран позволяет компании сигнализировать о том, что они осознают свою социальную ответственность перед обществом, а не слепо гонятся за прибылью. [3, с. 8]

Таким образом, в фармацевтической отрасли существует проблема справедливого ценообразования и доступности лекарственного обеспечения для широкого слоя населения. ДЦ позволило решить проблему для трех видов препаратов: вакцин, антиретровирусных препаратов и контрацептивов. Такие недостатки, как возможность спекуляций и параллельной торговли, сложность установления уровня доходов населения, споры при государственных закупках и т. д., не позволяют внедрить данный метод повсеместно, однако среди вакцин, антиретровирусных препаратов и контрацептивов помогает решить насущные социальные проблемы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Трубин, В. Социальный бюллетень / В. Трубин, Н. Николаева, М. Палеева, С. Гавдифаттова, март 2016 [Электронный ресурс] / Режим доступа: http://ac.gov.ru/files/publication/a/8485.pdf (Дата обращения: 18.02.2018).

2. Херпер, М. Время инноваций. Как обуздать цены на лекарства / М. Херпер, 19.01.2018 [Электронный ресурс] / Режим доступа: http://www.forbes.ru/biznes/355471-vremya-innovaciy-kak-obuzdat-ceny-na-lekarstva (Дата обращения: 20.02.2018).

3. Трофимова, Е.О. Дифференцированное ценообразование на фармацевтическом рынке в разрезе различных стран / Е.О. Трофимова // Ремедиум. – 2013. – № 2 – С. 8-10.

**SUMMARY**

***ETHICAL ASPECTS OF PRICE FORMATION IN PHARMACEUTICAL INDUSTRY***

**Farygina E.A., 1st year master student**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Prof. Popov St., Saint Petersburg, 197736, Russian Federation**

Key issue of price formation is defined. The one way to solve the problem is presented in the article. Its advantages and disadvantages, sphere of applications are shown.

***Key words:*** price formation, problem, differentiated pricing.

**REFERENCES**

1. Trubin, V. Social newsletter / Trubin V., Nikolaeva N., Paleeva M., Gavdifattova S., march 2016 [electronic resource] URL: http://ac.gov.ru/files/publication/a/8485.pdf (date of appeal: 18.02.2018).

2. Herper, M. Time for innovations. How to curb the prices of drugs / M. Herper, 19.01.2018 [electronic resource] URL: http://www.forbes.ru/biznes/355471-vremya-innovaciy-kak-obuzdat-ceny-na-lekarstva (date of appeal: 20.02.2018).

3. Trofimova, E.O. Differentiated pricing in pharmaceutical industry in the context of different countries / E.O. Trofimova // Remedium. – 2013. – № 2. P. 8-10.

# СЕКЦИЯ 7. «ФАРМ_КЛАСС!» (ДОВУЗОВСКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ПОДГОТОВКА)

## РЕАКЦИИ ФАРМИЛИРОВАНИЯ КАК СПОСОБ УЛУЧШЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ 6-ГИДРОКСИПИРИМИДИН-4*(3H)*-ОНОВ

**Багаева И., Морозов М., Александренков Э., ученики 11 «А» класса**
**ГБОУ СОШ №197 с углубленным изучением предметов естественно научного цикла (физика, химия, биология)**
191123, г. Санкт-Петербург, ул. Фурштатская, д.29 а
Руководители: **Потапова А.Э.**, ассист., **Алексеева Л.Н.,** ассист.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail**: anastasia.potapova@pharminnotech.com*

Получен ряд 2-замещенных 6-гидрокси-4-оксопиримидин-5-альдегидов, для них проведена реакция с бензгидрозидом с целью получения новых биологически активных соединений.

***Ключевые слова:** 4,6-дигидроксипиримидин, реакция фармилирования, реакции с N-нуклеофилами, противотуберкулезная активность.*

Полигидроксипиримидины являются перспективной структурой для создания на их основе новых активных лекарственных субстанций. Только за последние 2-3 десятилетия был разработан целый ряд новых лекарственных средств – производных гидроксипиримидинов, обладающих противоопухолевым, противовирусным, иммуностимулирующим действием и проявляющих бактериостатический и гипотензивный эффекты. Объектом нашего исследования явились 4,6-дигидроксипиримидины, для которых проводилась химическая модификация структуры с целью улучшения их биологической активности [1].

Фармильные производные 6-гидроксипиримидин-4(*3H*)-онов получали реакцией Вильсмайера-Хаака. Путем взаимодействия пиридина I (a,b) с диметилформамидом II в присутствии хлорокиси фосфора III [1]. В качестве растворителя использовался абсолютный бензол. Реакцию проводили при температуре 80 ˚С и постоянном перемешивании в течение 20-25 минут. Реакционные массы продуктов IVa и b в ходе реакции меняли цвет с молочно-белого на ярко оранжевый и темно желтый соответственно (схема 1).

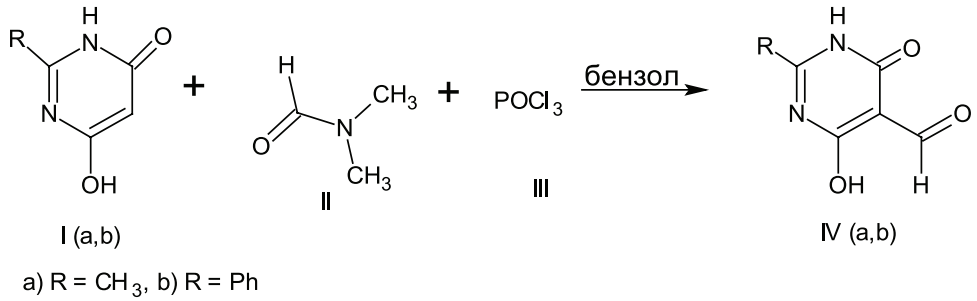



**Схема 1.** Реакция фармилирования для 2-замещенных 6-гидроксипиримидин-4(3H)-онов

Очистку продуктов реакции проводили методом перекристаллизации из бензола. Подлинность полученных соединений доказывали методом тонкослойной хромотографии (ТСХ).

Для полученных 2-замещенных 6-гидрокси-4-оксопиримидин-5-карбальдегидов проводили реакции с N-нуклеофилом, а именно бензгидрозидом. Реакции проводились путем взаимодействия 4-гидрокси-2-метил-1,2-дигидропиримидин-5-карбальдегида IV (a) и 4-гидрокси-2-фенил-1,2-дигидропиримидин-5-карбальдегида с бензгидразидом IV (b) в среде абсолютного метанола [2]. Реакция протекала при температуре 60-65˚С в течение 45 минут. Наблюдалось окрашивание раствора с темно-коричневого до кофейного в соединении (VI a), и осветление раствора с ярко-оранжевого до желтого в соединении (VI b) (схема 2).

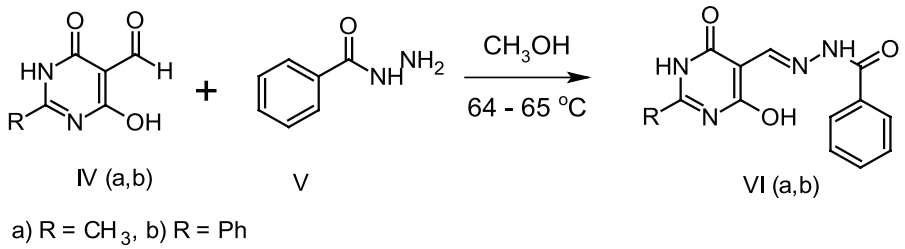


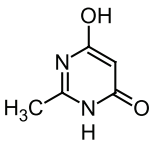
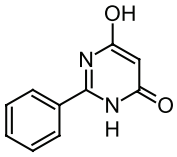
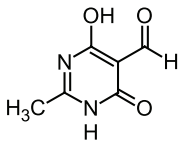
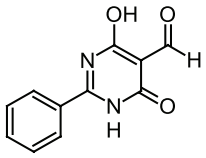
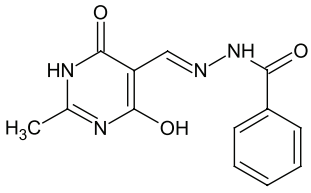
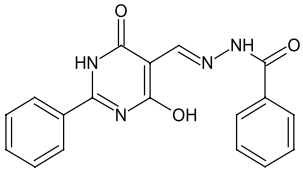

**Схема 2.** Реакция 2-замещенных 6-гидрокси-4-оксопиримидин-5-карбальдегида с бензгидрозидом

Очистку продуктов реакции проводили методом перекристаллизации из бензола. Подлинность полученных соединений доказывали методом тонкослойной хроматографии (ТСХ).

Для полученных соединений был проведен сравнительный скрининг биологической активности с использованием программы PASS. Данные скрининга биологической активности представлены в таблице 1.

**Таблица 1**

**ВЕРОЯТНОСТЬ ПРОЯВЛЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ, СОГЛАСНО СКРИНИНГУ ПРОГРАММЫ PASS**

| Соединение | Вероятность/ активность | | | |
|---|---|---|---|---|
| | антимик-робная | противови-русная | противово-спалительная | противоту-беркулезная |
|  | - | 0,384 | - | 0,289 |
|  | - | 0,326 | - | - |
|  | - | 0,390 | 0,770 | 0,420 |
|  | - | 0,390 | 0,550 | 0,360 |
|  | 0,335 | 0,576 | - | 0,438 |
|  | 0,538 | 0,693 | - | 0,582 |

Как видно из таблицы 1, с усложнением структуры заместителя (введениев формильной гуппы и введением второго ароматического кольца) значительно повышается вероятность проявления изучаемых видов биологической активности.

**Выводы**

В ходе работы были изучены реакции формилирования и нуклеофильного присоединения с N-нуклеофилом, в результате которых были получены по сравнению с исходными дигидроксипиримидинами. Так же показано, что реакция формилирования может быть использована как подход для химической модификации молекулы с целью улучшения биологической активности.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Синтез и биологическая активность 2,5-замещенных 6-гидроксипиримидин-4(3H)-онов. Потапова А.Э., Куваева Е.В., Яковлев И.П., Федорова Е.В., Щеголев А.Е. Бутлеровские сообщения. 2015 г. Т.44.№11.С.65-68.

2. Реакции 2-замещенных 6-гидрокси-4-оксо-1,6-дигидропиримидин- 5-карбальдегидов с некоторыми N-нуклеофилами Потапова А.Э., Куваева Е.В., Сопова М.В., Ксенофонтова Г.В., Яковлев И.П. Бутлеровские сообщения. 2016 г. Т.48.№10.С.87-92.

**SUMMARY**

***PHARMYLATION REACTIONS AS A METHOD FOR IMPROVING BIOLOGICAL ACTIVITY OF 2-SUBSTITUTED DERIVATIVES OF 6-HYDROXYPYRIMYDINE-4(3H)-ONE***

**Bagaeva I., Morozov M., Alexandrenkov E., pupils of 11 "A" class**
**GBOU School №197 with profound study of natural science cycle (physics, chemistry, biology)**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

A number of 2-substituted 6-hydroxy-4-oxopyrimidine-5-aldehydes was obtained, and a reaction with benzhydroside was carried out for them to obtain new biologically active compounds.

***Key words:*** 4,6-dihydroxypyrimidine, reaction of farmylation, reaction with N-nucleophiles, antituberculous activity.

**REFERENCES**

1. Synthesis and Biological Activity of 2,5-substituted derivatives of 6-hydroxypyrimidine-4(*3H*)-one. Potapova A.E., Kuvaeva E.V., Yakovlev I.P., Fedorova E.V., Schegolev A.E.: Butlerov messages. 2015 T.44. No11. P. 65-68.

2. Reactions of 2-substituted derivatives of 6-hydroxy-4-oxo-1,6-dihydropyrimidine-5-carbaldehydes with some N-nucleophiles. Potapova A.E., Kuvaeva E.V., Sopova M.V., Ksenofontova G.V., Yakovlev I.P. Butlerov messages. 2016. T.48. No10.S.87-92.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПРЕПАРАТОВ НПВС НА ПРИМЕРЕ ЦЕЛЕКОКСИБА

**Белова В., Малушкина К., ученики 11"А" класса ГБОУ СОШ №197**
**с углубленным изучением предметов естественно научного цикла (физика, химия, биология)**
191123, г. Санкт-Петербург, ул. Фурштатская, д. 29 а
Руководитель: **Ивкин Д.Ю.,** канд. биол. наук, начальник центра экспериментальной фармакологии
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail:*** dmitry.ivkin@pharminnotech.com

Проведено исследование токсикологического профиля целекоксиба , как представителя селективных ингибиторов циклооксигеназы второго типа при однократном и многократном пероральном введении в широком диапазоне доз лабораторным крысам обоего пола.

***Ключевые слова:*** *НПВС, целекоксиб, острая и подострая токсичность.*

## Введение

Исследование проводилось с целью определения токсических эффектов испытуемого препарата Целекоксиб при однократном и многократном ежедневном (1 раз в день в течение 14 дней) внутрижелудочном введении в трёх и двух экспериментальных дозах соответственно самцам и самкам лабораторных аутбредных крыс. Химическое название целекоксиба ((4-[5-(4-метилфенил)-3-(трифторметил)-пиразол-1-ил] бензолсульфонамид). Препарат Целекоксиб относится к группе нестероидных противовоспалительных средств и является ингибитором ЦОГ-2 и практически не блокирует ЦОГ-1. Обладает противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием. Механизм действия целекоксиба связан с проявлением преференциального ингибирования ЦОГ2 по сравнению с ЦОГ1 – боковая полярная сульфонамидная группа проникает к активному центру ЦОГ2, локализующемуся внутри специфической гидрофильной боковой «полости», и неконкурентно зависимым от времени образом ингибирует его активность. Напротив, другая часть молекулы располагается в гидрофобном центральном канале ЦОГ-1, но очень слабо взаимодействует с его активным участком, не вызывая значимого подавления активности этого изофермента [1].

Целекоксиб выводится в виде неактивных метаболитов, преимущественно через ЖКТ, незначительное количество (менее 1%) неизмененного целекоксиба обнаруживается в моче. При оценке токсичности препарата было выдвинуто предположение, что большие дозы целекоксиба могут вызывать изменения в гистопатологии печени и почки, функции печени, и в некоторых биохимических параметрах [2].

**Целью** настоящей работы явилось исследование токсикологических характеристик препаратов НПВС на примере целекоксиба. В соответствии с целью были сформулированы следующие задачи:

1. Провести анализ литературных источников;
2. Изучить токсикологический профиль целекоксиба при однократном применении;
3. Изучить токсикологический профиль целекоксиба при многократном применении.

## Экспериментальная часть

На белых аутбредных лабораторных крысах самцах и самках была изучена острая токсичность лекарственного препарата Целебрекс® в дозах 33,7 мг/кг, 168,5 мг/кг и 337,0 мг/кг при однократном внутрижелудочном введении. Контрольным животным вводили воду очищенную в таком же объеме, как и растворы испытуемого препарата.

На всех испытанных дозах клинические симптомы отравления животных отсутствовали. Введение суспензий испытуемого препарата все животные перенесли хорошо: процедура введения не сопровождалась какими-либо признаками недовольства, болезненности. Общее состояние животных опытных и контрольных групп не различалось.

Визуально отличий в величинах показателей потребления корма и воды между группами подопытных животных установлено не было.

Однократное внутрижелудочное введение препарата целекоксиба в исследуемом диапазоне доз в сравнении с контролем не оказывало статистически значимого влияния на динамику массы тела аутбредных крыс обоего пола.

Изменений, свидетельствующих о гематотоксическом действии исследуемого препарата, выявлено не было, значения всех тестируемых показателей находились в пределах физиологической нормы для используемого вида животных.

Значимых межгрупповых отличий, свидетельствующих о негативном влиянии исследуемого препарата на показатели биохимии сыворотки крови подопытных животных, выявлено не было.

Вскрытие животных на 15 день после введения препаратов не показало наличия каких-либо остаточных явлений, связанных с интоксикацией. Данные макроскопического исследования изучаемых органов

свидетельствуют о безопасности анализируемого препарата – различий между опытными группами, получавшими суспензию испытуемого препарата и контрольной группами животных установлено не было. Испытуемый препарат не обладает раздражающим действием на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта и слизистую брюшной полости. Все показатели абсолютной и относительной массы органов крыс самцов и самок находились в пределах физиологической нормы.

Половых различий в течение наблюдения в опытных и контрольных группах не отмечалось. Статистически значимых различий исследуемых показателей не выявлено (критерий Стьюдента, $p < 0,05$).

Результаты исследования свидетельствуют о том, что препарат целекоксиба мало.

На белых аутбредных лабораторных крысах самцах и самках была изучена подострая токсичность лекарственного препарата Целебрекс® в дозах 33,7 мг/кг и 168,5 мг/кг при ежедневном (1 раз в день в течение 14 дней) внутрижелудочном введении. Контрольным животным вводили воду очищенную в таком же объеме, как и растворы испытуемого препарата.

На всех испытанных дозах клинические симптомы отравления животных отсутствовали. Введение суспензий испытуемого препарата все животные перенесли хорошо: процедура введения не сопровождалась какими-либо признаками недовольства, болезненности. Общее состояние животных опытных и контрольных групп не различалось.

Визуально отличий в величинах показателей потребления корма и воды между группами подопытных животных установлено не было.

Многократное внутрижелудочное введение препарата целекоксиба в исследуемом диапазоне доз в сравнении с и контролем не оказывало статистически значимого влияния на динамику массы тела аутбредных крыс обоего пола.

Изменений, свидетельствующих о гематотоксическом действии исследуемой препарата, выявлено не было, значения всех тестируемых показателей находились в пределах физиологической нормы для используемого вида животных.

Значимых межгрупповых отличий, свидетельствующих о негативном влиянии исследуемого препарата на показатели биохимии сыворотки крови подопытных животных, выявлено не было.

Вскрытие животных на 15 день после введения препаратов не показало наличия каких-либо остаточных явлений, связанных с интоксикацией. Данные макроскопического исследования изучаемых органов свидетельствуют о безопасности анализируемого препарата – различий между опытными группами, получавшими суспензию испытуемого препарата и контрольной группами животных установлено не было. Испытуемый препарат не обладает раздражающим действием на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта и слизистую брюшной полости. Все показатели абсолютной и относительной массы органов крыс самцов и самок находились в пределах физиологической нормы.

Половых различий в течение наблюдения в опытных, контрольных группах и группах сравнения не отмечалось. Статистически значимых различий исследуемых показателей не выявлено (критерий Стьюдента, $P < 0,05$).

**Выводы**

Проведен анализ литературных источников, касающихся токсикологии целекоксиба. Результаты исследования свидетельствуют о том, что препарат целекоксиба малотоксичен при многократном внутрижелудочном введении экспериментальным животным в исследованных дозах.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Gierse J. K., Gierse, J. K., Hauser, S. D., Creely, D. P., Koboldt, C. et al. Expression and selective inhibition of the constitutive and inducible forms of human cyclooxygenase //Biochemical Journal. – 1995. – V. 305. – №. 2. – P. 479-484.

2. Koçkaya E. A. Selmanoğlu, G., Kısmet, K., and Akay, M. T. Pathological and biochemical effects of therapeutic and supratherapeutic doses of celecoxib in Wistar albino male rats //Drug and chemical toxicology. – 2010. – Т. 33. – №. 4. – С. 410-414.

**SUMMARY**

***STUDY OF TOXICOLOGICAL CHARACTERISTICS OF NSAID DRUGS ON THE EXAMPLE OF CELEKOXIB***

**Belova V., Malushkina X., pupils of 11 "A" class**
**GBOU School №197 with profound study of natural science cycle (physics, chemistry, biology)**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

A toxicological profile of celecoxib as a representative of selective cyclooxygenase inhibitors of the second type was tested in a single and repeated oral administration over a wide range of doses to laboratory rats of both sexes.

***Key words:*** NSAIDs, celecoxib, acute and subacute toxicity.

**REFERENCES**

1. Gierse J. K., Gierse, J. K., Hauser, S. D., Creely, D. P., Koboldt, C. et al. Expression and selective inhibition of the constitutive and inducible forms of human cyclooxygenase //Biochemical Journal. – 1995. – V. 305. – №. 2. – P. 479-484.

2. Koçkaya E. A. Selmanoğlu, G., Kısmet, K., and Akay, M. T. Pathological and biochemical effects of therapeutic and supratherapeutic doses of celecoxib in Wistar albino male rats //Drug and chemical toxicology. – 2010. – T. 33. – №. 4. – P. 410-414.

## ПОДБОР КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПАСТИЛКИ

**Бортко Н.С., Соколова М.В., Румянцев А.А., Федорова И.В.,**
**ученики ГБОУ СОШ №197 с углубленным изучением предметов естественно научного цикла (физика, химия, биология)**
191123, г. Санкт-Петербург, ул. Фурштадтская, д. 29 а
Руководители: **Иващенко Е.Е**., студ. 5 курса,
**Криштанова Н.А**., канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail:*** nborotko@bk.ru

В настоящее время на фармацевтическом рынке все чаще стали появляться биологически активные добавки в виде мармеладных конфет. Такая форма является привлекательной, особенно для детей. Витамины в виде мармеладок, рыбок, мишек можно отнести к пастилкам, а именно к жевательным. В отечественной фармакопее отсутствует фармакопейная статья на пастилки, что ограничивает возможность расширять ассортимент лекарственных средств в виде пастилок. В задачи нашего исследования входит подбор оптимального состава с целью получения пастилок с необходимым внешним видом.

***Ключевые слова:*** *жевательные пастилки, агар-агар, желатин, камедь.*

Пастилки – это твердая лекарственная форма (ЛФ), получаемая путем формования пластичной смеси лекарственных веществ с основой, содержащей вспомогательные гелеобразующие вещества. Европейская фармакопея дает следующее определение: пастилки – твердые дозированные лекарственные формы, предназначенные обычно для рассасывания или разжевывания в ротовой полости. Преимуществами данной ЛФ являются: удобство в применении как у взрослых, так и у детей, хорошая биодоступность, возможность создания широкой палитры вкусов, простота технологии.

В России нет официально зарегистрированных лекарственных средств в форме жевательной пастилки. Все, что представлено в аптеках, зарегистрировано как БАДы и подвергается усеченному контролю качества. Введение фармакопейной статьи на пастилки в отечественную фармакопею позволит регистрировать лекарственные средства в виде этой лекарственной формы и иметь высокий уровень контроля их качества.

Перед нами была поставлена цель по разработке состава пастилок и определению некоторых параметров их качества.

На первом этапе исследования необходимо было решить следующие задачи: определить состав жевательной основы; изготовить образцы лекарственного средства, опираясь на зарубежные методики; предусмотреть замену некоторых действующих веществ на более безопасные (например, желатин на камедь).

**Экспериментальная часть**

Большинство рецептур жевательных изделий основано на аравийской камеди или смеси с желатином, действующих как желирующие вещества. В связи с этим для первоначальных экспериментов в роли желирующего вещества были использованы гуаровая камедь и желатин.

Отталкиваясь от рецептуры кондитерских жевательных изделий, для первого эксперимента мы использовали гуаровую камедь, сахар, глюкозу, воду очищенную (соотношение компонентов см. в табл. №1). Стакан с водой очищенной поместили на водяную баню. Небольшими порциями при тщательном перемешивании добавляли гуаровую камедь (состав 4). Мы учитывали то, что при быстром добавлении камеди происходит комкообразование, которое приводит к некачественному конечному продукту. Далее мы добавляли сахар и глюкозу. Получившиеся образцы были недостаточно устойчивыми. Опираясь на результаты первого опыта, мы сделали вывод, что необходимо уменьшить количество воды очищенной. Также был предложен вариант комбинации камеди с желатином и введение глицерина (составы 1, 2, 3). Все образцы так же не застыли при комнатной температуре, не были устойчивы. При изготовлении пастилок по составу 5: только с камедью, получалась не застывшая масса с не растворяющимися кусочками камеди.

**Таблица 1**

**КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ ЖЕВАТЕЛЬНЫХ ПАСТИЛОК С КАМЕДЬЮ И/ИЛИ ЖЕЛАТИНОМ**

| Состав | 1. | 2. | 3. | 4. | 5. |
|---|---|---|---|---|---|
| Гуаровая камедь | 2 г | | | | |
| Желатин | 0,29 г | | | | |
| Глюкоза | 2,67 г | | | | |
| Сахар | 2,67 г | | | | |
| Глицерин | | 2 мл | | | |
| Вода | 200 мл | | | | 100 мл |
| **Результат** | Не застывшая вязкая клейкая жидкость | | | | Не застывшая масса с нерастворяющимися кусочками камеди |

Другую серию опытов мы провели с желирующим веществом – агар-агаром (составы см. в табл. 2). Раствор агар-агара 5 минут нагревали на водяной бане до полного растворения вещества. Через 10-20 минут после разливки в формы и остывания при комнатной температуре образец приобрёл необходимый вид. Так же, в один из образцов успешно были добавлены краситель и ароматизатор.

**Таблица 2**

**КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ ЖЕВАТЕЛЬНЫХ ПАСТИЛОК С АГАР-АГАРОМ И/ИЛИ ЖЕЛАТИНОМ**

| Состав | 6. | 7. | 8. | 9. | 10. |
|---|---|---|---|---|---|
| Агар-агар | 2 г | 3,3 г | | | 3,3 г |
| Желатин | | | | 10 г | 6 г |
| Сахар | | 5 г | 15 г | | |
| Лимонная кислота | | | | | 2,5 г |

| Состав | 6. | 7. | 8. | 9. | 10. |
|---|---|---|---|---|---|
| Краситель и ароматизатор | | | по 3-5 капель | | |
| Вода | 200 мл | | | | 470 мл |
| Результат | Не застывшая, но загустевшая масса | Пастилки плотной текстуры, без цвета и запаха | Пастилки плотной текстуры, желтого цвета, с запахом дыни | Пастилки рыхлой текстуры, желтого цвета, с запахом дыни | Пастилки, плохо отстающие от стенок |

Вместе с этим нами была предпринята попытка использования в роли желирующего вещества только желатин (состав 9). Полученный образец оказался очень рыхлым по текстуре. В связи с этим мы пришли к выводу, что следует сделать попытку скомбинировать два вещества: желатин и агар-агар. Для этого мы использовали следующую технологию приготовления пастилки: параллельно с приготовлением раствора, содержащим агар-агар, в воду очищенную добавляли сахар. Данный раствор доводили до кипения, после чего добавляли желатин до полного растворения (количество компонентов отражено в табл. 2). Полученный раствор вливали в раствор, содержащий агар-агар. После этого добавляли лимонную кислоту. В заключение, были добавлены краситель и ароматизатор. Полученный образец получился нужным по текстуре, но плохо отлипал от стенок формы (состав 10). Последующее эксперименты будут направлены на поиск оптимального соотношения агар-агара и желатина, а так же введение в форму консервантов и биологически активного вещества.

## Вывод

В ходе проведенных испытаний было установлено, что из всех вариантов желирующих основ (камедь, агар-агар, желатин), оптимальным для изготовления пастилок является использование смеси агар-агара и желатина. Пастилки получаются необходимой консистенции и не теряют свой формы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная Фармакопея Российской Федерации XIII издания, 2016 г.
2. Европейская Фармакопея 7.0, 2010 г.

## SUMMARY

***THE SELECTION OF THE COMPONENT COMPOSITION OF THE DOSAGE FORM LOZENGES***

**Bortko N. S., Sokolova M. V., Rumyantsev A. A., Fedorov I. V. the pupils**
**GBOU School №197 with profound study of natural science cycle (physics, chemistry, biology)**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

Currently, the pharmaceutical market is increasingly began to appear biologically active additives in the form of marmalade sweets. This form is attractive, especially for children. Vitamins in the form of marmalades, fish, bears can be attributed to the chewing lozenges. In the Russian Pharmacopoeia there is no article about lozenges, which limits the ability to expand the range of medicines in the form of lozenges. The tasks of our study include the selection of the optimal composition in order to obtain lozenges with the necessary appearance.

***Key words:*** chewing lozenges, agar-agar, gelatin, gum.

## REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIII edition, 2016.
2. European Pharmacopoeia 7.0, 2010.

# ПОДБОР КОНЦЕНТРАЦИИ ГЕЛЕОБРАЗОВАТЕЛЯ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ГЕЛЬ-СКРАБА ДЛЯ ТЕЛА В УСЛОВИЯХ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОГО ПРОИЗВОДСТВА

**Волчихина К.А., Макарова Э.М., Одинцова Д.А., Прокудина Л.О., Фомина Д.В., ученики 10 кл.[1]; Макарычева А.В., студ. 3 курса[2],**
Руководители: **Парфенов А.А.,** канд. фарм. наук, доц.[2]; **Чикина И.В.**, ст. преподаватель[2]
[1]МОУ Лицей №86, г. Ярославль
[2]Ярославский государственный медицинский университет,
150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5, Российская Федерация

***E-mail***: kvolchihina@gmail.com

Проведен анализ современного состояния индустрии парфюмерно-косметических средств. Подобрана оптимальная концентрация гелеобразователя (карбопола), разработан состав и технология изготовления гель-скраба для тела в условиях производственных аптек.

***Ключевые слова*:** *парфюмерно-косметические средства, экстемпоральное производство, гель-скрабы, гелеобразователи.*

В настоящее время индустрия красоты активно развивается во всем мире. Одним из направлений, имеющих достаточно высокие темпы роста, является производство парфюмерно-косметических средств.

По оценкам экспертов объем продаж косметики во всем мире интенсивно увеличивается [1]. В России также отмечается положительная динамика роста рынка парфюмерно-косметических средств.

Среди мировых производителей косметики лидирующие позиции занимают компании L'Oreal, Unilever, Procter & Gamble, Estée Lauder, Colgate-Palmolive, Johnson & Johnson и др [4].

В условиях высокой конкуренции производители косметических средств вынуждены постоянно разрабатывать новую уникальную рецептуру своих продуктов, используя современные активные и вспомогательные субстанции, совершенствовать технологический процесс, улучшать дизайн упаковки, проводить активные маркетинговые исследования.

Масштабность и особенности промышленного производства косметических продуктов требуют введения в состав дополнительных компонентов. С целью улучшения технологических и потребительских характеристик продукта, продления срока годности широко применяются стабилизаторы, антиоксиданты, консерванты, загустители, отдушки и др. [2,3].

Вместе с тем, сложный многокомпонентный состав парфюмерно-косметических средств может стать причиной проявления нежелательных побочных эффектов, таких как раздражения, покраснения, жжения, отеков.

На наш взгляд, перспективным направлением развития парфюмерно-косметической отрасли является персонализация косметических продуктов. Индивидуальный подход при разработке косметического средства предполагает учитывать не только определенные дерматологические или косметические проблемы, но и требования со стороны образа жизни и культуры потенциального потребителя. Косметические средства промышленного производства в большей степени ориентированы на среднестатистического покупателя и не могут обеспечить персональный подход в полной мере.

Возможность реализации индивидуального подхода в результате экстемпорального изготовления косметических средств в условиях рецептурно-производственных аптек представляется нам весьма актуальным.

## Экспериментальная часть

Целью исследовательской работы являлся подбор концентрации гелеобразователя для изготовления гель-скраба для тела в условиях производственной аптеки.

В результате скрининга наиболее популярных парфюмерно-косметических средств – гелей-скрабов промышленного производства от известных брендов индустрии – нами были предложен следующий состав геля: гелеобразователь (карбопол), пенообразователь (лаурет сульфат натрия), скрабирующий агент (порошок скорлупы миндального ореха), смягчающий компонент (масло виноградной косточки), отдушка (эфирное масло герани).

Так как консистенция геля влияет на технологические и потребительские свойства продукта, нами была предпринята работа по изучению оптимальной концентрации гелеобразователя. С этой целью были изготовлены три образца геля-скраба с разным содержанием карбопола (таблица).

**Таблица**

**СОСТАВЫ ИССЛЕДУЕМЫХ ОБРАЗЦОВ ГЕЛЕЙ-СКРАБОВ ИЗ РАСЧЕТА НА 100 г ГОТОВОГО ПРОДУКТА**

| Компонент | Состав №1 | Состав №2 | Состав №3 |
|---|---|---|---|
| Карбопол, г | 1,0 | 0,8 | 0,5 |
| Вода очищенная, мл | 92 | 92 | 92 |
| 10% раствор NaOH, кап. | 8 | 8 | 8 |
| Лаурет сульфат натрия, г | 2,0 | 2,0 | 2,0 |
| Порошок скорлупы миндального ореха, г | 2,0 | 2,0 | 2,0 |
| Масло виноградной косточки, г | 4,0 | 4,0 | 4,0 |
| Эфирное масло герани, кап. | 3 | 3 | 3 |

Образцы готовили по следующей методике: навеску карбопола диспергировали в ступке с 92 мл воды очищенной, оставляли для набухания карбапола на 10-15 минут. Далее к содержимому ступки добавляли 8 капель 10% раствора натрия гидроксида и перемешивали до образования геля. В полученную основу при тщательном перемешивании вводили лаурет сульфат натрия, порошок скорлупы миндального ореха, масло виноградной косточки. В последнюю очередь добавляли отдушку. Полученные образцы гель-скраба упаковывали в широкогорлую баночку.

Так как гель-скраб представляет собой комбинированную гетерогенную систему с элементами суспензии, исследуемые образцы оценивали по показателю «седиментационная устойчивость». Для этого гель выдерживали на протяжении 10 суток в стандартных условиях. Из приготовленных образцов только образец № 3 подвергся расслоению (выпадению осадка) за отведенный срок эксперимента.

Потребительские свойства изготовленных гелей-скрабов тестировались на добровольцах и оценивались методом анкетирования по следующим показателям: консистенция, запах, цвет, комфортность во время использования, смываемость, комфортность после применения, наступление аллергической реакции (покраснение), эффективность скрабирования. Выборка респондентов составила 50 человек мужского и женского пола в возрасте от 15 до 45 лет. В результате наибольшее количество баллов набрал образец №2.

В результате проведенных исследований оптимальная концентрация гелеобразователя составляла 0,8 %, что соответствует составу образца №2.

**Выводы**

1. Проведен анализ современного состояния индустрии парфюмерно-косметических средств.
2. Определена оптимальная концентрация гелеобразователя для изготовления геля-скраба в условиях производственных аптек.

Таким образом, расширение экстемпоральной рецептуры парфюмерно-косметических средств, несомненно, позволит улучшить сложную экономическую ситуацию производственных аптек за счет привлечения новой категории покупателей. Вместе с тем предложение возможности индивидуального изготовления парфюмерно-косметических средств в условиях производственных отделов позволит реализовать персонализированный подход, а так же придаст аптеке неповторимость и эксклюзивность.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Вахтеева, Д.А. Особенности российского рынка косметических средств / Д.А. Вахтеева // Молодой ученый. – 2005. – № 21. – С. 367-369.

2. Пучкова, Т.В. Энциклопедия ингредиентов для косметики / Авт.-сост. Т.В. Пучкова, А.А. Родюнин, Е.Д. Богданова; под ред. Т.В. Пучковой. – М.: Школа косметических химиков, 2006. – 336 с.

3. Разработка состава и технологии дерматологического геля сухого экстракта босвелии пильчатой / М.Н. Анурова, Е.О. Бахрушина, Н.Б. Демина, Е.В. Миронова, А.И. Бардаков // Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2016. – № 4. – С. 127-132.

4. Фармацевтический рынок России 2016: отчеты [Электронный ресурс] Режим до-ступа: http://www.dsm.ru/marketing/free-information/analytic-reports

**SUMMARY**

***SELECTION OF* GELLING AGENT *CONCENTRATION FOR THE PREPARATION OF THE BODY GEL-SCRUB IN COMPOUNDING PRESCRIPTION PRACTICE***

**Volchikhina K.A., Makarova Э.M., Odintsova D.A., Prokudina L.O., Fomina D.V., 10th form pupil[1]; Makarycheva A.V., 3rd year student [2]**

**[1]Lyceum №86, Yaroslavl,**

**[2]Yaroslavl state medical university;**

**5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russian Federation**

The analysis of the current state of the perfume and cosmetics industry was carried out. The optimum concentration of gelling agent (carbopol) was selected, the composition and technology of making gel-scrub for the body in the conditions of pharmacies was developed.

***Key words:*** perfumes and cosmetics, extemporal production, gel-scrubs, gelling agent.

**REFERENCES**

1. Vakhteeva, D.A. Features of the Russian market of cosmetic products / D.A. Vakhteeva // Young Scientist. – 2005. – No. 21. – P. 367-369.

2. Puchkova, T.V. Encyclopedia of ingredients for cosmetics / Avt.-sost. T.V. Puchkova, A.A. Rodyunin, E.D. Bogdanova; Ed. T.V. Puchkovoy. – Moscow: School of Cosmetic Chemists, 2006. – 336 p.

3. Development of the composition and technology of the dermatological gel of the dry extract of bosvalia serrate / M.N. Anurova, E.O. Bakhrushin, N.B. Demina, E.V. Mironova, A.I. Bardakov // Vestnik VSU, Serie: Chemistry. Biology. Pharmacy. – 2016. – No. 4. – P. 127-132.

4. Pharmaceutical market in Russia 2016: reports [Electronic resource] Mode of access: http://www.dsm.ru/marketing/free-information/analytic-reports.

## ИЗУЧЕНИЕ АНАТОМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ПАНЦЕРИИ ШЕРСТИСТОЙ

**Галушко А.А., Ладыгина А.А., ученики 10 класса [1]; Красавина А.А., студ. 3 курса[2]**

Руководитель: **Коротаева М.С.,** канд. фарм. наук, доц.

[1]МОУ Лицей №86, г. Ярославль

[2]Ярославский государственный медицинский университет,

150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5, Российская Федерация

***E-mail***: galushko.aleksiy-g2017@yandex.ru

Изучено анатомическое строение листьев панцерии шерстистой. Выявлены особенности анатомического строения, характерные для растений семейства яснотковые.

***Ключевые слова:*** *панцерия шерстистая, анатомическое строение*

В настоящее время одним из основных направлений деятельности фармацевтической науки является поиск новых источников биологически активных веществ с целью дальнейшего расширения производства лекарственных препаратов растительного происхождения для наиболее полного удовлетворения потребности населения. В этом плане большой интерес представляют малоизученные растения, широко применяемые в народной медицине, например, панцерия шерстистая.

Оценивая рынок потребления препаратов растительного происхождения, можно отметить, что большим спросом пользуется группа успокаивающих средств, особенно на основе биологически активных веществ валерианы и пустырника. Как известно, на удовлетворение спроса на лекарственные средства существенное влияние оказывает наличие сырьевой базы. Одним из направлений научных работ в области поиска новых видов лекарственного растительного сырья является изучение близкородственных и морфологически схожих видов, за счет которых может быть расширена сырьевая база лекарственных растений и ассортимент фитопрепаратов.

**Экспериментальная часть**

Панцерия шерстистая (лат. Panzeria lanata) относится к роду Панцерина (лат. Panzerina) семейства Губоцветные (лат. Labiatae), или Яснотковые (лат. Lamiaceae). До недавнего времени представителей рода Панцерина (лат. Panzerina) относили к роду Пустырник (лат. Leonurus). Род Панцерина (лат. Panzerina) включает в себя всего два вида растений, одним из которых является Панцерия шерстистая (лат. Panzeria lanata), а другим – Панцерина сероватая (лат. Panzerina canescens). Некоторые ботаники выделяют еще и подвиды данного рода, однако не все исследователи признают самостоятельную значимость внутривидовых таксонов [1].

Панцерия шерстистая представляет собой многолетнее травянистое растение, достигающее высоты 50-70 см. Корневище панцерии толстое, серо-бурое, деревянистое. От него отходит несколько четырехгранных полых стеблей, густо опушенных белыми волосками. Листья черешковые, супротивные, округлые, покрыты короткими прижатыми волосками – серо-зелеными сверху и серебристо-белыми снизу. Цветет панцерия шерстистая в июле-августе. Цветки у нее сидячие, двугубые, желтовато-белые, собраны в пазухах верхних, довольно мелких листьев, образуют длинное колосовидное соцветие. Венчик крупный, вдвое длиннее чашечки. Чашечка трубчато-колокольчатая. Плоды состоят из четырех орешков, созревают в августе-сентябре [1,2].

Панцерия шерстистая растет в степях, долинах горных рек, на щебеночных и каменистых склонах. Чаще всего она встречается в Алтайском, Даурском и Ангаро-Саянском районах Сибири, в Хакассии, Забайкалье, Туве, на юге Краснодарского края, а также в Северной Монголии.

Трава панцерии шерстистой содержит до 6% флавоноидов, 0,06% алкалоидов, 0,02% эфирного масла, значительное количество дубильных веществ производных пирокатехина, иридоиды (гарпагид, 8-ацетилгарпагид), хлорогеновую, кофейную, аскорбиновую и яблочную кислоты [2].

Панцерия шерстистая входила в Российскую Фармакопею I-III изданий, однако позже была исключена из нее. В Венгрии растение используется официальной медициной и по сегодняшний день. Исследования показали, что растение оказывает небольшое, но стойкое понижение кровяного давления у больных с гипертонической болезнью.

По результатам фармакологического анализа и клинических проверок доказано, что препараты панцерии шерстистой имеют выраженные лечебные свойства. Они могут быть использованы вместо валериановых и пустырниковых препаратов при гипертонии, миокардиостроф ии, сердечно-сосудистых заболеваниях, атеросклерозе, вегетативном неврозе, болезнях сердечной мышцы и легких формах базедовой болезни. Употребление панцерии шерстистой способствует улучшению самочувствия, исчезновению неприятных ощущений у гипертоников, а также ускоренному выведению токсинов из организма, благодаря выраженному мочегонному действию, возникающему вследствие расширения почечных сосудов. Помимо сосудорасширяющего эффекта, обусловленного непосредственным воздействием горького вещества, входящего в состав растения, панцерия шерстистая оказывает также адренолитическое и седативное действие, благотворно влияя на центральную нервную систему [2].

Морфологическое описание изучаемого растения присутствует в литературе, но подробного анатомического анализа до настоящего времени не проводилось.

Объектом нашего исследования стало сырье панцерии шерстистой промышленного производства (компания «Хорст» по ТУ 9185-127-14721358-09). Микропрепараты образцов готовили традиционным способом: листья растения предварительно кипятили в 5% растворе гидроксида натрия, затем просветляли раствором хлоралгидрата. Форму эпидермальных клеток и волосков исследовали на парадермальных препаратах по всей поверхности листовых пластинок.

Для исследования препаратов использовали микроскоп «Биолам Р-11». Микрофотографии получали с помощью микрофотонасадки фирмы Webbers и цифрового фотоаппарата фирмы Cannon.

В ходе исследования были выявлены следующие анатомические признаки листа панцерии шерстистой: железки, построенные по типу губоцветкных (6 радиально расположенных клеток, на ножке, покрытые кутикулой); волоски простые многоклеточные с гладкой поверхностью; головчатые волоски на двуклеточной ножке с одноклеточной шаровидной головкой.

**Выводы**

Впервые проведен анатомический анализ травы панцерии шерстистой. Отмечены характерные признаки панцерии шерстистой (железки, простые и головчатые волоски).

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Вавилов, В.И. Химико-фармакогностическое изучение панцерии серебристой, серебристо-белой и панцерии шерстистой: Автореф. дис. ... канд.фарм.наук / В.И. Вавилов. – Харьков, 1973. – 20 с.

2. Телятьев В.В. Полезные растения Центральной Сибири / В. В. Телятьев. – Иркутск: Вост.-Сиб. кн. изд-во, 1985. – 417с.

**SUMMARY**

***STUDY OF ANATOMICAL STRUCTURE THE PANCERY***

**Galushko A.A. 10th form pupil[1], Ladygina A.A. 10th form pupil[1], Krasavina A.A. 3rd year student[2].**
**[1]Lyceum №86, Yaroslavl**
**[2]Yaroslavl state medical university;**
**5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russian Federation**

The anatomical structure of the leaves of the woolly pancery. The features of the anatomical structure, characteristic for plants of the Lamiaceae family, are revealed.

***Key words:*** pancery, anatomical structure.

**REFERENCES**

1. Vavilov, V.I. Chemical and pharmacological study of the silver, silvery-white and woolly pancery: Author's abstract. dis. ... Candidate of Pharm. Sciences / V.I. Vavilov. – Kharkov, 1973. – 20 p.

2. Telyatiev, V.V. Useful plants of Central Siberia / V.V. Telyatyev. – Irkutsk: East-Sib. book. publishing house, 1985. – 417 p.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ БАЗОВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПОСТИНФАРКТНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**Грипп М.Р., Яшков Д.Д., ученики 11 класса;**
**Краснова М.В., студ. 5 курса**
ГБОУ «Академическая Гимназия № 56» Санкт-Петербурга,
197136, Санкт-Петербург, Чкаловский пр., 35
Руководитель: **Ивкин Д.Ю.,** канд. биол.наук, начальник центра экспериментальной фармакологии
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail:*** marina.krasnova@pharminnotech.com

На белых крысах самцах проведено моделирование постинфарктной хронической сердечной недостаточности и оценка эффективности основных средств терапии. Оценка проводилась по функциональным показателям, проанализированным в ходе ЭХОКГ-исследования, а также по устойчивости животных к физической нагрузке. β-адреноблокатор бисопролол в краткосрочном (3 месяца терапии) эксперименте оказался несколько эффективнее иАПФ фозиноприла.

***Ключевые слова:*** *хроническая сердечная недостаточность, иАПФ, β-адреноблокатор.*

Цель работы: экспериментальное сравнительное исследование эффективности иАПФ и β-адреноблокатора при лечении хронической сердечной недостаточности.

## Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является наиболее частым осложнением многих заболеваний сердца. Важнейшее значение имеет замедление прогрессирование ХСН за счет защиты сердца от ремоделирования. К традиционным средствам лечения ХСН можно отнести ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и β-адреноблокаторы (β-АБ).

## Материалы и методы

Моделирование ХСН проводили методом перевязки левой коронарной артерии (ЛКА) [2] на 30 крысах самцах линии Wistar массой 180-200 г. Животных разделили на 3 групп по 10 особей. Группа №1 включала животных с ХСН, получавших перорально воду очищенную, группа №2–животных, получавших иАПФ фозиноприл (Моноприл, Бристол-Майерс Сквибб) в дозе 10 мг/кг, группа №3 – β-АБ бисопролол (Конкор, Такеда) в дозе 10 мг/кг. Выбор доз препаратов основывали на литературных данных. Терапию начинали через 30 дней после перевязки ЛКА. Дозы препаратов титровали в течение месяца (первая неделя – 1/8 целевой дозы, вторая – 1/4 дозы, третья – 1/2 дозы, четвертая – 3/4 дозы), затем в течение одного месяца животные получали терапию в полной дозе.

Исходно (через 1 месяц после операции) и через 3 месяца наблюдения всем животным выполняли эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) и оценивали физическую выносливость на тредмиле. ЭхоКГ выполняли наркотизированным животным. Наркоз создавали внутрибрюшинным введением хлоралгидрата в дозе 350 мг/кг. Животных размещали на подогреваемом столике в положении на спине. Шерсть над областью сердца предварительно выбривали для максимального контакта с гелем и ультразвуковым сосудистым линейным датчиком.

Физическую выносливость изучали путём однократного помещения животных на тредмил со скоростью движения транспортерной ленты – 0,7 м/сек и уголом наклона – 15°. Критерием полного утомления животного служило отсутствие реакции крысы на удар током 3 мА. [1].

## Результаты

Анализ ЭхоКГ через месяц после моделирования сердечной недостаточности показал, что полученная модель была успешной. Так, у животных всех исследуемых групп были увеличены размеры левого желудочка и снижены фракция укорочения (ФУ) и фракции выброса по Тейхольцу (ФВ(Т) ) (табл. 1).

Через 3 месяца наблюдения у животных группы №1 было отмечено дальнейшее снижение ФУ и ФВ(Т). Описанные изменения характерны для дальнейшего прогрессирования ХСН. Увеличение размеров левого и правого предсердий отмечено и у животных группы №2, получавших фозиноприл, размеры ЛЖ и фракция выброса ЛЖ при этом также существенно не изменились. Напротив, ухудшение функции ЛЖ было отмечено у животных группы №3, получавших бисопролол, оно характеризовалось, снижением ФУ, ФВ(Т) (табл. 1).

Выносливость при работе на тредмиле через 3 месяца ощутимо снизилась у всех исследуемых групп животных. В итоге, максимальное время работы оказалось самым высоким у крыс, получавших бисопролол (197 ± 95 с, $p<0,05$), оно было значимо выше, чем у животных групп №1 (180 ± 53 с, $p<0,05$), №3 (183 ± 61 с, $p<0,05$) (рис. 1).

**Таблица №1**

**ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП ЖИВОТНЫХ**

| Показатель/ Группа | ФУ, % | | ФВ(Т), % | | ЧСС, уд/мин | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | через 1 месяц | через 3 месяца | через 1 месяц | через 3 месяца | через 1 месяц | через 3 месяца |
| Группа№1 (ХСН без лечения) | 21,0±9,9 | 16,3±6,8 | 46,1±16,8 | 37,9±13,1 | 410±25 | 372±95 |

| Показатель/ Группа | ФУ, % | | ФВ(Т), % | | ЧСС, уд/мин | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | через 1 месяц | через 3 месяца | через 1 месяц | через 3 месяца | через 1 месяц | через 3 месяца |
| Группа№2 (ХСН+фозиноприл) | 21,4±9,9 | 24,4±10,9 | 49,7±14,0 | 52,1±18,6 | 407±34 | 394±63 |
| Группа№3 (ХСН+бисопролол) | 22,9±11,3 | 13,52±4,07 | 49,1±18,7 | 32,6±8,6 | 406±59 | 380±55 |

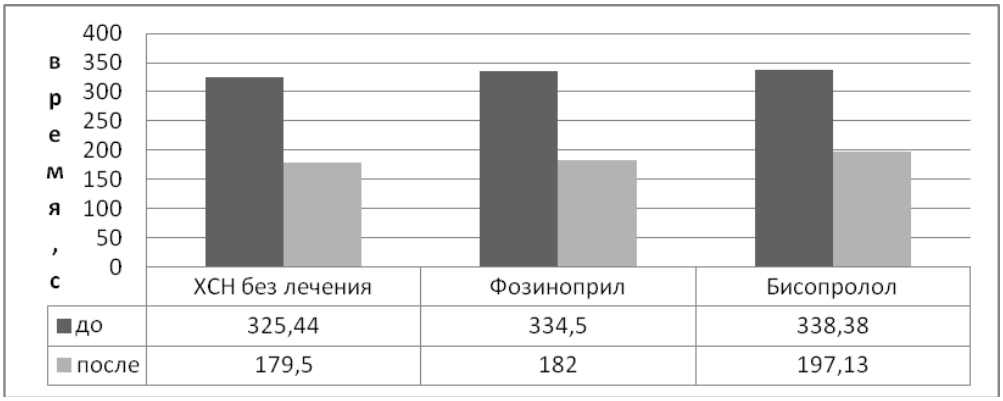



**Рис. 1.** Максимальное время работы на тредмиле у исследуемых групп животных исходно и через 3 месяца наблюдения

## ЛИТЕРАТУРА

1. Куликов А.Н., Оковитый С.В., Ивкин Д.Ю. и др. Эффекты эмпаглифлозина при экспериментальной модели хронической сердечной недостаточности у крыс с нормогликемией. Сердечная недостаточность.2016;6:454-460.

2. Карпов А. А., Ивкин Д. Ю., Драчева А. В., Питухина Н. Н., Успенская Ю. К., Ваулина Д. Д. и др. Моделирование постинфарктной сердечной недостаточности путем окклюзии левой коронарной артерии у крыс: техника и методы морфофункциональной оценки. Биомедицина. 2014;1 (3):32-48.

## SUMMARY

### *COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF BASIC THERAPY WITH POSTINFARCTION CHRONIC HEART FAILURE*

**Gripp M.R., Yashkov D.D., stud. 11th class; Krasnova M.V., 5th year student**
**State Budgetary Educational Institution "Academic Gymnasium No. 56"**
**35, Chkalovsky Ave, St. Petersburg, 197136,**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

On white male rats, postinfarction chronic heart failure was simulated and the efficacy of the main therapy was assessed. The evaluation was carried out according to the functional parameters analyzed during the ECHOCH-study, as well as on the resistance of animals to physical activity. β-adrenoblocker bisoprolol in a short-term (3 months of therapy) experiment was somewhat more effective than ACE inhibitors fosinopril.

***Key words:*** a chronic heart failure, ACE inhibitor, β-blocker.

## REFERENCES

1. Kulikov A.N., Okovity S.V., Ivkin D.Yu., etc. Effects of an empagliflozin at the pilot model of a chronic heart failure at rats with a normoglikemiya. Heart failure.2016; 6:454-460.

2. Karpov A.A., Ivkin D.Yu., etc. Model operation of a postmyocardial infarction heart failure by an occlusion of the left-hand coronary artery at rats: technique and methods.

# ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ ПРИСЫПКИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО И КРОВООСТАНАВЛИВАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

**Гурфинкель А.А., Смирнов Д.С., Саяпина К.С., ученики 10 кл[1].;**
**Ковалкова А.П., студ. 3 курса[2]**
Руководитель: **Трубников А.А.,** канд. фарм. наук, доц.
[1]МОУ Лицей №86, г. Ярославль,
[2]Ярославский государственный медицинский университет,
150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5, Российская Федерация

***E-mail***: kovalkova.97@mail.ru

Проведен анализ Государственного реестра лекарственных средств по лекарственным формам «Порошок для наружного и местного применения» и «Порошок для местного применения». Разработаны составы и технология изготовления присыпок антибактериального и кровоостанавливающего действия.

***Ключевые слова:*** *порошки для наружного применения, присыпка, магния оксид, цинка оксид, тальк, аминокапроновая кислота, стрептоцид.*

Каждый человек в жизни неоднократно получает различного рода травмы и раны. Особенно часто с этой проблемой могут сталкиваться молодые люди практикующие травмоопасные виды спорта – роликовые коньки, скейтборд и т.д. Однако современный фармацевтический рынок для лечения незначительных ран и ссадин предлагает ограниченный перечень лекарственных средств и изделий медицинского применения. Чаще всего это антисептические растворы или гели и пластыри. На наш взгляд, весьма востребованной лекарственной формой могла бы быть антисептическая присыпка.

## Экспериментальная часть

Анализ Государственного реестра лекарственных средств (по состоянию на декабрь 2017 года) [2] показал, что в виде лекарственных форм «порошок для наружного применения», «порошок для местного применения» и «порошок для местного и наружного применения» зарегистрировано всего несколько лекарственных препаратов с антисептическим и кровоостанавливающим или только антисептическим действием. Так, в качестве антисептических средств зарегистрированы: порошок стрептоцида, присыпка «Гальманин» и лекарственный препарат банеоцин (порошок). В качестве наружных кровоостанавливающих средств с антисептическим эффектом зарегистрированы полигемостат (порошок), содержащий аминокапроновую кислоту, хлоргексидин, экстракты дуба, тысячелистника, крапивы, зверобоя, хвоща и натрия альгинат; и желпластан (порошок), содержащий плазму крупного рогатого скота, канамицина сульфат и пищевой желатин. Все имеющиеся лекарственные средства имеют, на наш взгляд, ряд недостатков. Так, порошок стрептоцида и лекарственный препарат банеоцин, присыпка «Гальманин» обладают только антисептическим действием, «Гальманин» и банеоцин содержат в своем составе крахмал, который может служить питательной средой для микроорганизмов в ране, а компонент «Гальманина» – салициловая кислота в порошке обладает достаточно раздражающим действием на рану, вызывая боль. Кроме того, средняя цена на банеоцин (порошок) весьма высока, что делает этот лекарственный препарат малодоступным для населения. Лекарственные препараты с кровоостанавливающим эффектом, также не лишены недостатков – в состав желпластана входит достаточно токсичный антибиотик – канамицина сульфат [1], а полигемостат содержит экстракты растений, которые лучший кровоостанавливающий эффект проявляют при приеме вовнутрь, а не местно. Таким образом, зарегистрированные в Российской Федерации лекарственные препараты в форме порошков для наружного и местного применения имеют ряд недостатков. В связи с этим целью нашего исследования явилась разработка состава и экстемпоральной технологии присыпки антибактериального и кровостанавливающего действия.

Для приготовления присыпки предлагаем использовать: стрептоцид, магния и цинка оксиды, тальк, аминокапроновую кислоту, а также микрокристаллическую целлюлозу. Выбор компонентов присыпки не был случайным. Указанные вещества чаще всего входят в составы лекарственных препаратов аналогичного действия [2]. Кроме того, нами впервые предложено в качестве одного из составляющих разрабаты-

ваемой нами присыпки использовать микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ) Pharmacel 102. Микрокристаллическая целлюлоза инертна, не токсична, обладает хорошими сорбционными свойствами, что на наш взгляд, прекрасно дополнит кровоостанавливающее действие аминокапроновой кислоты. Кроме того, МКЦ способна образовывать с содержимым раны воздухопроницаемую гель-пленку, которая предохранит рану от микробного загрязнения. Из перечня субстанций нами намерено исключен крахмал, так как он может способствовать развитию инфекции в ране.

Присыпку готовили по общим правилам приготовления порошков [3,4]. Сначала в ступке измельчали крупнокристаллические порошки – аминокапроновую кислоту и стрептоцид. Далее прибавляли остальные ингредиенты, тщательно перемащивали и дополнительно измельчали. Всего получали 5 вариантов присыпки с различным сочетанием активных и вспомогательных веществ. Полученные варианты присыпки оставляли открытыми в ступках в течение недели, с целью установления гигроскопичности полученных порошков. Все варианты присыпки оказались негигроскопичными наимельчайшими порошками. В качестве упаковки полученных порошков нами предложен флакон из полиэтилена низкого давления с насадкой из того же материала и навинчивающимся колпачком с пробой первого вскрытия. Предложенный способ упаковки оказался очень удачным – за счет возможной деформации стенок флакона он позволяет распылять порошок по ране достаточно тонким слоем. Данная упаковка удобна и компактна, что позволит использовать предложенные нами варианты присыпок непосредственно после получения человеком раны.

**Выводы**

1. Ассортимент присыпок антибактериального и кровоостанавливающего действия на современном фармацевтическом рынке недостаточен. Все имеющиеся лекарственные препараты имеют недостатки.
2. Разработан состав и экстемпоральная технология и упаковка присыпки антибактериального и кровоостанавливающего действия.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Антибактериальные препараты в клинической практике : руководство / Под ред. С.Н. Козлова, Р.С. Козлова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 232 с.
2. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. – http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx (дата обращения 22 декабря 2017 года).
3. Приказ Минздрава России от 26.10.2015 N 751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность».
4. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм [Электронный ресурс] / Краснюк И.И., Михайлова Г.В., Мурадова Л.И. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970418055.html.

**SUMMARY**

***INVESTIGATION OF APPROACHES TO EXTEMPORAL MAKING OF DUSTING POWDER WITH ANTIBACTERIAL AND HEMOSTATIC ACTIVITY***

**Gurfinkel A.A., Smirnov D.S., Sayapina K.S., 10th form pupil[1]; Kovalkova A.P., 3rd year student[2]**
**[1]Lyceum №86, Yaroslavl,**
**[2]Yaroslavl state medical university;**
**5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russian Federation**

The analysis was carried out by the State register of medicines in the form of «The powder for external and local use» and «The powder for local use». The compositions and technologies of manufacturing of the powders are developed antibacterial and hemostatic action.

***Key words:*** powders for external use, dusting powder, magnesium oxide, zinc oxide, aminocapronic acid, streptocid.

**REFERENCES**

1. Antibacterial drugs in clinical practice: guidance / Ed. S.N. Kozlova, R.S. Kozlov. – M.: GEOTAR-Media, 2010. – 232 p.

2. State Register of Medicines of the Russian Federation. – http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx (the circulation date is December 22, 2017).

3. Order of the Ministry of Health of Russia of 26.10.2015 N 751n "On approval of the rules for manufacturing and dispensing medicinal products for medical use by pharmacy organizations, individual entrepreneurs licensed for pharmaceutical activities".

4. Pharmaceutical technology. Technology of medicinal forms [Electronic resource] / Krasnyuk II, Mikhailova GV, Muradova LI – M.: GEOTARю-Media, 2011. – http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970418055.html.

## САХАР И САХАРОЗАМЕНИТЕЛИ: ПОЛЬЗА И ВРЕД

**Денисенко М.С., ученик 11 класса**
Руководитель: **Новикова И.А.**, учитель химии
ГБОУ Лицей № 64
197082, Санкт-Петербург, Пр. Богатырский, 61, корп. 2, Российская Федерация

***E-mail***: urrbetrayal@mail.ru

Дано теоретическое описание сахарозы, сахарозаменителей и подсластителей и определено их положительное и отрицательное действие на организм человека. Проведено лабораторное исследование по влиянию сахарозы, фруктозы и стевии на уровень гликемии в крови с помощью портативного биохимического анализатора глюкозы «АккуЧек Перформа». Проанализированы полученные в исследовании данные, и сделан заключительный вывод о необходимости болюсных инъекций ультракороткого инсулина в зависимости от принимаемого исследуемого продукта.

***Ключевые слова:*** *сахароза, сахарозаменители, подсластители, гликемический индекс продукта, уровень гликемии в крови, сахарный диабет, инсулин.*

Сладости, как правило, постоянно присутствуют в наших домах на кухне, как в праздничные дни, так и в будни. Поиск заменителей сахара и подсластителей, активно проводится в настоящее время, так как это вызвано необходимостью оптимизации питания для людей, имеющих некоторые заболевания.

Сахароза (обыкновенный сахар) – белое кристаллическое вещество, более сладкое, чем глюкоза, хорошо растворимое в воде. Формула сахарозы $C_{12}H_{22}O_{11}$. Это углевод, дисахарид, состоящий из двух моносахаридов: глюкозы и фруктозы. Сахароза широко распространена в природе: встречается во многих фруктах, плодах и ягодах. По своему действию сахароза эквивалентна смеси 50% глюкозы и 50% фруктозы.

Сахарозаменители – это природные вещества и химические соединения, придающие пищевым продуктам сладкий вкус и применяемые вместо сахара.

По классификации Международной ассоциации производителей подсластителей и низкокалорийных продуктов, к группе собственно сахарозаменителей относят фруктозу, ксилит и сорбит, а в отдельную группу интенсивных подсластителей (химических веществ, не принимающих участия в обмене веществ) входят цикламат, сукралоза, стевиозид (= стевия), лактулоза и другие.

Фруктоза (фруктовый сахар) была впервые выделена из «медовой воды» в 1792 г. русским химиком Товием Ловицем. Формула фруктозы $C_6H_{12}O_6$. Это – углевод, моносахарид, в качестве моносахаридного звена входит в состав сахарозы. В 1.7 раза слаще сахара, не обладает привкусом. Фруктоза поступает в организм человека с натуральными фруктами и ягодами, однако всасывается в кровь в 2-3 раза медленнее.

**Таблица 1**

**ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ И ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ФРУКТОЗЫ**

| | |
|---|---|
| Плюсы | Содержит на 30% меньше калорий, чем сахароза. Медленнее поднимает уровень сахара в крови, разрешена больным диабетом 2 типа (инсулиннезависимым). Обладает консервирующим свойством, поэтому ее применяют в приготовлении джемов и варенья. |

| | |
|---|---|
| Минусы | В больших количествах повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний.<br>Безопасная доза: не более 30 г в сутки. |

Ксилит (= пищевая добавка Е967) впервые был получен в 1891 году, промышленный выпуск был налажен с 1960 года. Это 5-атомный спирт. Формула ксилита – $C_5H_{12}O_5$. По сладости не отличается от сахара. В настоящее время в России ксилит получают путём гидролиза кукурузных кочерыжек, хлопковой шелухи, подсолнечной лузги, а также древесины лиственных пород, а в Финляндии – из берёзовой коры.

**Таблица 2**

**ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ И ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА КСИЛИТА**

| | |
|---|---|
| Плюсы | Не влияет на уровень сахара в крови, так как имеет крайне низкий гликемический индекс – 7; предотвращает развитие кариеса, увеличивая количество выделяемой слюны, которая содержит кальций и фосфор, необходимые для реминерализации зубной эмали, помогает уничтожать болезнетворные бактерии в ротовой полости (входит в состав зубных паст и жевательных резинок), а также обладает желчегонным действием; нет запаха и привкуса. |
| Минусы | Высокая калорийность – 3, 67 ккал/г (близко к сахарозе – 4 ккал/г). В больших дозах обладает слабительным действием, вызывает вздутие живота (метеоризм, урчание), тошноту и диарею.<br>Максимальная доза – до 40 г /сут. |

Сорбит (= пищевая добавка Е420) впервые был получен в 1868 году из рябины. Это 6-атомный спирт. Формула сорбита – $C_6H_{14}O_6$. Обладает сладковатым вкусом, но уступает сахару по сладости – в 3 раза менее сладкий, наиболее широко применяется в медицинской практике. Содержится в яблоках, абрикосах и других плодах, но больше всего – в рябине.

**Таблица 3**

**ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ И ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА СОРБИТА**

| | |
|---|---|
| Плюсы | Пища на основе сорбита долго остается свежей, так как сорбит способен втягивать влагу из воздуха. В качестве консерванта его добавляют в соки и безалкогольные напитки. Научный комитет экспертов по пищевым добавкам Европейского союза присвоил ему статус пищевого продукта. Помогает организму снижать расход витаминов В1, В6 и В7 (биотина), а также способствует улучшению микрофлоры кишечника, синтезирующей данные витамины; имеет хорошее желчегонное средство. |
| Минусы | В больших количествах может вызвать нежелательные побочные эффекты – тошноту, расстройство желудка, вздутие живота.<br>Калорийность – 2.6 ккал/г.<br>Безопасная доза: не более 30 г в сутки. |

Подсластители (или сахарозаменители, которые не усваиваются) – химические вещества, не принимающие участия в обмене веществ – сахарин, цикламат, сукралоза, стевиозид, лактулоза и другие. Подсластители применяются в пищевых продуктах со сниженной энергетической ценностью, так как они не содержат калорий, и в специальных диетических продуктах, когда рекомендуется ограничивать потребление сахара по медицинским показаниям.

Сахарин (= пищевая добавка Е954) – это химическое вещество синтетического происхождения. Сахарин в 450 раз слаще сахара.

**Таблица 4**

**ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ И ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА САХАРИНА**

| | |
|---|---|
| Плюсы | Широко используется в пищевой промышленности (мороженое, крем, десерты, кондитерские изделия): 1 таблетка = 60 г сахара; нет калорий. Разрешён более чем в 90 странах (в том числе и в России). |
| Минусы | Имеет неприятный металлический привкус, может вызывать развитие рака при использовании в дозах более 5 мг/кг веса («допустимая дневная норма»). Ослабляет работу пищеварительных ферментов, угнетает микрофлору кишечника. Негативно влияет на усвоение биотина (витамина В7), вызывает авитаминоз. |

Цикламат (= пищевая добавка Е952) был получен в 1937 году. Это химическое вещество синтетического происхождения. Физические свойства – бесцветное кристаллическое вещество, с приторно сладким вкусом. Он в 30 раз слаще сахара.

**Таблица 5**

**ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ И ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ЦИКЛАМАТА**

| | |
|---|---|
| Плюсы | Нет металлического привкуса; нет калорий; легко растворяется в воде и выдерживает очень высокие температуры, поэтому им подслащивают пищу в процессе приготовления, напитки, лекарства; низкая цена. |
| Минусы | Запрещен в США с 1969 г.; в России разрешен (вероятно, что из-за низкой цены), но не рекомендован к использованию детям, людям с болезнью почек и беременным. Недавно был разрешен в странах Евросоюза; допустимая дневная доза до 10 мг/кг веса. |

Стевия (= пищевая добавка Е 960) – это природный подсластитель. Гликозид из экстракта растения стевия – стевиозид был выделен в 1931 г. французскими химиками Бриделем и Лавьеем. Стевия – растение семейства сложноцветных, ее родина – Южная Америка, Парагвай. В настоящее время стевию культивируют и за пределами Парагвая – в Японии, Китае, Корее, США, Бразилии и Украине. Стевия в 25 раз слаще сахара.

**Таблица 6**

**ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ И ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА СТЕВИИ**

| | |
|---|---|
| Плюсы | Нет калорий; используется в виде измельченного травяного порошка, настойки, настоя, чая из самого растения; можно добавлять во все блюда, заменяя сахар. Не токсичная, хорошо переносится, имеет хорошие вкусовые качества, цена доступная. Благодаря высокому содержанию витаминов, макро- и микроэлементов, других биологически ценных веществ, стевию рекомендуют в качестве добавки к пище лицам, употребляющим недостаточное количество свежих фруктов и овощей, постоянно использующих термически обработанные продукты, имеющим однообразный рацион, жителям Крайнего Севера. Медицинские исследования показали хорошие результаты использования экстракта стевии для лечения ожирения и гипертонии. |
| Минусы | Безопасная доза: не более 40 г в сутки. |

Гликемический индекс (ГИ) продукта – это показатель влияния продуктов на скорость изменения уровня сахара в крови. ГИ является сравнением реакции организма на какой-либо продукт с реакцией организма на глюкозу, у которой гликемический индекс равен 100. У всех остальных продуктов он изменяется от 0 до 100 и более в зависимости от того, как быстро они усваиваются. Когда продукту присваивается низкий гликемический индекс, это значит, что при его употреблении уровень сахара в крови поднимается медленно.

**Таблица 7**

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА**
**ГЛИКЕМИЧЕСКИХ ИНДЕКСОВ ГЛЮКОЗЫ, САХАРОЗЫ, ФРУКТОЗЫ И СТЕВИИ**

| Продукт | Глюкоза | Сахароза | Фруктоза | Стевия |
|---|---|---|---|---|
| Гликемический индекс | 100 | 65 | 20 | 0 |

По гликемическим индексам глюкозы, сахарозы, фруктозы и стевии можно сделать вывод, что глюкоза максимально быстро поднимает уровень сахара в крови, а стевия совсем не влияет на него.

**Экспериментальная часть**

Объектами исследования были выбраны сахароза, фруктоза и стевия (сахар, сахарозаменитель и подсластитель). Предметом научного исследования стало установление с помощью портативного биохимического анализатора «АккуЧек Перформа» влияния сахарозы, фруктозы и стевии на мой уровень гликемии в крови.

Методы и оборудование: 10 г каждого анализируемого вещества были отмерены с помощью электронных бытовых весов, растворены в 30 мл воды; исследование проведено в течение 3 дней; каждый день при целевом уровне гликемии в диапазоне 4.0 – 8.0 ммоль/л я выпивал приготовленный раствор и далее фиксировал каждые 60 минут (суммарно 3 раза) уровень СК с помощью глюкометра, занося данные в таблицу.

**Таблица 8**

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗМЕРЕНИЙ УРОВНЯ САХАРА В КРОВИ**

| | СК (ммоль/л) перед исследованием | Через 1 ч | Через 2 ч | Через 3 ч |
|---|---|---|---|---|
| Сахароза 10 г (1-й день) | 4.3 | 5.3 | 6.2 | 6.3 |
| Фруктоза 10 г (2-й день) | 6.7 | 7.2 | 8.2 | 8.8 |
| Стевия 10 г (3-й день) | 4.4 | 4.3 | 4.4 | 4.5 |

Анализ полученных результатов:

1) 10 г сахарозы вызывали подъем уровня сахара крови (СК) на 2 ммоль/л в течение 2 часов, далее уровень СК не изменялся. 10 г фруктозы поднимают уровень СК на 2.1 ммоль/л в течение не менее 3 часов.

2) Нет достоверных различий во влиянии равных количеств сахарозы и фруктозы на итоговый максимальный уровень СК, но скорость повышения СК у фруктозы медленнее, чем у сахарозы, что связано с ее более низким гликемическим индексом.

3) Стевия не изменяет уровень СК. Использование стевии в качестве подсластителя не требует дополнительного применения инсулина.

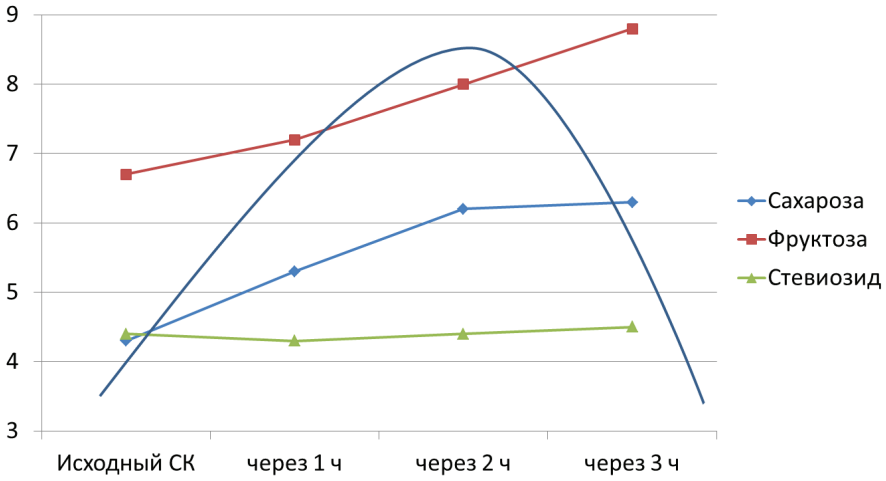



**Рис. 1.** Взаимосвязь между действием инсулина Новорапид®
и скоростью повышения сахара крови под влиянием сахарозы и фруктозы

Из полученного графического результата видно, что активность инсулина Новорапид® совпадает с профилем всасывания сахарозы: основная активность действия отмечается в течение первых 2-х часов. При приеме фруктозы наблюдается медленный (3 ч и более) подъем СК, поэтому коррекция СК болюсным введением инсулина Новорапид® может вызвать развитие гипогликемии (снижение СК менее 3, 9 ммоль/л) через 2 часа после инъекции в момент максимальной активности инсулина.

**Выводы и рекомендации для практического применения, полученные в ходе проведенного исследования**

1) Сахар, сахарозаменители и подсластители имеют как положительные, так и отрицательные свойства, которые обязательно нужно помнить и учитывать в питании.

2) Сахарозаменители (на примере фруктозы) не могут быть рекомендованы людям с инсулинозависимым сахарным диабетом из-за сложностей с коррекцией уровня глюкозы в крови и возможностью развития гипогликемии, поэтому оптимальнее использовать в питании продукты, содержащие сахарозу, которая может быть точнее скомпенсирована болюсом ультракороткого инсулина.

3) Подсластители не влияют на уровень гликемии и могут быть рекомендованы людям с сахарным диабетом любого типа.

4) Знание гликемического индекса продукта позволяет выбирать более точный режим дозирования инсулина.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Садовский А.С., Мифы о «сладкой траве» стевии. Химия и жизнь, № 4, 2005 http://www.hij.ru/

2. Резник Н.П., Фруктоза – враг человека? Химия и жизнь, № 3, 2016 http://www.hij.ru/read/detail.php?ELEMENT_ID=5870

3. Сомнения по ксилиту. «Cochrane Database of Systematic Reviews», 2015, 3, № CD010743; Химия и жизнь, № 4, 2015 http://www.hij.ru/read/detail.php?ELEMENT_ID=5437

4. Углеводы. Важнейшие дисахариды, их строение и свойства. http://compendium.su/chemistry/10klas/37.html

5. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 18.04.2003 N 59 (ред. от 23.12.2010) «О введении в действие Санитарно-эпидемиологических правил и нормативов СанПиН 2.3.2.1293-03». Гигиенические регламенты применения подсластителей.

6. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению инсулина аспарт (Новорапид). http://grls.rosminzdrav.ru.

**SUMMARY**

***SUGAR AND SUGAR SUBSTITUTES: BENEFIT AND HARM***

**Denisenko M.S., 11th year student**
**State Luceum #64;**
**61/2, Bogatyrsky Pr., St. Petersburg, 197082, Russian Federation**

The study contains a theoretical description of sucrose, sugar substitutes, and sweeteners, and defines their positive and negative actions towards human organisms. A laboratory research of the influence of sucrose, fructose, and stevia on the blood glycemia level was executed with an AccuCheck Performa portable biochemical glucose analyzer. The study includes an analysis of the research data, and a conclusion on the necessity of bolus injections of a fast-acting insulin depending on the product consumed.

***Key words**:* sucrose, sugar substitutes, sweeteners, product glycemic index, glycemia, diabetes mellitus, insulin.

**REFERENCES**

1. Sadovsky A. S. The myths of “sweet grass” stevia. Chemistry and Life. #4. 2005 http://www.hij.ru/

2. Reznik N. P. Is fructose a human enemy? Chemistry and Life. #3. 2016 http://www.hij.ru/read/detail.php?ELEMENT_ID=5870.

3. Xylitol doubts. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015, 3, # CD010743; Chemistry and Life. # 4. 2015 http://www.hij.ru/read/detail.php?ELEMENT_ID=5437.

4. Carbohydrates. Principal disaccharides, their composition and features. http://compendium.su/chemistry/10klas/37.html.

5. Russian Federation Chief Sanitary Doctor Regulation #59 dated 18.04.2003 (revised on 23.12.2010) “On Commissioning of the SanPiN 2.3.2.1293-03 Sanitary and Epidemiological Rules and Norms “. Hygiene regulations of sweeteners’ application.

6. State Register of Medical Substances. Instructions on medical application of insulin aspart (NovoRapid). http://grls.rosminzdrav.ru

# РАЗРАБОТКА СОСТАВА ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА ДЛЯ ПОЛОСТИ РТА

**Катилюте А.А., Николаева А.Д., Новиньков А.Г., Приступа С.В.,**
**ученики 11 «И» класса «Академической Гимназии №56»**
197136, г. Санкт-Петербург, Чкаловский проспект, д. 35
Руководители: **Буракова М.А.**, канд. фарм. наук, доц., **Криштанова Н.А.**, канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail***: st.pristupa@mail.ru

Выделен комплекс водорастворимых полисахаридов из слоевищ цетрарии исландской, разработаны составы и технология стоматологических средств для профилактики заболеваний полости рта.

***Ключевые слова***: *цетрария исландская, экстракт герани луговой, стоматологический гель, зубная паста, ополаскиватель.*

Воспалительные процессы слизистой оболочки полости рта и тканей пародонта являются широко распространенной патологией среди стоматологических заболеваний. По данным статистики воспалительные заболевания десен встречаются у 96% населения. Стоматологи отмечают, что первые признаки заболеваний десен все чаще появляются уже в молодом возрасте. С течением времени заболевания, как правило, переходят в осложненную форму и становятся главной причиной потери зубов. Факторы риска развития болезней полости рта включают нездоровое питание, употребление табака, вредное употребление алкоголя и плохая гигиена полости рта [1].

Грамотная профилактика позволяет значительно снизить риск развития многих заболеваний полости рта.

В соответствии с техническим регламентом Таможенного союза к средствам гигиены полости рта относят парфюмерно-косметическую продукцию гигиенического и/или профилактического действия, предназначенную для непосредственного нанесения на зубы, десны и слизистую оболочку полости рта с единственной и/или главной целью их очищения, ароматизации, изменения их внешнего вида, их защиты, поддержания в хорошем состоянии [2].

## Экспериментальная часть

Целью данной работы явилась теоретическая и экспериментальная разработка состава комплекса продуктов (стоматологический гель для наружных аппликаций, зубная паста, ополаскиватель) для полости рта, соответствующий действующей нормативной документации [2,3,4].

В настоящее время при лечении и профилактики заболеваний полости рта широко используют лекарственное растительное сырье (ЛРС), обладающее вяжущими, дубящими и противовоспалительными свойствами.

Мы остановили свой выбор на биологически активных веществах слоевищ цетрарии исландской, проявляющих противовоспалительное, бактериостатическое действие. Цетрария исландская Cetraria islandica (L.) Ach. сем. Пармелиевые – Parmeliaceae L. – это хорошо изученный лишайник, широко распространенный на территории Российской Федерации. Доказана противомикробная активность цетрарии исландской относительно бактерий Streptococcus mutants, являющихся причиной возникновения кариеса. Вместе с тем, отмечено благотворное влияние на состояние дёсен, а также эффективное и безопасное отбеливание зубов природного комплекса выбранного растения. Нами был выделен комплекс водорастворимых полисахаридов из слоевищ цетрарии исландской по известной методике Кочеткова Н.К. [5]. Содержание полисахаридов в извлечении было доказано реакцией с антронсерным реактивом.

Полученное извлечение вводили в состав стоматологического геля и ополаскивателя. Эксперименты проводили на основе серии опытов, в ходе которых были установлены рациональные составы.

**Таблица 1**

**КАЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ РЕЦЕПТУРЫ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ГЕЛЯ**

| Название компонента | Содержание компонента в рецептуре | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Опыт N1 | Опыт N2 | Опыт N3 | Опыт N4 | Опыт N5 | Опыт N6 |
| Вода очищенная | + | + | + | + | + | + |
| Камедь гуарановая | - | + | + | + | + | + |
| Извлечение слоевищ цетрарии исландской (Ц) | + | + | + | + | + | + |
| Карбомер марки 974Р (фирма «Lubrizol», США). | + | + | - | - | - | |
| Триэтаноламин | + | + | - | - | - | - |
| Сорбитол | + | + | + | + | - | + |
| Глицерин | + | + | + | - | + | + |
| Консервант | + | + | + | + | + | + |

В качестве гелеобразователей использовали в различных соотношениях: извлечение из слоевищ цетрарии исландской (Ц), камедь гуарановую, карбомер. Установлено, что вязкость геля зависит от используемого гелеобразователя и увеличивается в ряду: Ц, (Ц+камедь гуарановая), (Ц+карбопол+камедь гуарановая ), (Ц+карбопол).

**Таблица 2**

**КАЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ РЕЦЕПТУРЫ ОПОЛАСКИВАТЕЛЯ**

| Название компонента | Содержание компонента в рецептуре | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Опыт №1 | Опыт №2 | Опыт №3 | Опыт №4 | Опыт №5 | Опыт №6 |
| Извлечение слоевищ цетрарии исландской (Ц) | - | - | - | + | + | + |
| Ментол | + | - | - | + | - | - |
| Эфирное масло | + | + | + | - | + | + |
| Сорбит | + | + | + | + | + | + |
| Спирт этиловый | + | - | - | - | - | - |
| Глицерин | + | + | + | - | - | + |
| Бензоат натрия | + | + | + | + | + | + |
| Кокоамидопропилбетаин | + | + | - | - | - | + |
| Гидрогенизированное касторовое масло | + | + | + | - | + | + |
| Ароматизатор | + | + | - | - | - | - |
| Краситель | + | + | - | - | + | +- |
| Вода очищенная | + | + | + | + | + | + |

Полученные образцы геля и ополаскивателя оценивали по показателям: внешний вид, цвет, запах, pH. На основании проведенных исследований был выбран состав стоматологического геля (опыт №1), ополаскивателя (опыт № 6).

Зубные пасты представляют собой многокомпонентную сложную систему. В качестве гелеобразующего компонента для получения пасты использовали натрий карбоксиметилцеллюлозу. В состав вводили: для понижения температуры замерзания зубной пасты, предотвращения затвердевания и закупорки выходного отверстия в открытой тубе – глицерин, сорбитол и их смеси; для повышения эффективности механического удаления отложений с поверхности зубов – оксиды кремния; для пенообразования, распределения пасты в полости рта – натрия лаурилсульфата и кокоамидопропилбетаина. Для достижения антимикробного эффекта в состав зубной пасты вводили сухой экстракт герани луговой травы.

Получены и проанализированы 9 составов зубных паст с различными компонентами и количественным составом. Критериями оценки качества готовой пасты служили органолептические показатели: внешний вид, цвет, запах.

**Выводы**

На основании проведенных исследований выделен комплекс водорастворимых полисахаридов из слоевищ цетрарии исландской, разработаны составы и технология стоматологических средств для профилактики заболеваний полости рта.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Улитовский С.Б. Средства индивидуальной гигиены полости рта: порошки, пасты, гели зубные / С.Б. Улитовский. – СПб.: Изд-во «Человек», 2002. – 296 с.

2. Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 009/2011 «О безопасности парфюмерно-косметической продукции».

3. ГОСТ Р 51577-2000 Средства гигиены полости рта жидкие.

4. ГОСТ 7983-99 Зубные пасты.

5. Кочетков, Н.К. Химия биологически активных природных соединений / Н.К. Кочетков. – М.: Химия, 1970. – 378 с.

**SUMMARY**

***DEVELOPMENT OF COMPOSITION OF PREVENTIVE AND CURATIVE COMPLEX FOR ORAL CAVITY***

**Katiliute A.A., Nikolaeva A.D., Novinkov A.G.,**
**Pristupa S.V. pupils of 11 class of "Academic Gymnasium №56»**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

We have developed composition and technology of dental tools for the prevention of diseases of the oral cavity with complex of water-soluble polysaccharides from thalli Cetraria islandica and extract of Geranium pretense.

***Keywords:*** *Cetraria islandica,* extract of Geranium pretense, dental gel, tooth paste, conditioner.

**REFERENCES**

1. Ulitovskii S. B. Means of individual hygiene of the oral cavity: powders, pastes, gels, dental / S. B. Ulitovski. – SPb.: Publishing house "Man", 2002. – 296 p.

2. Technical regulations of the Customs Union CU TR 009/2011 "On safety of perfumery and cosmetic products».

3. GOST R 51577-2000 Hygiene of the mouth cavity liquid.

4. GOST 7983-99 Toothpastes.

5. Kochetkov, N. K. Chemistry of biologically active natural compounds/N. K. Kochetkov. – M.: Chemistry, 1970. – 378 p.

# ОЦЕНКА КОНКУРЕНТОСПОСОБНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НАСМОРКА

**Легун Е.Д., Кульчинская В.А., ученики 11 «А» класса ГБОУ СОШ №197**
**с углубленным изучением предметов естественно научного цикла (физика, химия, биология)**
191123, г. Санкт-Петербург, ул. Фурштатская, д. 29 а
Руководитель: **Грицаненко Д.С.,** ст. преподаватель
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail:*** Lizykin@mail.ru

Определены основные параметры конкурентоспособности лекарственных препаратов, применяемых для лечения насморка, и проведена оценка конкурентоспособности на основании расчета интегрального показателя конкурентоспособности.

***Ключевые слова:*** *конкурентоспособность лекарственных препаратов, оценка конкурентоспособности лекарственных препаратов, лекарственные препараты для лечения насморка.*

Многообразие торговых наименований и марок лекарственных препаратов, применяемых для лечения насморка, а так же возможность их отпуска без рецепта обуславливает тот факт, что объем реализации конкретного препарата напрямую зависит от потребительского выбора и позиционирования того или иного торгового наименования. При выборе лекарственных препаратов, отпускаемых без рецепта врача, потребитель, прежде всего, ориентируется на медицинское назначение препарата и его стоимость. Учитывая значительную схожесть рассматриваемой категории лекарственных препаратов по основным признакам, важно понимать по каким дополнительным параметрам конкурентоспособности, возможно однозначно оценить относительную конкурентоспособность каждой торговой марки.

Работа по оценке конкурентоспособности лекарственных препаратов, направленных на симптоматическое лечение насморка, включала в себя: изучение рынка, исследование конкурентов, изучение потребностей покупателя, определение параметров оценки товара, систематизацию факторов конкурентоспособности и определение подходов к количественной оценке конкурентоспособности товаров.

В качестве информационной базы исследования были использованы: результаты анкетирования потребителей лекарственных препаратов; электронный справочник РЛС, информация об ассортименте и стоимости товарных позиций, сформированная в рамках исследования рынка.

## Экспериментальная часть

В рамках исследования нами были поставлены три основные задачи. Во-первых, определить исследуемый сегмент потребителей. Во-вторых, установить перечень показателей конкурентоспособности и оценить их значимость для исследуемого сегмента потребителей. В-третьих, определить базовую торговую марку препарата и рассчитать интегральный показатель конкурентоспособности иных торговых марок относительно базовой.

Для решения поставленных задач была разработана анкета, включающая в себя 9 вопросов, из которых 5 вопросов было направлено на определение сегмента потребителей, 3 вопроса – на выявление ключевых потребностей данного сегмента потребителей и 1 вопрос был направлен на определение конкретных параметров конкурентоспособности. По результатам анкетирования была установлена торговая марка лекарственных препаратов, наиболее часто применяемая респондентами для симптоматического лечения насморка, которая была определена как базовая для целей настоящего исследования. В качестве базовой торговой марки была выбрана марка Тизин®, компании Famar Orleans. Конкурентоспособность рассчитывалась для торговых марок Ринонорм, компании MERCKLE, Називин®, компании Merck, Ксимелин®, компании Nycomed, Снуп®, компании Stada. Данные торговые марки выбрало меньшее количество респондентов, не смотря на то, что они обладают схожими с базовой торговой маркой параметрами качества.

В исследовании приняло участие 50 респондентов, среди которых доля мужчин составила 28%, доля женщин составила 72%. По возрастному распределению преимущественно в анкетировании участвовали следующие возрастные группы: от 14 до 18 лет – 30%; от 19 до 35 лет – 28%; от 36 до 50 лет – 30%; свыше

50 лет – 12%. Среди анкетируемых были выявлены следующие разделения по критерию состава семьи: 58% опрошенных живут с родителями, 38% с супругом/сожителем, 6% имеют детей до 3 лет, 2% детей от 3 до 6, 10% детей от 6 до 12 и 40% живут с детьми от 12 лет. 62% потребителей имеют высшее образование, 14% среднее профессиональное, а 24% находятся в процессе обучения. По отношению к профессиональной деятельности выявлено, что работают 56%, не работают 40%, а 4% работают на дому.

В рамках данного сегмента потребителей выделены параметры конкурентоспособности и определены их коэффициенты весомости (таб. 1)

**Таблица 1**

**ПАРАМЕТРЫ КОНКУРЕНТОСПОСОБНОСТИ И ЗНАЧЕНИЯ КОЭФФИЦИЕНТОВ ЗНАЧИМОСТИ**

| Вид параметра | Параметр конкурентноспособности | Коэффициент весомости |
|---|---|---|
| Технологические параметры | Состав | 0,184 |
| | Фармакологическое действие | 0,248 |
| | Лекарственная форма | 0,184 |
| | Противопоказания | 0,184 |
| Экономический параметр | Цена (руб.) | 0,2 |

При определении ключевых потребностей среди опрошенных нами потребителей отмечено, что наибольшее значение при выборе препарата имеет качество (80%). В категории качества наибольшее значение имеют такие параметры как состав, фармакологическое действие, лекарственная форма и наличие противопоказаний, наименьшее значение имеет срок годности и способ применения.

Для оценки конкурентоспособности нами был выбран интегральный метод оценки конкурентоспособности, который основан на определении интегральных показателей конкурентоспособности товаров, которые включают в себя отношения и соотношения комплексных показателей, необходимы для учета влияния на конкурентоспособность товара комбинаций отдельных факторов. При расчете интегрального коэффициента конкурентоспособности лекарственных препаратов нами был просуммирован комплексный показатель по технологическим параметрам (**К$_{т.п.}$**) с комплексным показателем по экономическим параметрам (**К$_э$**) с учетом их коэффициентов весомости (**t**). [1] (Рис.1.)

$$K = K_{т.п.} t_{т.п.} + K_э t_э$$

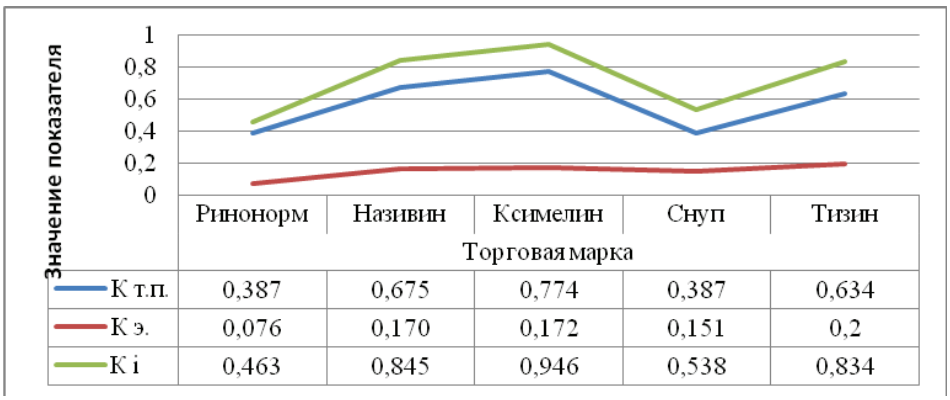



**Рис. 1.** Значения показателей и интегрального коэффициента конкурентоспособности

На основании полученных данных можно сделать **следующие выводы:**

1. По результатам оценки комплексного показателя конкурентоспособности по технологическим параметрам, то есть по параметрам качества, большую по сравнению с базовой торговой маркой конкурентоспособность имеют препараты торговых марок Називин® и Ксимелин®.

2. По результатам оценки комплексного показателя конкурентоспособности по экономическим параметрам, большую по сравнению с базовой торговой маркой конкурентоспособность имеют препараты всех рассмотренных торговых марок. Наиболее конкурентоспособной является марка Ринонорм.

3. Наибольший интегральный показатель конкурентоспособности имеют препараты торговых марок Називин® и Ксимелин®, что определяется, в том числе, особенностями исследуемого сегмента потребителей, а именно не высокой ценовой чувствительностью потребителей в исследуемом сегменте.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Интернет-журнал «Науковедение» ISSN 2223-5167 http://naukovedenie.ru/ Том 7, №1 (2015) URL статьи: http://naukovedenie.ru/PDF/01EVN115.pdf DOI: 10.15862/01EVN115.

**SUMMARY**

***ASSESSMENT OF COMPETITIVENESS OF MEDICINAL DRUGS APPLIED FOR TREATMENT***

**Legun E, Kulchinskaya V. a student of 11 "A" class**
**GBOU School №197 with profound study of natural science cycle (physics, chemistry, biology)**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The main parameters of the competitiveness of medicines used for the treatment of the common cold are determined, and competitiveness is assessed on the basis of the calculation of the integral index of competitiveness.

***Key words:*** competitiveness of medicinal products, evaluation of the competitiveness of drugs, drugs for the treatment of the common cold.

**REFERENCES**

1. Internet-journal "Naukovedenie" ISSN 2223-5167 http://naukovedenie.ru/ Vol.7, №1 (2015) Article URL: http://naukovedenie.ru/PDF/01EVN115.pdf DOI: 10.15862/01EVN115.

## НОВАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ПЕДИАТРИИ

**Минкин В., ученик 10 класса**
Руководитель: **Трубников А.А.,** канд. фарм. наук, доц.
МБОУ «СОШ №27», г. Астрахани
414032, Астрахань, ул. Туркменская, д. 30, Российская Федерация

***E-mail:*** viktorminkin01@mail.ru

Предложена модель новой лекарственной формы с улучшенными биофармацевтическими свойствами для применения в педиатрической практике.

***Ключевые слова:*** *педиатрические лекарственные формы, микрокапсулы, натрия альгинат.*

Приверженность пациента к терапии (compliance) одна из важнейших составляющих успешного лечения любого заболевания [1]. Особенно важна эта проблема в педиатрической практике. Конечно, кратность приема и дозы для маленького пациента контролируют взрослые, однако если ребенок отказывается принимать лекарство, возникает проблема. И если со взрослым человеком можно говорить «по-взрослому», то вряд ли получится уговорить ребенка принять лекарство, взывая к его разуму и совести. Превращая прием лекарства в игру, корригируя, пряча неприятный вкус лекарства, можно сделать применение лекарственного препарата для малыша более комфортным физически и психологически. Не все применяемые в педиатрической практике лекарственные средства имеют специфические детские формы. Чаще всего в педиатрии применяют растворы, сиропы, гранулы, реже таблетки и капсулы. Не всегда указанные лекарственные формы позволяют изменять фармакокинетику лекарственного препарата, совмещать в одной дозе несовместимые ингредиенты, маскировать вкус лекарства.

В связи с этим, целью нашего исследования явилась разработка модели инновационной лекарственной формы, удобной для применения в педиатрической практике и позволяющей изменять фармакотерапевтические показатели лекарственного препарата.

**Экспериментальная часть**

Несомненный интерес среди всех имеющихся в настоящее время лекарственных форм вызывают микрокапсулы. Очевидными преимуществами это лекарственной формы являются: способность пролонгировать действие лекарственного препарата или модифицировать его высвобождение, совмещать в одной дозе лекарства несовместимые ингредиенты, маскировать вкус и запах неприятных веществ и др. [2]. Известно несколько методов получения микрокапсул. В нашей работе мы использовали физико-химический метод, основанный на образовании не растворимой в воде пленки из альгината кальция. Для получения плацебо микрокапсул готовили 1% водный раствор натрия альгината. В качестве модели лекарственного препарата использовали водные растворы метилового оранжевого, метиленового синего и бриллиантового зеленого. Подкрашенные красителями растворы альгината натрия выкапывали из шприца в стакан с 2-5% раствором кальция хлорида. Смесь перемешивали с помощью магнитной мешалки в течение 10-15 мин. Полученные микрокапсулы отделяли от раствора кальция хлорида с помощью сита, переносили в 95% этиловый спирт для гидрофобизации поверхности гранул, отделяли от спирта и высушивали на воздухе.

В зависимости от концентрации растворов кальция хлорида и натрия альгината полученные микрокапсулы могут иметь различную толщину оболочки и, следовательно, разную растворимость в желудочно-кишечном тракте.

В качестве контейнера для смеси микрокапсул и смеси микрокапсул с пеллетами, гранулами мы предлагаем использовать пластиковую трубочку (коктейльную трубочку), запаянную с двух концов. Оба конца трубки имеют микро- отверстия для свободного прохождения жидкости через трубку. Подобные устройства выпускаются пищевой промышленностью под различными названиями «Волшебная трубочка для молока», «Чудесинка» и др. Эти продукты предназначены для употребления с молоком, соком или просто водой. Идея нашей работы заключается в применении подобной упаковки для лекарственного препарата. Наполнение таких трубочек может быть самым разнообразным. Например, возможна комбинация антибиотика, лакто- и бифидофлоры или лактулозы в микрокапсулах или пеллетах с различной толщиной оболочки, что позволило бы комбинировать лекарственные вещества в одной лекарственной форме. Такая лекарственная форма, несомненно, пришлась бы по вкусу каждому больному малышу.

**Выводы**

Предложена модель новой лекарственной формы для применения в педиатрической практике, позволяющая улучшить комплаенс, а также возможно, биофармацевтические характеристики лекарственного препарата.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Койчуев, А.А. Приверженность в лечении: методики оценки, технологии коррекции недостаточной приверженности /А.А. Койчуев // Социальная медицина и организация здравоохранения. – 2013. – № 3. – С. 65-69.

2. Солодовник, В.Д. Микрокапсулирование /В.Д. Солодовник. - М.: Химия, 1980. – 216 с.

**SUMMARY**

***NEW DRUGS FORM FOR APPLICATION IN PEDIATRICS***

**Minkin V.M., 10th form pupil.,**
**MBOU "School № 27", Astrakhan**
**30, Turkmenskaya Str., Astrakhan, 414032, Russian Federation**

A model of a new dosage form with improved biopharmaceutical properties for use in pediatric practice is proposed.

***Key words:*** pediatric medicinal forms, microcapsules, sodium alginate.

**REFERENCES**

1. Koychuev, A.A. Adherence in treatment: assessment techniques, correction of insufficient adherence technology / A.A. Koichuev // Social Medicine and Health Organization. – 2013. – No. 3. – P. 65-69.
2. Solodovnik, V.D. Microencapsulation / V.D. Solodovnik. – Moscow: Chemistry, 1980. – 216 p.

## ОПТИМИЗАЦИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ГРАНУЛ, СОДЕРЖАЩИХ ГЛИКОПЕПТИДНЫЙ КОМПЛЕКС БИОМАССЫ ПАНАКСА ПЯТИЛИСТНОГО НА БАЗЕ GMP-ТРЕНИНГ ЦЕНТРА СПХФУ

**Михайлюк А.А., Клишин Ф.С., ученики 11 «А» класса ГБОУ СОШ № 197 с углубленным изучением предметов естественно научного цикла (физика, химия, биология)**
191123, г. Санкт-Петербург, ул. Фурштатская, д. 29 а
Руководители: **Буракова М.А.,** к.фарм.наук, доц.
**Абросимова О.Н.**, к.фарм.наук, директор GMP-тренинг центра
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail***: marina.burakova@pharminnotech.com

Установлен рациональный режим получения гранулята, содержащего гликопептидный комплекс биомассы штамма панакса пятилистного, определены технологические свойства гранулята , проведена оценка качества полученных капсул.

***Ключевые слова:*** биомасса штамма панакса пятилистного, влажное гранулирование, калибровка, капсулирование, технологические свойства гранулята.

Здоровье человека напрямую зависит от состояния иммунной системы. Иммунитет – особое биологическое свойство многоклеточных организмов, направленное на защиту от генетически чужеродных факторов: микроорганизмов (бактерий, вирусов, простейших, грибов), инородных молекул и др. [1].

На фармакологическом рынке представлен большой выбор препаратов для повышения иммунитета.

Среди лекарственных растений с иммуномодулирующей активностью, эффективно применяемых в Российской Федерации, можно выделить представителей семейства Аралиевых (Araliaceae) – элеутерококк, заманиха, женьшень и др.

Женьшень – многолетнее травянистое растение, род семейства Аралиевые. Включает 12 видов, произрастающих в Азии и Северной Америке. Панакс пятилистный (*Panax Quinquefolius L.*) или американский женьшень является одним из представителей Североамериканских видов. Ареалом обитания являются илистые местности восточной части Северной Америки [2].

Препараты на основе женьшеня представлены на Российском фармацевтическом рынке в качестве как лекарственных средств, так и биологически активных добавок к пище в различных лекарственных формах: таблетках, капсулах, фильтр-пакетах, настойках, гранулах для приготовления раствора [3].

Однако в настоящее время сырьевая база растений – адаптогенов в России значительно истощена. Поэтому актуальным является применение метода культуры тканей лекарственных растений, как альтернативного пути обеспечения сырьем, необходимым для создания новых лекарственных препаратов.

В СПХФУ получен штамм биомассы панакса пятилистного Panax Quinquefolius L. (Araliaceae) – продуцента биологически активных веществ (БАВ) [4]. Биомасса содержит ряд липофильных веществ, тетрациклические тритерпены, гликопептидный комплекс (ГПК), водорастворимые полисахариды, аминокислоты, микроэлементы и другие БАВ.

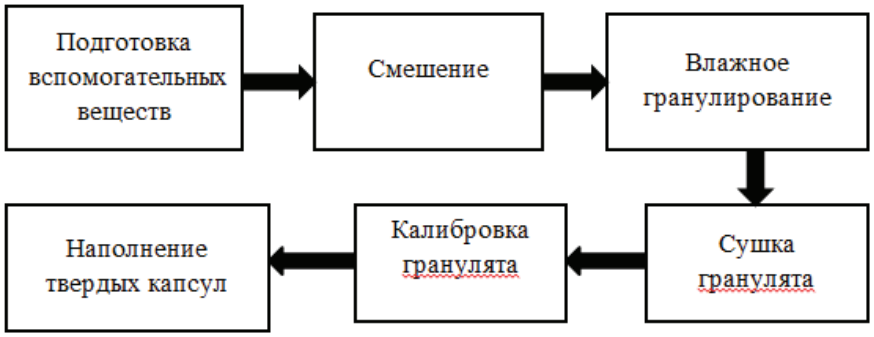
На кафедре промышленной технологии лекарственных препаратов в лабораторных условиях разработана технология гранул содержащих ГПК биомассы штамма панакса пятилистного. Этап масштабирования технологии соединяет лабораторную разработку лекарственного препарата и его полупромышленное, а затем промышленное производство.

**Экспериментальная часть**

Целью данной работы является оптимизация получения гранул содержащих ГПК биомассы штамма панакса пятилистного на участке твердых лекарственных форм и отдела контроля качества Учебного центра надлежащей производственной практики СПХФУ.

GMP-тренинг центр оснащен современным полупромышленным технологическим оборудованием, измерительными приборами, тестерами, комплектами технологической одежды для классов чистоты D и C в соответствии с требованиями GMP.

Предложенная технология получения гранул, содержащих ГПК биомассы штамма панакса пятилистного включает в себя следующие стадии:




Смешение наполнителя – лактозы и активной фармацевтической субстанции – экстракта биомассы проводили в смесителе марки «U&M- HD50 Hoppermixer» (Китай) в течение 20 мин при скорости вращения бина 20 об/мин.

Процесс гранулирования является важным, иногда неотъемлемым процессом в производстве твердых лекарственных форм [5].

Влажное гранулирование порошкообразных веществ осуществляли в высокоскоростном миксере-грануляторе марки «SMG3-6-1» (Китай). Масса загрузки 0,5 кг смеси, увлажнитель – 2% раствор метилцеллюлозы. Смешивание сухих компонентов осуществляли при помощи лопастной мешалки (скорость вращения мешалки – 150-400 об/мин). Порционно подавая увлажнитель, запускали быстроходную мешалку (чоппер) со скоростью вращения 1500-2000 об/мин, что обеспечивало формирование гранулята с различным фракционным составом.

Выгрузку готового гранулята осуществляли при работающей со скоростью 120 об/мин лопастной мешалке через патрубок для выгрузки продукта.

Сушку гранулята проводили в полочной сушилке с принудительной конвекцией марки «OF-12G» (Корея). Температура сушки влажного гранулята составляла 80°С, время сушки – 60 мин.

Калибровку гранулята осуществляли на коническом калибраторе марки «ZLJ» (Китай). Диаметр ячеек сита 1 мм.

Полученный гранулят анализировали по показателям: фракционный состав, сыпучесть и насыпная плотность. Результаты представлены в таблице 1.

**Таблица 1**

**ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГРАНУЛЯТА**

| № п/п | Технологические свойства | Результаты анализа |
|---|---|---|
| 1. | Фракционный состав, %<br>фракция 1,0 мм<br>фракция 0,5 мм<br>фракция 0,25 мм<br>пылевидная фракция | <br>85,0 ± 1,8<br>10,0 ±1,2<br>2,7 ± 0,2<br>2,3 ± 0,1 |
| 2. | Сыпучесть, с/г | 3,5±0,3 |

| № п/п | Технологические свойства | Результаты анализа |
|---|---|---|
| 3. | Насыпная плотность, г/см$^3$ | 0,625 ± 0,024 |
| 4. | Остаточная влажность, % | 1,8 ±0,5 |

Наполнение твердых капсул (типоразмер 00), проводили на ручной капсулонаполняющей машине марки «ProFiller» (США). Капсулы анализировали по показателям: средняя масса, распадаемость. Результаты представлены в таблице 2.

**Таблица 2**

**РЕЗУЛЬТАТЫ КОНТРОЛЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА КАПСУЛ**

| Показатель | Средняя масса, г | Время распадаемости, мин |
|---|---|---|
| **Результат** | 0,617±0,046 | 18±2 |

**Выводы**

На основании проведенных исследований установлен рациональный режим получения гранулята, содержащего гликопептидный комплекс биомассы штамма панакса пятилистного, определены технологические свойства гранулята, проведена оценка качества полученных капсул.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Хаитов Р.М. Иммунология: структура и функции иммунной системы // М.: Издательская группа «Гэотар-Медиа», 2013. – 280 с.

2. ThePlantList [Электронный ресурс] Режим доступа: http://www.theplantlist.org

3. Государственный реестр лекарственных средств 2017 [Электронный ресурс] Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/

4. Паспорт штамма панакса пятилистного Panax Quinquefolius L. (Araliaceae) – продуцента биологически активных веществ. // ФГБОУ ВО СПХФА МИНЗДРАВА РОССИИ – СПб. – 2010

5. Чуешов В.И. Промышленная технология лекарств: электронный учебник / Чуешов В.И., Гладух Е.В., Ляпунова О.А., Сайко И.В. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2010. [Электронный ресурс] Режим доступа:http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/index.html

**SUMMARY**

***OPTIMIZATION OF PRODUCTION OF GRANULES CONTAINING THE GLYCOPEPTIDE COMPLEX OF PANAXA QUINQUEFOLIUS BIOMASS ON THE BASIS OF THE GMP-TRAINING CENTER***

**Mikhaylyuk A., Klishin F., pupils of 11 «A» class School №197**
**29 a, Furshtatskaya St, St. Petersburg, 191123, Russian Federation**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

A rational regimen for the preparation of the granulate containing glycopeptide complex biomass of the Panax strain was determined, the technological properties of the granulate were defined and the quality of the obtained capsules was evaluated.

***Key words***: biomass of the Panax Quinquefolius strain, wet granulation, calibration, encapsulation, technological properties of the granulate.

**REFERENCES**

1. Khaitov R.M. Immunology: structure and functions of the immune system // M .: Geotar-Media Publishing Group, 2013. – 280 p.

2. The Plant List [Electronic resource] Access mode: http://www.theplantlist.org.

3. The State Register of Medicinal Products 2017 [Electronic resource] Access mode: http://grls.rosminzdrav.ru/.

4. Passport of PanaxQuinquefolius L. (Araliaceae), a producer of biologically active substances. // FGBOU IN SPHFA OF MINISTRY OF RUSSIA – SPb. – 2010.

5. Chueshov V.I. Industrial technology of medicines: electronic textbook / Chueshov V.I., Gladukh E.V., Lyapunova O.A., Saiko I.V. – National Pharmaceutical University, Kharkov, 2010. [Electronic resource] Access mode: http: //ztl.nuph.edu.ua/html/medication/index.html.

## РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ СУХОГО ЭКСТРАКТА ДЕВЯСИЛА КОРНЕЙ И КОРНЕВИЩ

**Петрова М.А., Романова А.А., ученики 11 «А» класса ГБОУ СОШ №197 с углубленным изучением предметов естественно научного цикла (физика, химия, биология)**
191123, г. Санкт-Петербург, ул. Фурштатская, д.29 а
Руководители: **Астахова Т.В.,** канд. фарм. наук, ст. преподаватель,
**Буракова М.А.,** канд. фарм. наук, доц., **Гунченко В.И.,** студ. СПХФУ
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail***: margarita.petrova2000@mail.ru

Разработана технология сухого экстракта девясила корневищ и корней. Показана эффективность экстрагирования биологически активных веществ из корневищ и корней девясила при использовании ультразвука.

***Ключевые слова****: сахарный диабет, девясил, инулин.*

В последние годы особенно остро стоит проблема неуклонного роста заболеваемости сахарным диабетом. Среди эндокринных заболеваний он занимает одно из ведущих мест.

Грамотная профилактика позволяет значительно снизить риск развития многих заболеваний, в том числе сахарного диабета. К числу эффективных профилактических мероприятий можно отнести использование биологически активных добавок к пище – компонентов натуральных или идентичных натуральным биологически активных веществ. Применение БАД во всем мире распространено настолько широко, что часто воспринимается как непременная составляющая здорового образа жизни [1].

Создание биологически активных добавок к пище, содержащих сухие экстракты из лекарственного растительного сырья, для комплексного лечения сахарного диабета второго типа является актуальной задачей.

### Экспериментальная часть

В качестве объекта исследования для разработки сухого экстракта использовали девясила корневища и корни. Корневища и корни девясила являются официнальным сырьем. Фармакопейная статья «Корневища и корни девясила (Rhizomata et radices inulae helenii) включена в ГФ XI издания [2]

Девясил высокий – Inula helenium L, сем.астровых – Asteraceae многолетнее травянистое растение высотой 1-2 м с толстым мясистым, темно-бурым корневищем, от которого отходят длинные придаточные корни и несколько бороздчатых стеблей. Прикорневые листья длинночерешковые, удлиненно-яйцевидной формы длиной до 50 см. Стеблевые листья более мелкие. Все листья сверху морщинистые, жестковолосистые, снизу – бархатные, серо-зеленого цвета, с сердцевидным основанием, пильчато-зубчатым краем. Цветки золотисто-желтые, крайние – язычковые, остальные – трубчатые, собраны в корзинки, из которых образуются щитковидные метелки. Плод – семянка с хохолком. Цветет в июле-сентябре, плодоносит в сентябре-октябре [3].

Распространенный практически повсеместно девясил является ценным лекарственным и пищевым сырьем. Корень девясила имеет в своем составе до 40% инулина. По химической структуре инулин представляет собой полимер, состоящий из 30-36 остатков D-фруктозы, его молекулярная масса равна 5000-6000. Инулин является соединением, которое способно заменить пациентам, страдающим от диабета второго типа, сахар и крахмал. В этом лекарственном растении имеется большой объем D-фруктозы, которая

представляет собой одно из активных соединений, применяемых при проведении терапии сахарного диабета. Горечи, содержащиеся в составе девясила, оказывают усиливающий эффект на функционирование бета-клеток поджелудочной железы. Эти соединения благоприятно влияют не только на процесс выработки инсулина, но и на холестериновый обмен в тканях организма.

Экстракт из девясила корневищ и корней получали методом мацерации с перемешиванием.

Для организации загрузки и укладки в экстрактор лекарственного растительного сырья необходимо знать значение технологических показателей измельченного сырья: насыпную плотность, сыпучесть, фракционный состав. Результаты исследований представлены в таблице 1.

**Таблица 1**

**ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ДЕВЯСИЛА КОРНЕВИЩ И КОРНЕЙ**

| Показатель | Значение |
|---|---|
| Насыпная плотность, г/ $см^3$ | 0,627±0,020 |
| Сыпучесть, г/с | 0 |
| Фракционный состав, % | |
| более 3 мм | 41,5±3,8 |
| 3-2 мм | 18,5±1,2 |
| 2-1мм | 20,0±1,0 |
| 1-0,5 мм | 12,5±0,8 |
| 0,5-0,25 мм | 7,0±1,1 |
| Менее 0,25мм | 0,50±0,02 |

Одним из критериев наиболее полного извлечения целевых биологически активных веществ является подбор оптимального экстрагента.

Так как инулин хорошо растворим в горячей воде, для выделения его из корней и корневищ девясила использовали воду очищенную.

Растительный материал предварительно измельчали на корнерезке до оптимального размера частиц – 1,0 мм.

Методика выполнения эксперимента. 1,0 г измельченного сырья помещали в фарфоровый стакан и заливали 50 кратным объемом кипящей воды, настаивали при перемешивании в течение 40 мин. Полученное извлечение отделяли процеживанием через двойной слой марли. Фильтрат упаривали до густой консистенции, а затем сушили в сушильном шкафу при температуре 100°С в течение 30 мин. Методика выполнения эксперимента. 1,0 г измельченного сырья помещали в фарфоровый стакан и заливали 50 кратным объемом кипящей воды, настаивали при перемешивании в течение 40 мин. Полученное извлечение отделяли процеживанием через двойной слой марли. Фильтрат упаривали до густой консистенции, а затем сушили в сушильном шкафу при температуре 100°С в течение 30 мин. Из 1,0 г сырья было получено 0,25 ± 0,02 сухого экстракта.

Из наиболее перспективных способов интенсификации экстрагирования растительного сырья является применение ультразвука, с помощью которого из растений могут быть выделены биологически активные соединения,

Методика выполнения эксперимента. Экстракцию проводили с использованием ультразвуковой бани модели ПСБ-2835-05 при соотношении сырье : экстрагент 1:50, время экстракции составило 15 мин, температура 60 ºС. Полученное извлечение отделяли процеживанием через двойной слой марли. Фильтрат упаривали до густой консистенции, а затем сушили в сушильном шкафу при температуре 100°С в течение 30 мин. Из 1,0 г сырья было получено 0,38 ± 0,02 сухого экстракта.

Проведена качественная реакция на наличие инулина в сырье и сухих экстрактах. На поперечный срез корня или корневища (сухой экстракт) наносят пипеткой 2 – 3 капли 20 % спиртового раствора а-нафтола и каплю концентрированной серной кислоты. С течением времени появлялась фиолетовая окраска.

**Выводы**

В результате проведенных исследований получен сухой экстракт девясила корней и корневищ. Показана эффективность экстрагирования биологически активных веществ из корневищ и корней девясила при использовании ультразвука.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Пилат Т.Л. Биологически активные добавки к пище (теория, производство, применение) / Т.Л. Пилат, А.А. Иванов. – М.: Авваллон, 2002. – 710 с.

2. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье/ МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1989. – С. 361-362.

3. Фармакогнозия [Электронный ресурс]: учебник / И.А.Самылина, Г.П.Яковлев – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – http://www.studmedlib.ru/ book/ISBN9785970426012.html.

**SUMMARY**

***DEVELOPMENT OF DRY EXTRACT TECHNOLOGY ELECAMPANE ROOTS AND RIZOMESE***

**Petrova M.A., Romanova A.A., 11 «A» class puple**
**GBOU School №197 with profound study of natural science cycle (physics, chemistry, biology)**
**29 a, Furshtatskaya St, St. Petersburg, 191123, Russian Federation**
**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;**
**14, Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**

The technology of dry extract of elecampane rhizomes and roots has been developed. The effectiveness of extraction of biologically active substances from rhizomes and roots of elecampane with the use of ultrasound is shown.

***Key words:*** diabetes, elecampane, inulin.

**REFERENCES**

1. Pilat TL Biologically active food additives (theory, production, application) / TLPilat, AAIvanov. – M .: Avvallon, 2002. – 710 p.

2. State Pharmacopoeia of the USSR: Issue 2. General methods of analysis. Medicinal plant raw materials / MZ USSR. – 11 th ed., Ext. – M .: Medicine, 1989. – P. 361-362.

3. Pharmacognosy [Electronic resource]: textbook / I.A. Samylina, GP Yakovlev – Moscow: GEOTAR-Media, 2013. – http://www.studmedlib.ru/ book / ISBN9785970426012.html.

## РОЛЬ ГЕМОЦИТОВ В СИНТЕЗЕ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ ЛИЧИНОК СИНЕЙ МЯСНОЙ МУХИ *CALLIPHORA VICINA*

**Трушанова О.В., ученик 11 класса ГБОУ школа №412**
Руководители: **Лебедева Н.В.**, учитель химии школы №412;
**Яковлев А.Ю.**, научный сотрудник лаборатории биофармакологии и иммунологии насекомых СПбГУ
198516, Санкт-Петербург, г. Петергоф, Эрлеровский бульвар, д. 20

***E-mail:*** trushanova.olya@yandex.ru

В настоящей работе было доказано, что антимикробные пептиды способны синтезироваться в гемоцитах личинки синей мясной мухи CALLIPHORA VICINA в нормальных условиях и могут быть экстрагированы классическими биохимическими методами.

***Ключевые слова:*** *антимикробные пептиды, гемоциты.*

Настоящая работа открывает перспективу создания ряда совершенно новых препаратов, способных уничтожать клетки различных бактерий, являющихся возбудителями заболеваний. В последнее время известные науке антибиотики утрачивают свою эффективность, так как бактерии, вызывающие заболевания, приспосабливаются к ним. В связи с этим возникает необходимость открытия новых лекарств. Наиболее перспективными в этой области являются антимикробные пептиды. Они действуют быстрее, по сравнению с антибиотиками, и уничтожают бактерии, выработавшие лекарственную устойчивость к современным препаратам.

Необходимым условием существования всех многоклеточных организмов является наличие хорошо развитой иммунной системы. Так в организме личинки синей мясной мухи распознавание чужеродного объекта осуществляется за счёт небольшого набора гуморальных и клеточных рецепторов. Но, несмотря на весьма ограниченный набор рецепторов, они способны выживать в крайне неблагоприятных условиях, успешно подавляя рост бактерий и грибков. Причина этого явления заключается в компонентах гемолимфы насекомых, в частности антимикробных пептидах. Антимикробными пептидами являются короткие (до 100 АК) белковые молекулы, способные уничтожать клетки различных микроорганизмов, представляющих собой потенциальную угрозу для организма, и способные блокировать развитие лекарственной устойчивости у бактерий, чем выгодно отличаются от современных антибиотиков.

В настоящее время начались первые клинические испытания антимикробных пептидов. Лекарства из данных веществ эффективны при грибковых поражениях, нередко возникающих после пересадки органов или химиотерапии.

Многие исследования говорят нам о том, что опухолевые клетки более чувствительны к антимикробным пептидам. Это дает возможность повысить эффективность методов химиотерапии при лечении онкологических заболеваний.

Таким образом, мы понимаем, что дальнейшее исследование антимикробных пептидов перспективно для развития современной медицины и биофармакологии.

**Цель работы:** оценка способности гемоцитов продуцировать антимикробные пептиды

**Задачи:** 1. Освоение методов исследования (хроматографии и масс-спектрометрии).

2. Детектирование масс антимикробных пептидов в гомогенате гемоцитов.

**Гипотеза:** гемоциты личинки синей мясной мухи **CALLIPHORA VICINA** могут выделять антимикробные пептиды.

## Экспериментальная часть

**Материалы и оборудование:**

1. Личинки синей мясной мухи **CALLIPHORA VICINA**
2. Ацетонитрил (растворы ACN 50% и ACN 100%)
3. 0,05% раствор трифторуксусной кислоты
4. Центрифуга
5. Сорбент С18
6. Силикагель
7. Хроматограф Shimadzu LC-20A
8. Колонка Vydec 4,6 мм*250 мм*5 мкр
9. Масс-спектрограф «MaXis» Bruker Daltonik GmbH
10. 10% уксусная кислота

Эксперимент:

1) Выделение гемолимфы из диапаузирующих личинок
2) Получение клеточной фракции (центрифугирование)
3) Экстракция антимикробных компонентов из гемоцитов
4) Пробоподготовка – твёрдофазная экстракция культуральной жидкости
5) Фракционирование гидрофобного экстракта методом высокоэффективной жидкостной хроматографии
6) Анализ антимикробной активности хроматографических фракций
7) Масс-спектрометрия «активных» хроматографических фракций

**Таблица**

**РЕЗУЛЬТАТЫ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ**

| Виды антимикробных пептидов | Масса, Да | Фракции | Спектр действия |
|---|---|---|---|
| Дефензины | 4091<br>3887<br>4032<br>4114 | №28 y-3889<br>№29 T-4032<br>№39 Fh-4091 | Грамположительные бактерии и грибы |

| Виды антимикробных пептидов | Масса, Да | Фракции | Спектр действия |
|---|---|---|---|
| Цекропины | 4156 | №30 DB-4157<br>№32 K-4154<br>№34 AH-4154.2 | Грамотрицательные бактерии |
| Диптерициты | 9029<br>8999<br>8913<br>8886 | №35 FZ-9029.4 | Грамотрицательные бактерии |
| Р-пептиды | 3040<br>2987<br>3049<br>3025 | №30 i-2986<br>№36 AX-2985<br>№37 BR-3048<br>№31 D-3042 | Грамположительные бактерии |

**Выводы**

1) Антимикробные пептиды накапливаются в гемоцитах и могут быть экстрагированы классическими биохимическими методами.

2) Гемоциты личинок способны к конститутивному синтезу антимикробных пептидов.

3) Антимикробные пептиды синей мясной мухи могут служить прототипом оригинальных антибиотических препаратов.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Яковлев Андрей Юрьевич, диссертация на тему: «Физиологические основы регуляции синтеза антимикробных пептидов у DIPTERA CALLIPHORIDAE на клеточном и организменном уровне», 2013.

2. Кандидат химических наук О. Белоконева «Иммунитет в стиле ретро» – http://www.nkj.ru/archive/articles/4969/.

3. Г. Кристиан «Аналитическая химия 2» – методы хроматографии и масс-спектрометрии – Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011.

4. Brennan C. A., Delaney J. R., Schneider D. S., Anderson K. V. «Psidin is required in Drosophila blood cells for both phagocytic degradation and immune activation of the fat body // Current Biology» 2007. Vol. 17, № 1. P. 67–72.

5. Глупов В. В., Бахвалов С. А. «Механизмы резистентности насекомых при патогенезе // Успехи современной биологии» 1998. Т. 118, вып. 4. С. 466–482.

6. Останина Е.С. «Перспективы применения антимикробных пептидов, выделяемых из насекомых» http://scicenter.online/biotehnologiya_1270/151-perspektivyi-primeneniya-antimikrobnyih-50562.html.

**SUMMARY**

***THE ROLE OF HEMOCYTES IN THE SYNTHESIS OF ANTIMICROBIAL PEPTIDES OF LITTLE CHILDREN OF BLUE MUKI CALLIPHORA VICINA***

**Trushanova O.V., 11th grade student, GBOU school №412, St. Petersburg**
**State Budget Educational Institution School No. 412**
**198516, St. Petersburg, Petergof, Erlerovsky Boulevard, 20**

In the present work it was proved that antimicrobial peptides are able to be synthesized in the hemocytes of CALLIPHORA VICINA blue fly-fly larvae under normal conditions and can be extracted by classical biochemical methods.

***Key words:*** antimicrobial peptides, hemocytes.

**REFERENCES**

1. Andrei Yakovlev, thesis on the theme: “Physiological basis for the regulation of the synthesis of antimicrobial peptides in DIPTERA CALLIPHORIDAE at the cellular and organism level”, 2013.

2. Candidate of Chemical Sciences O. BELOKONEVA “IMMUNITY IN THE STYLE OF RETRO” – http://www.nkj.ru/archive/articles/4969/.

3. G. Christian “Analytical Chemistry 2” – chromatography and mass spectrometry methods – Moscow: BINOM. Laboratory of knowledge, 2011.

4. Brennan C. A., Delaney J. R., Schneider D. S., Anderson K. V. “Psidin is required in the Drosophila blood cells for both phagocytic degradation and immune activation of the fat body.” 17, No. 1. P. 67-72.

5. V.V. Glupov and S.A. Bakhvalov, “Mechanisms of insect resistance in pathogenesis,” Progress in Modern Biology. “1998. Vol. 118, no. 4. P. 466-482.

6. Ostanin E.S. “Prospects for the use of antimicrobial peptides isolated from insects” http://scicenter.online/biotehnologiya_1270/151-perspektivyi-primeneniya-antimikrobnyih-50562.html.

# ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ


**А**

Абдалхамид_Хусейн М.А. 15
Абраменко Д.А. 169
Авдеева Е.С. 483
Авдюхин И.Г. 171
Австрикова М.В. 173
Адиш А.С. 555
адыгина А.А. 905
Акамова А.В. 684
Акбулатова А.В. 686
Александренков Э. 895
Александрина Н.А. 361
Алексеева В.А. 18, 139
Алибекова Ш.Б. 558
Алимова С.Р. 561
Алишева Л.М. 176, 531
Амелина П.С. 363
Андреева Е.А. 178
Ароян М.В. 366
Арсланова Н.С. 181
Артемьев А.А. 20, 212
Асанова Г.Г. 369
Ахметова И.Е. 689
Ачилова Е.Л. 183
Аянов А.А. 372

**Б**

Багаева И. 895
Багаев И.А. 375
Бадажкова В.Д. 22
Бадирова К.И. 692
Барабанова А.И. 696
Баркова Ю.О. 378
Барышев Д.П. 856
Батраков В.В. 26
Бачурина А.В. 380
Баяндуров Д.А. 810
Белова В. 897
Белокуров С.С. 383
Белых М.А. 212, 215
Беляева А.В. 28
Белянкин А.А. 186
Бескостая М.Д. 564
Богдашов Д.С. 698
Болотина Ю.Д. 31
Бондарь В.Ю. 702
Бородина А.Е. 858
Бортко Н.С. 900
Бубнович И.С. 612
Буланов М.Д. 189
Буянова Т.А. 385

**В**

Вальцева К.А. 386, 567
Ванаг Е.Л. 570
Варениченко Т.В. 705
Васильева П.А. 574
Васильева Ю.С. 396
Винтер В.В. 707
Владимирова К.В. 193
Волкова Е.И. 871
Волкова Н.А. 634
Володина Е.В. 196
Волчихина К.А. 903
Воронов А.О. 160
Воротынцева В.В. 198
Вуль В.Ф. 710

**Г**

Гаврилова О.Д. 388
Газизова К. 577
Гайдукова В.А. 201
Галашева С.Н. 33, 82
Галина З.Р. 369
Галушко А.А. 905
Галынкина Е.О. 66
Гарифуллин Р.Д. 391
Генералова Ю.Э. 655
Гиленко А.О. 580
Глазко Е.А. 713
Голубева В.А. 583
Голубев А.Н. 393
Гончарова С.Б. 366
Горбачева Е.А. 36
Гордеева В.В. 89
Гордиенко М.В. 585
Гореленкова Е.А. 396
Грачева А.А. 204

Гриневич В.С. 588
Гринюк А.С. 716
Грипп М.Р. 907
Грицаненко Д.С. 718
Гунченко В.И. 398
Гурова В.В. 36
Гурфинкель А.А. 910
Гусев К.А. 207, 455

**Д**
Данилов Л.Г. 207
Даян А.Л. 861
Дворяшин Ю.С. 210
Демакова Н.В. 38
Денисенко М.С. 912
Денисов М.А. 590
Деревянко Ф.А. 593
Дзейтова Л.М. 212, 215
Дитковский Г.А. 399
Дроздов М.А. 403
Дулепов А.Д. 41, 43, 113
Дурягина Е.Н. 406, 596
Душенькина А.Г. 217

**Е**
Евсикова Д.В. 599
Евстигнеева К.С. 410
Евтеева Ю.А. 46
Егорова А.Р. 413
Егоров А.Р. 49
Еманов С.О. 219
Ермишин А.С. 601
Ершов А.А. 523
Ефремова К.Г. 721

**Ж**
Жданова Т.А. 723
Жукова С.М. 604
Журавлева М.Ю. 728
Журавлев Д.А. 725
Жученко Е.В. 52

**З**
Забавкина А.А. 232
Заблоцкая А.О. 215, 415
Загладкина Е.В. 55
Загорулько А.В. 607
Закирова Э.М. 864
Замятина А.В. 609
Захарова С.А. 222
Зефиров Н.А. 46
Зименкина Н.И. 612

**И**
Иванова Е.С. 735
Иванова К.А. 732
Иванова М.С. 418
Извеков Н.В. 737
Илларионова А.В. 421, 423
Ильющенко А.И. 614
Ильющенко А.Ю. 866
Исламов Д.Р. 426

**К**
Кавас А.С. 57
Кавина М.А. 60
Као К.Н. 225, 881
Карим А.Г. 430
Карпов А.А. 38
Касевич А.О. 599
Кассу Е.М. 432
Катилюте А.А. 917
Кириченко Д.В. 435
Клишин Ф.С. 924
Князева И.Ю. 227
Ковалева К.А. 741
Ковалкова А.П. 910
Ковач А.С. 746
Ковтун Е.С. 748
Кодаш А.А. 438
Козлов Д.А. 171
Койлыбаева М.К. 198
Колесник Д.А. 63, 66
Комиссаров В.О. 69
Кондина Д.А. 868
Корнева Ю.С. 752
Королева А.А. 229
Король М.В. 440
Корсакова Е.А. 71
Коряковская М.О. 617, 675
Котюк О.Ю. 755
Коцеруба П.А. 758
Коцур Ю.М. 517
Кошкина А.В. 75

Красавина А.А. 905
Краснова А.П. 363
Краснова М.В. 38, 77, 907
Краснова О.А. 232
Кретова А.А. 634
Кривоколыско Б.С. 80
Крошкина К.А. 55
Круглова А.С. 238
Крыжановская В.С. 235
Крысько М.В. 619, 871
Крюкова А.С. 523
Крюкова К.И. 580
Кузнецов А.Г. 443
Кузьмин Д.С. 623
Кулькова В.О. 241
Кульчинская В.А. 920
Курашкина Е.А. 243
Кутькина Д.Н. 28, 82, 93, 154, 163
Кухарева А.П. 245

**Л**

Лаврикова Е.Д. 519
Лапунова А.А. 760
Ларина Е.О. 763
Лебедева М.Ф. 766
Лебедькова А. 626
Легун Е.Д. 920
Лежнева К.Е. 446
Леонова Т.А. 684
Лисаченко В.О. 768
Лисина С.С. 448
Лисун Е.А. 248, 881
Логинова Е.Ю. 770
Логинова Т.А. 629
Лукашевич Е.О. 251
Лукьяненко В.И. 632
Лунева Н.М. 254
Луст М.В. 31
Лякишев Е.Ю. 451, 567

**М**

Майнугин В.С. 453
Маквана Л.Т. 96
Макарова Э.М. 903
Макарычева А.В. 903
Маквана Л.Т. 85
Малушкина К. 897
Мамаева М.А. 455
Марголин В.В. 459
Марьюшкина В.С. 66
Матвеева Л.Р. 257
Медведева Д.М. 834
Мельникова Е.Ю. 773
Мельникова Я.В. 259
Метелева В.Д. 461
Мизюлина Т.Э. 463, 873
Минкин В. 922
Миронова В.И. 89
Мистерова А.В. 264
Митрохина А.В. 91
Митусова К.А. 284
Михайлова Н.И. 776
Михайлова П.А. 93, 154
Михайлюк А.А. 924
Мишина Д.А. 779
Модисе К. 85, 96
Моисеева А.С. 465
Молчанова К.В. 523
Монгуш А.П. 781
Морозова Т.В. 634
Морозов М. 895
Мороз Т.В. 100, 146
Москвина Е.С. 102
Муллаева В.Н. 635
Мурталиева В.Х. 105

**Н**

Назарова А.И. 468
Назарова О.В. 784
Найденова А.С. 267
Наркевич К.И. 786
Нгуен Конг Банг 638
Нгуен Тхи Нган 471
Нгуен Тхи Хай Иен 642
Нгуен Тхи Шен 473
Нетеса О.А. 646
Николаева А.Д. 917
Ниязова И.Ю. 583
Новикова Д.В. 269
Новиньков А.Г. 917
Новожихорева В.О. 648
Новокрещенова И.В. 475, 596
Нудельман А.А. 478, 596

**О**
Одинцова Д.А. 903
Окоряк Ю.О. 789
Орлова М.Ю. 792
Орлов В.А. 800
Осколков Д.В. 443

**П**
Павленко Н.И. 810
Павлюк Е.В. 481
Парфененкова А.Н. 272
Парфенов Д.Ф. 275
Парфентьева А.О. 741
Пахнова Л.Р. 483
Пац К.М. 107
Педченко Е.А. 664
Пелюшкевич А.В. 485
Петрова М.А. 927
Петрова Т.А. 794
Петров Д.В. 278, 876
Петроченко А.А. 651
Пилипчук Ю.П. 281
Пирмагомедов Б.Ш. 487
Плиско Г.А. 110
Плющенко А.В. 284
Поверяева М.А. 113
Погарцева Ю.А. 798
Полосин М.А. 286
Попова Н.В. 288
Потапова А.Р. 878
Приступа С.В. 917
Прокудина Л.О. 903
Проненко М.А. 36
Пузикова М.Е. 491
Пусь М.Б. 686
Пьянкова В.А. 868
Пюрбеева А.А. 617, 675
Пятиизбянцев А.А. 580

**Р**
Радько С.В. 41, 43, 113
Разливина Ю.С. 889
Раик С.В. 291
Резниченко А.А. 493
Решеткина Д.А. 496
Романова А.А. 927
Романова Д.А. 614, 866
Руденко А.Э. 498
Румянцев А.А. 900
Рычкова Е.Н. 18, 139
Рязанова В.П. 800

**С**
Сабуканова Е.И. 500
Савкина А.И. 115
Савченко Е.А. 506
Савченко Л.В. 293
Садыкова Д.М. 18, 139
Салихова А.С. 487
Самбурская М.В. 502
Самойлова А.А. 803
Сафаров Э.Ф. 117
Сафиуллина К.В. 297, 881
Саяпина К.С. 910
Свиридова О.Я. 300
Седакова Е.П. 504, 884
Семенова А.П. 886
Семивеличенко Е.Д. 110
Сенина А.С. 119
Сергалиева М.У. 123, 151
Сивакова М.А. 619
Сидорова М.В. 126
Сидоров К.О. 807
Сильченко В.А. 506
Сиукаева Д.Д. 810
Скибенко Д.И. 509
Скитченко Р.К. 302
Смирнова А.В. 511, 567
Смирнов Д.С. 910
Соболева М.С. 514
Соколова А.О. 305
Соколова М.В. 900
Спирина Н.В. 309
Стороженко Я.А. 812
Стрелков С.В. 816
Стучаева А.А. 311
Суина И.О. 570, 655
Сулоев И.С. 658
Султанова Р.Ф. 314
Сульман А.М. 128
Суханова А.С. 819
Сынбулатов И.В. 131
Сысоев Ю.И. 55, 85, 96, 596

**Т**
Тарадейко Т.И. 33, 126, 134
Тарасова А.А. 537
Терентьева О.А. 455, 517, 519, 521
Терехин Д.С. 523
Терехова Е.А. 36
Терехов Р.П. 660
Тернинко Т.М. 696
Терновая Н.А. 821
Тимохина К.А. 525, 529
Титович И.А. 55
Тихонова В.В. 137
Томилова С.В. 316
Торкунова Е.А. 235
Труханова Ю.А. 889
Трушанова О.В. 929
Тюжин М.Г. 319, 531
Тягунова О.А. 18, 139

**У**
Убайдуллаева Х.А. 534
Угольцова В.Н. 823
Урванцева А.И. 321
Уэйли А.К. 663

**Ф**
Фархадова А.Ф. 555
Фарыгина Е.А. 826, 892
Фатеева Н.Ю. 142
Федорова И.В. 900
Федорович Н.А. 537
Филиппова Н.И. 539
Филиппова П.В. 144
Филиппов Д.А. 664
Фирсов Н.Р. 828
Фитисова А.И. 831, 834
Фомина Д.В. 903
Фролова В.В. 100, 146
Фролова Е.А. 684

**Х**
Хахулина А.И. 324
Хорошун И.В. 328
Хренова П.П. 542

**Ц**
Цветков Н.А. 545
Цибизова А.А. 483
Цукур А.А. 330
Цыганова В.А. 537
Цыкунова Н.С. 837

**Ч**
Чапчаева Л.А. 547
Черепанова Я.А. 667
Чистякова Е.Ю. 149
Чупров А.И. 334

**Ш**
Шадрин А.А. 551
Швецова В.Д. 840
Шилова Т.С. 521
Шинко Т.Г. 670
Шур Ю.В. 151
Шустов М.В. 337
Шутович М.А. 843

**Щ**
Щавлева Е.А. 673
Щукина А.В. 154

**Э**
Эрдни-Гаряев С.Э. 675

**Ю**
Юдилевич И.И. 846
Юдин Д.В. 678
Юрк О.В. 848
Юрочкин Д.С. 850
Юсов А.С. 157
Юсупов Р.Д. 115, 160
Юшина А.Д. 339

**Я**
Яковлева А.О. 163
Яковлева А.С. 702
Яковлева З.С. 681
Янушевская Ю.Д. 342
Ясинская Л.Е. 853
Яшков Д.Д. 907
Яштубаева А.Д. 343

**A**
Astanina A.K. 346

**F**
Fabrichnyy A.S. 349

**G**
Gazizova K.D. 580
Grinchenko N.A. 352

**K**
Kuchuk V.I. 580

**R**
Ryabov V. M. 346

**S**
Shirokova I.Yu. 580
Sirichenko T.I. 166

**T**
Toumi. A. 356
Trukhina. E.V. 356

**V**
Vrubel E.T. 359

# ОГЛАВЛЕНИЕ

**СЕКЦИЯ 1. ИННОВАЦИОННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА. РАЗРАБОТКА. ПРОИЗВОДСТВО. ТРАНСФЕР. ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА. МАРШРУТИЗАЦИЯ И МЕТОДОЛОГИЯ ПРОЦЕССОВ. АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ФАРМАКОЛОГИИ** . . . . . 15

ВОЗМОЖНОСТЬ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ РАСТИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ
*Абдалхамид_Хусейн М.А., асп. 2 года обучения* . . . . . 15

«ЗЕЛЕНЫЙ» СПОСОБ БРОМИРОВАНИЯ
*Алексеева В.А., Рычкова Е.Н., Садыкова Д.М., студ. 4 курса, Тягунова О.А., магистрант 2 года обучения* . . . . . 18

ИЗУЧЕНИЕ ХЕМОСЕЛЕКТИВНОСТИ РЕАКЦИИ ХИТОЗАНА С 1-АЗИДО-3-ХЛОРПРОПАН-2-ОЛОМ
*Артемьев А.А., студ. 4 курса* . . . . . 20

ГЕННОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВЕКТОРЫ НА ОСНОВЕ КАТИОННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИТОЗАНА
*Бадажкова В.Д., студ. 4 курса* . . . . . 22

ОЦЕНКА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО КАППА-АГОНИСТА НА МОДЕЛЯХ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ
*Батраков В.В., студ. 4 курса* . . . . . 26

СИНТЕЗ И АНАЛИЗ ПРОДУКТОВ РЕАКЦИИ КАРБОКСИМЕТИЛАЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ С О-ФЕНИЛЕНДИАМИНОМ
*Беляева А.В., бакалавр 4 года обучения, Кутькина Д.Н., асп. 3 года обучения* . . . . . 28

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РЕМАКСОЛА НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ
*Болотина Ю.Д., студ. 2 курса, Луст М.В., студ. 2 курса* . . . . . 31

ИЗУЧЕНИЕ реакции гидразида карбоксиэтилАЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ С АЛЬДЕГИДАМИ, СОДЕРЖАЩИМИ 5-НИТРОФУРАНОВЫЙ ЦИКЛ
*Галашева С.Н., магистрант 2 года обучения, Тарадейко Т.И., асп. 4 года обучения* . . . . . 33

ИЗУЧЕНИЕ АГРЕГАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ У ЖИВОТНЫХ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
*Гурова В.В., соискатель кафедры фармакологии и биоинформатики 1 года; Терехова Е.А., студ. 6 курса; Горбачева Е.А., студ. 4 курса; Проненко М.А., студ. 4 курса* . . . . . 36

МОДЕЛИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И МЕТОДЫ ЕЕ ОЦЕНКИ
*Демакова Н.В., студ. 2 курса, Краснова М.В., студ. 5 курса, Карпов А.А.* . . . . . 38

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА POLYSCIAS FRUTICOSA НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ
*Дулепов А.Д., студ. 4 курса, Радько С.В., ассистент* . . . . . 41

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЭТИЛТИОБЕНЗИМИДАЗОЛА ФУМАРАТА НА СКОРОСТНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ
*Дулепов А.Д., студ. 4-го курса; Радько С.В., ассистент* . . . . . 43

АНАЛИЗ СООТНОШЕНИЙ «СТРУКТУРА – АКТИВНОСТЬ»
ДЛЯ НЕОБЫЧНЫХ АНАЛОГОВ КОМБРЕТАСТАТИНА А-4 И 2-МЕТОКСИЭСТРАДИОЛА
*Евтеева Ю.А., студ. 5 курса, Зефиров Н.А., мл. науч. сотр.* . . . . . 46

ПОЛУЧЕНИЕ N-(2-АЗИДОЭТИЛ)ХИТОЗАНА
*Егоров А.Р., магистрант 1 курса* . . . . . 49

ТОКСИЧНОСТЬ НЕМЕНТОЛЬНЫХ МЯТНЫХ МАСЕЛ В ОТНОШЕНИИ КУЛЬТУРЫ
PARAMECIUM CAUDATUM
*Жученко Е.В., асп. 1 года обучения* . . . . . 52

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ (2E)-4-[2-(ДИЭТИЛАМИНО)ЭТОКСИ]-4-ОКСОБУТ-2-ЕНОВОЙ
КИСЛОТЫ БУТАНДИОАТА НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ В ТЕСТЕ «ЛАБИРИНТ БАРНС»
ПОСЛЕ ОККЛЮЗИИ СРЕДНЕЙ МОЗГОВОЙ АРТЕРИИ
*Загладкина Е.В., студ. 5 курса, Крошкина К.А., студ. 4 курса, Титович И.А., м.н.с. ЦЭФ,*
*Сысоев Ю.И., асп. 3 года* . . . . . 55

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОГРИБКОВОГО ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
ДИТИАДИАЗОЛОВ
*Кавас А.С., студ. 4 курса ФПТЛ* . . . . . 57

МОНО-N-АЛКИЛИРОВАНИЕ АМИНОКИСЛОТ ХЛОРАЦЕТАМИДОМ
*Кавина М.А., аспирант 4 года обучения* . . . . . 60

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ N-АРИЛБЕНЗАМИДИНОВ
*Колесник Д.А., студ. 5 курса* . . . . . 63

СИНТЕЗ НОВЫХ N-АРИЛАЦЕТАМИДИНОВ, ДОКАЗАТЕЛЬСТВО ИХ СТРОЕНИЯ
И ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ
*Колесник Д.А., студ. 5 курса, Марьюшкина В.С., студ. 3 курса, Галынкина Е.О., студ. 3 курса* . . . . . 66

ОПТИМИЗАЦИЯ И РАЗВИТИЕ МЕТОДА СИНТЕЗА ПИРАНОКСАЗИНОВ
*Комиссаров В.О., асп. 2-го года обучения* . . . . . 69

СИНТЕЗ, ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРЫ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
ОРИГИНАЛЬНОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ИНГИБИТОРА ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ ВИЧ-1
ИЗ ГРУППЫ ПИРИМИДИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОФЕНОНА
*Корсакова Е.А., асп. 1 года обучения* . . . . . 71

ВЛИЯНИЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА СОЛОДКИ ГОЛОЙ НА ПРОЦЕССЫ ОБУЧЕНИЯ
И ПАМЯТИ НА МОДЕЛИ СКОПОЛАМИНОВОЙ АМНЕЗИИ У КРЫС
*Кошкина А.В., магистрант 2 курса* . . . . . 75

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА И ПРЕПАРАТОВ
БАЗОВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПОСТИНФАРКТНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У НОРМОГЛИКЕМИЧЕСКИХ КРЫС
*Краснова М.В., студ. 5 курса* . . . . . 77

СИНТЕЗ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО 3-(4-ПИРИДИНИЛ)-1H-ИНДОЛА
*Кривоколыско Б.С., студ. 5 курса* . . . . . 80

СИНТЕЗ N-(5-НИТРОФУРФУРИЛИДЕН)ГИДРАЗИДОВ КАРБОКСИЭТИЛАЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ИЗУЧЕНИЕ ИХ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ
*Кутькина Д.Н., аспирант 3 года обучения, Галашева С.Н., магистрант 2 года обучения* . . . . . 82

ВЛИЯНИЕ 6-ОКСО-1-ФЕНИЛ-2-(ФЕНИЛАМИНО)-1,6-ДИГИДРОПИРАМИДИН-4-НАТРИЯ-ОЛЯТА НА ПОВЕДЕНИЕ КРЫС ПОСЛЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ
*Маквана Л.Т., студ. 5 курса, Модисе К., студ. 5 курса, Сысоев Ю.И., асп. 3 года обучения* . . . . . 85

ДРАГ-ДИЗАЙН «DRUG-DESIGN»
*Миронова В.И., Гордеева В.В., студ. 1 курса* . . . . . 89

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АКТОВЕГИНА И ПЕНТОКСИФИЛЛИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ КОНЕЧНОСТИ
*Митрохина А.В., студ. 4 курса* . . . . . 91

СРАВНЕНИЕ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ДЕКСТРАНА И АЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ
*Михайлова П.А., бакалавр 4 года обучения, Кутькина Д.Н., асп. 3 года обучения* . . . . . 93

ВЛИЯНИЕ 6-ОКСО-1-ФЕНИЛ-2-(ФЕНИЛАМИНО)-1,6-ДИГИДРОПИРИМИДИН-4-ОЛЯТА НАТРИЯ НА ДВИГАТЕЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ ПЕРЕДНИХ И ЗАДНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У КРЫС ПОСЛЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ
*Модисе К., студ. 5 курса, Маквана Л.Т., студ. 5 курса, Сысоев Ю.И., асп. 3 года обучения* . . . . . 96

СИНТЕЗ НОВЫХ 4,4-ДИМЕТИЛ-9-ОКСО-4,4a-ДИГИДРО-9H-КСАНТЕН-2-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ
*Мороз Т.В., студ. 4 курса, Фролова В.В., асп. 2 года обучения* . . . . . 100

О ПОСТАНОВКЕ ЗАДАЧ ОПТИМИЗАЦИИ ПРОЦЕССОВ СИНТЕЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ
*Москвина Е.С., магистрант 2года обучения* . . . . . 102

СЕМАКС КАК КОРРЕКТОР ИЗМЕНЕНИЙ В СИСТЕМЕ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ДЕПРЕССИИ
*Мурталиева В.Х., ассистент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии* . . . . . 105

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АЛГОРИТМОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ ГЕНЕРАЦИИ ХИМИЧЕСКИХ СТРУКТУР, АФФИННЫХ К ЗАДАННОЙ БЕЛКОВОЙ МИШЕНИ
*Пац К.М., магистрант 1 года обучения* . . . . . 107

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПРЕПАРАТА БИС(2-[(2E)-4-ГИДРОКСИ-4-ОКСОБУТ-2-ЕНОИЛОКСИ]-N,N-ДИЭТИЛЭТАНАМИНИЯ) БУТАНДИОАТА С НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫМ ДЕЙСТВИЕМ
*Плиско Г.А., студ. 5 курса, Семивеличенко Е.Д., студ. 5 курса* . . . . . 110

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ НА СИЛУ ХВАТА ПРИ КУРСОВОМ ВВЕДЕНИИ
*Поверяева М.А., студ. 2 курса, Дулепов А.Д., студ. 4 курса, Радько С.В., ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии СПХФУ* . . . . . 113

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СОРБЕНТОВ ПРИ ОЧИСТКЕ ПАРАЦЕТАМОЛА
*Савкина А.И., студ. 4 курса, Юсупов Р.Д., маг. 1 курса* . . . . . 115

СИНТЕЗ НОВЫХ 2-(1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ИЛ)-ДИГЕКСАНОВЫХ КИСЛОТ ОБЛАДАЮЩИХ АНАЛЬГЕЗИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ
*Сафаров Э.Ф., студ. 4 курса ФПТЛ* . . . . . 117

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГИДРОГАЛОГЕНИДОВ АМИДРАЗОНОВ
*Сенина А.С., асп. 4 года обучения* . . . . . 119

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЭКСТРАКТА АСТРАГАЛА ЛИСЬЕГО НА ПОКАЗАТЕЛИ СТРЕСС-РЕАКЦИИ
*Сергалиева М.У., старший преподаватель* . . . . . 123

ПОЛУЧЕНИЕ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА КАРБОКСИЭТИЛАЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ
*Сидорова М.В., магистрант 2 года обучения, Тарадейко Т.И., асп. 4 года обучения* . . . . . 126

РАЗРАБОТКА НОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПОЛУЧЕНИЯ ВИТАМИНА Е
*Сульман А.М., асп. 1 года обучения* . . . . . 128

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НАРКОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ И ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ГРУППЫ ПИРРОЛИДИНОФЕНОНА
*Сынбулатов И.В., асп. 1 года обучения* . . . . . 131

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИИ АЗИДА КАРБОКСИЭТИЛАЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ С БЕНЗИЛАМИНОМ
*Тарадейко Т.И., асп. 4 года обучения* . . . . . 134

СИНТЕЗ НОВЫХ 2,2’-[(ХИНОКСАЛИН-2,3-ДИИЛ)БИС(3-ФЕНИЛ-1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-1,5-ДИИЛ)]ДИ-ПРОПАНОВЫХ КИСЛОТ ОБЛАДАЮЩИХ АНАЛЬГЕЗИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ
*Тихонова В.В., студ. 5 курса* . . . . . 137

СИНТЕЗ ПОЛИ (D, L-ЛАКТИДА) В УСЛОВИЯХ МИКРОВОЛНОВОЙ АКТИВАЦИИ
*Тягунова О.А., маг. 2 года обучения, Алексеева В.А., студ. 4 курса,*
*Садыкова Д.М., студ. 4 курса, Рычкова Е.Н., студ. 4 курса* . . . . . 139

МАСЛО АМАРАНТА-ПЕРСПЕКТИВНОЕ СЫРЬЕ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ
*Фатеева Н.Ю., ординатор 1 года обучения* . . . . . 142

СИНТЕЗ ХРОМОНЗАМЕЩЕННЫХ АЛЛИЛАМИНОВ – НОВОГО КЛАССА АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫХ СРЕДСТВ
*Филиппова П.В., магистрант 1 года обучения* . . . . . 144

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 4,4А-ДИГИДРОКСАНТОНА И ИХ АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ
*Фролова В.В., асп. 2 года обучения, Мороз Т.В., студ. 4 курса* . . . . . 146

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА АКТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ФУМАРАТ- И МАЛАТСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ ДИМЕТИЛАМИНОЭТАНОЛА
*Чистякова Е.Ю., асп. 3 года обучения* . . . . . 149

ЭКСТРАКТ АСТРАГАЛА ЛИСЬЕГО КАК СРЕДСТВО КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ
*Шур Ю.В., ассистент, Сергалиева М.У., старший преподаватель* . . . . . 151

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИИ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА КАРБОКСИМЕТИЛАЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ С АНТИБИОТИКАМИ
*Щукина А.В., магистрант 1-го года обучения, Михайлова П.А., бакалавр 4-го года обучения, Кутькина Д.Н., аспирант 3го года обучения* . . . . . 154

СИНТЕЗ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ХЛОРИДОВ 1-ЗАМЕЩЕННЫХ 7-(н-БУТОКСИ)-6-МЕТОКСИ-3-МЕТИЛ-3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИНИЯ
*Юсов А.С., аспирант второго года обучения* . . . . . 157

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССА N-АЦЕТИЛИРОВАНИЯ П-АМИНОФЕНОЛА
*Юсупов Р.Д., магистрант 1 курса, Воронов А.О., асп. 4 года обучения* . . . . . 160

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИИ АЦИЛИРОВАНИЯ П-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ КАРБОКСИМЕТИЛАЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТОЙ
*Яковлева А.О., магистрант 1-го года обучения, Кутькина Д.Н., аспирант 3-го года обучения* . . . . . 163

CORE/SHELL $SiO_2/Fe_3O_4$ NANOPARTICLES AS A PROMISING CARRIER FOR THROMBOLYTIC AGENTS
*Sirichenko T. I., 1st year student (M.D.)* . . . . . 166

**СЕКЦИЯ 2. ИННОВАЦИИ В БИОТЕХНОЛОГИИ И БИОИНЖЕНЕРИИ: ПРОРЫВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПРОИЗВОДСТВЕ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ. МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ** . . . . . 169

ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО ГОРМОНА КОРТИКОСТЕРОНА НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ ТОЛЛ-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В УСЛОВИЯХ IN VITRO
*Абраменко Д.А., студ. 4 курса* . . . . . 169

ПОТРЕБЛЕНИЕ МЯСА И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ
*Авдюхин И.Г., Козлов Д.А., студ. 4 курса* . . . . . 171

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПАРАДОКСАЛЬНОГО СИГНАЛЬНОГО ПУТИ BRAF-КИНАЗЫ МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ
*Австрикова М.В., студ. 4 курс* . . . . . 173

СПОСОБЫ ВЫДЕЛЕНИЯ И ОЧИСТКИ КЛОСТРИДИАЛЬНЫХ КОЛЛАГЕНАЗ
*Алишева Л.М., магистр 1 года обучения* . . . . . 176

ПОЛУЧЕНИЕ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ ПОЛИКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ К ТОТАЛЬНОЙ ФРАКЦИИ ДЕФЕНСИНОВ КРЫСЫ
*Андреева Е.А., магистр 2 года обучения* . . . . . 178

РЕГУЛЯЦИЯ БИОСИНТЕЗА ЛИПАЗЫ МИКРОМИЦЕТОМ ASPERGILLUS ORYZAE ШТАММ 55
*Арсланова Н.С., студ. 4 курса* . . . . . 181

ИССЛЕДОВАНИЕ ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПОЛИМЕРНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПОЛИМИКСИНА В1 НА ОСНОВЕ СОПОЛИМЕРОВ ВИНИЛПИРРОЛИДОНА
*Ачилова Е.Л., магистр 2 года обучения* . . . . . 183

ОПТИМИЗАЦИЯ СПОСОБА ПОДГОТОВКИ ПОСЕВНОГО МАТЕРИАЛА ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ ПОЛИСАХАРИДНОЙ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ
*Белянкин А.А., студ. 4 курса* . . . . . 186

ОЧИСТКА И КОНЦЕНТРИРОВАНИЕ НАТИВНОГО РАСТВОРА ЧАЙНОГО ГРИБА (MEDUSOMYCES GISEVI LINDAU)
*Буланов М.Д., студ. 4 курса* . . . . . 189

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ КОЛЛАГЕНАЗ
*Владимирова К.В., магистр. 1 года обучения* . . . . . 193

РАЗРАБОТКА РАЦИОНАЛЬНОГО СОСТАВА ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ ДЛЯ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ПРОДУЦЕНТА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ ASPERGILLUS ORYZAE
*Володина Е.В., магистр 2 года обучения* . . . . . 196

МЕТОДИКА ВЫДЕЛЕНИЯ ЧИСТОЙ КУЛЬТУРЫ БАКТЕРИЙ РОДА BACILLUS SUBTILIS И ИХ ИДЕНТИФИКАЦИЯ
*Воротынцева В.В., студ. 4 курса, Койлыбаева М.К., доктарант 3 года обучения* . . . . . 198

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПОЛИМИКСИНА B1, МОДИФИЦИРОВАННОГО СОПОЛИМЕРАМИ ВИНИЛОВОГО СПИРТА
*Гайдукова В.А., магистр. 2 года обучения* . . . . . 201

ОЧИСТКА РАСТИТЕЛЬНОЙ ПРОТЕАЗЫ ИЗ ПОДМАРЕННИКА НАСТОЯЩЕГО ТРАВЫ (Galium verum) С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СОРБЦИОННЫХ И МЕМБРАННЫХ МЕТОДОВ
*Грачева А.А., магистр 2 года обучения* . . . . . 204

ПЕРСПЕКТИВЫ 3D ТЕХНОЛОГИЙ В БИОТЕХНОЛОГИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ КЛЕТОК
*Гусев К.А., студ. 4 курса, Данилов Л.Г., студ. 4 курса* . . . . . 207

ОРГАНИЗАЦИЯ И ПРОЕКТИРОВАНИЕ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА (РЕГИОНАЛЬНЫЙ ИНЖИНИРИНГОВЫЙ ЦЕНТР)
*Дворяшин Ю.С., магистр 1 года обучения* . . . . . 210

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНОГО МАЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА МЕТФОРМИНА НА СОДЕРЖАНИЕ ГЛИКОГЕНА В СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦАХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ОЖИРЕНИИ
*Дзейтова Л.М., студ. 4 курса, Артемьев А.А., студ. 4 курса, Белых М.А., асп. 2 года обучения* . . . . . 212

ВЛИЯНИЕ МАЛОБЕНА НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У МЫШЕЙ ЛИНИИ C57BL/6C НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ
*Дзейтова Л.М., студ. 4 курса, Заблоцкая А.О., студ. 4 курса, Белых М.А., асп. 2 года обучения* . . . . . 215

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БЕЛКОВ
*Душенькина А.Г., студ. 3 курса* . . . . . 217

БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ВЫХОДА БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ
*Еманов С.О., студ. 5 курса* . . . . . 219

ИЗУЧЕНИЕ СОРБЦИОННЫХ СВОЙСТВ МИЦЕЛИЯ POLYPORUS CILIATUS В ОТНОШЕНИИ НЕКОТОРЫХ ТЯЖЁЛЫХ МЕТАЛЛОВ
*Захарова С.А., студ. 4 курса* . . . . . 222

ВЫДЕЛЕНИЕ ДЕФЕНСИНОВ ИЗ КУЛЬТУРЫ КЛЕТОК HL – 60
*Као К.Н., магистр 1 года обучения* . . . . . 225

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ГИДРОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ ИЗ РАЗЛИЧНОГО СЫРЬЯ
*Князева И.Ю., студ. 3 курса* . . . . . 227

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА ХОЛЕСТЕРОЛОКСИДАЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ
*Королева А.А., магистр 2 года обучения* . . . . . 229

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ БЕЛКОВОЙ ПРИРОДЫ
*Краснова О.А., Забавкина А.А., студ. 3 курса* . . . . . 232

ЭЛЕКТРОФОРМОВАНИЕ НЕТКАНЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА ИЗ РАСТВОРОВ РАЗБАВЛЕННЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ
*Крыжановская В.С., студ. 3 курса; Торкунова Е.А., студ. 3 курса* . . . . . 235

ИЗУЧЕНИЕ АНТАГОНИСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ШТАММА STREPTOMYCESCREMEUS 0729
*Круглова А.С., студ. 4 курса* . . . . . 238

ВЫДЕЛЕНИЕ И ФРАКЦИОНИРОВАНИЕ КОМПЛЕКСА ПЕПТИДОВ ИЗ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ОРГАНОВ ЖИВОТНЫХ
*Кулькова В.О., студ. 4 курса* . . . . . 241

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ВВЕДЕНИЯ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ЛАКТОФЕРРИНА НА ЭКСПРЕССИЮ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ
*Курашкина Е.А., студ. 3 курса* . . . . . 243

ВЫДЕЛЕНИЕ И ОЧИСТКА ПРОКАЛЬЦИТОНИНА ИЗ ГЕННОМОДИФИЦИРОВАННЫХ КЛЕТОК E. COLI. ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ ДЛЯ КАЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА ЦЕЛЕВОГО ПРОДУКТА
*Кухарева А.П., студ. 4 курса* . . . . . 245

ФЕРМЕНТЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ – ИСТОЧНИК ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
*Лисун Е.А., магистр 1 года обучения* . . . . . 248

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ШТАММА STREPTOMYCES IMBRICATUS ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БИОПРЕПАРАТА ДЛЯ ЗАЩИТЫ РАСТЕНИЙ
*Лукашевич Е.О., магистр 2 года обучения* . . . . . 251

ГИДРОЛИТИЧЕСКИЕ ФЕРМЕНТЫ В СОСТАВЕ НАТИВНОГО РАСТВОРА MEDUSOMYCES GISEVII LINDAU
*Лунева Н.М., магистр 2 года обучения* . . . . . 254

ПОДДЕРЖИВАЮЩИЙ ОТБОР И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ШТАММА STREPTOMYCES AURANTIACUS 775 – ПРОДУЦЕНТА БАВ
*Матвеева Л.Р., студ. 4 курса* . . . . . 257

СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ГИАЛУРОНИДАЗ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ СЫРЬЯ
*Мельникова Я.В., асп. 3 года обучения* . . . . . 259

ПОЛУЧЕНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ВЫСОКОСТАБИЛЬНОГО ТРОМБОЦИТАРНОГО ФАКТОРА РОСТА ЧЕЛОВЕКА В КЛЕТКАХ МЕТИЛОТРОФНЫХ ДРОЖЖЕЙ P. PASTORIS
*Мистерова А.В., студ. 4 курса* . . . . . 264

ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ШТАММА ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ
*Найденова А.С., магистр 2-го года обучения* . . . . . 267

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ЭМБРИОНАЛЬНОЙ ВЕКТОРНОЙ ВАКЦИНЫ НА ОСНОВЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ВИРУСА ГРИППА
*Новикова Д.В., магистр 2 курса* . . . . . 269

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИПАЗЫ И МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЕЕ АКТИВНОСТИ В ФЕРМЕНТАТИВНЫХ ПРЕПАРАТАХ
*Парфененкова А.Н., студ. 3 курса* . . . . . 272

ДИГИДРОКСАНТОНЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ, ОБЛАДАЮЩИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТЬЮ
*Парфенов Д.Ф., студ. 4 курса* . . . . . 275

ВЛИЯНИЕ РЕНТГЕНОВСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА АКТИВИРОВАНОЕ ЧАСТИЧНОЕ ТРОМБОПЛАСТИНОВОЕ И ТРОМБИНОВОЕ ВРЕМЯ КОАГУЛЯЦИОННОГО ПРОЦЕССА КРОВИ
*Петров Д.В., студ. 2 курса* . . . . . 278

ИССЛЕДОВАНИЕ ОБРАТИМОЙ СОИММОБИЛИЗАЦИИ ФЕРМЕНТОВ ИЗ РАЗЛИЧНОГО СЫРЬЯ С ЦЕЛЬЮ СОЗДАНИЯ ИННОВАЦИОННОЙ ФАРМКОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ФЕРМЕНТНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
*Пилипчук Ю.П., магистр 2 года обучения* . . . . . 281

ПРОТЕОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НАНОКОМПЛЕКСОВ НА ОСНОВЕ ХИМОТРИПСИНА И НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА
*Плющенко А.В., м.н.с., асп. 3 года обучения, Митусова К.А., студ. 5 курса* . . . . . 284

ВЫДЕЛЕНИЕ ЭКЗОПОЛИСАХАРИДОВ ИЗ КУЛЬТУРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ FLAMMULINA VELUTIPES (CURTIS) SINGER ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИХ АНТИКОМПЛЕМЕНТАРНОЙ АКТИВНОСТИ
*Полосин М.А., магистр 2 года обучения* . . . . . 286

ИЗУЧЕНИЕ КИНЕТИКИ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ РЕАКЦИИ РАСЩЕПЛЕНИЯ ОКРАШЕННОГО КОЛЛАГЕНА
*Попова Н.В., магистр 2 года обучения* . . . . . 288

ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ДНК С N-[4-(N,N,N-ТРИМЕТИЛАММОНИЙ)БЕНЗИЛ]ХИТОЗАНОМ
*Раик С.В., магистр 1 года* . . . . . 291

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ СЕРИИ СТАБИЛЬНОСТИ ПРЕПАРАТ ТУБЕРКУЛИН С КОНЦЕНТРАЦИЕЙ 5 ТЕ
*Савченко Л.В., магистр 2 года обучения* . . . . . 293

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ИНЖИНИРИНГ КЛЕТОК МЛЕКОПИТАЮЩИХ ДЛЯ СОЗДАНИЯ УЛУЧШЕННЫХ ПРОДУЦЕНТОВ РЕКОМБИНАНТНЫХ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ
*Сафиуллина К.В., магистр 1 года обучения* . . . . . 297

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ВЫДЕЛЕНИЯ КОМПЛЕКСА ФЕРМЕНТОВ ИЗ КУЛЬТУРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ASPERGILLUS ORYZAE
*Свиридова О.Я., магистр 2 года обучения* . . . . . 300

ЭВОЛЮЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С АПОМИКСИСОМ У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ СЕМЕЙСТВА BRASSICACEAE
*Скитченко Р.К., магистр 2 года обучения*. . . . . 302

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДИКИ КОНТРОЛЯ ГЕМАГГЛЮТИНИНА В ГРИППОЗНЫХ ВАКЦИНАХ
*Соколова А.О., магистр 2 года обучения*. . . . . 305

РОЛЬ ДЕФЕНСИНОВ В РЕГУЛЯЦИИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ РЕАКЦИЙ В УСЛОВИЯХ ЭМОЦИОНАЛЬНО-ФИЗИЧЕСКОГО СТРЕССА
*Спирина Н.В., магистр 2 года обучения* . . . . . 309

ВЫДЕЛЕНИЕ И ОЧИСТКА ПРОТЕАЗ ИЗ ЖИВТНОГО СЫРЬЯ
*Стучаева А.А., студ. 4 курса ФПТЛ* . . . . . 311

ВЫДЕЛЕНИЕ И ОЧИСТКА ЛАКТОФЕРРИНА КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА. СРАВНЕНИЕ СТРЕССПРОТЕКТИВНОЙ АКТИВНОСТИ НАТИВНЫХ ФОРМ ЛАКТОФЕРРИНОВ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА И ЧЕЛОВЕКА
*Султанова Р.Ф., студ. 3 года обучения* . . . . . 314

КУЛЬТУРА КЛЕТОК DIGITALIS SPP. КАК ПРОДУЦЕНТ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ
*Томилова С.В., асп. 2 года обучения*. . . . . 316

ВЫДЕЛЕНИЕ И ОЧИСТКА РЕННИНА ИЗ РАЗЛИЧНОГО СЫРЬЯ
*Тюжин М.Г., магистр 1 года обучения* . . . . . 319

ШТАММЫ HAEMOPHILUS INFLUENZAE ТИП B – ПРОДУЦЕНТЫ ПОЛИРИБОЗИЛРИБИТОЛФОСФАТА, ИСПОЛЬЗУЕМОГО КАК СУБСТАНЦИЯ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ПОЛИСАХАРИДНЫХ ВАКЦИН
*Урванцева А.И., магистр 1 года обучения*. . . . . 321

ПОДБОР АЛЬТЕРНАТИВНЫХ СХЕМ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЙ ОЧИСТКИ МОНОКЛОНАЛЬНОГО АНТИТЕЛА IgG1 ТИПА BCD-089
*Хахулина А.И., магистр 1 года обучения*. . . . . 324

ИССЛЕДОВАНИЕ ПАТОГЕННОСТИ ВИРУСА ПРОСТОГО ГЕРПЕСА II ТИПА НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ (МОРСКИХ СВИНКАХ)
*Хорошун И.В., магистр 2-го года обучения*. . . . . 328

СРАВНЕНИЕ ПОДХОДОВ К ИССЛЕДОВАНИЮ РАСТВОРИМОСТИ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ
*Цукур А.А., магистр 2 года обучения*. . . . . 330

LAB SCALE ПРОИЗВОДСТВО ПЛАЗМИДНОЙ ДНК ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЧИСТОТЫ
*Чупров А.И., магистр 1 курса*. . . . . 334

ЭКСПРЕССИЯ TOLL ПОДОБНОГО РЕЦЕПТОРА TOLL 4 В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТРЕССА
*Шустов М.В., студ. 1 курса* . . . . . 337

ПИТАТЕЛЬНЫЕ СРЕДЫ ДЛЯ ПРОМЫШЛЕННОГО КУЛЬТИВИРОВАНИЯ HAEMOPHILUS INFLUENZAE ТИП В
*Юшина А.Д., магистр 1-го года обучения* . . . . . 339

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ВЫДЕЛЕНИЯ И ОЧИСТКИ КОКАРБОКСИЛАЗЫ
*Янушевская Ю.Д., магистр 1 года обучения* . . . . . 342

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ВЫДЕЛЕНИЯ И ОЧИСТКИ КОМПЛЕКСА ПЕПТИДОВ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА
*Яштубаева А.Д., магистр 2 года обучения* . . . . . 343

PERSPECTIVES OF 3D-BIOPRINTING
*Astanina A.K., Vice Dean of Master Studies; Ryabov V. M., Sen. Lab. Tech., laboratory of artificial organs, biomedical department, Science Research Center* . . . . . 346

THE DEVELOPMENT OF ION-EXCHANGE CHROMATOGRAPHY AS A STAGE OF A BIOPROCESS FOR THE PREPARATION OF RECOMBINANT ADENO-ASSOCIATED VIRAL VECTORS FOR GENE THERAPY OF HEREDITARY DISEASES
*Fabrichnyy A.S., 1st year MSc program* . . . . . 349

THE STUDY OF THE ORGANIZATION “COLD CHAIN” ILLUSTRATED BY THE DOMESTIC MANUFACTURER OF IMMUNOBIOLOGICAL DRUGS
*Grinchenko N.A., 2nd year student* . . . . . 352

OPTIMISATION DE LA BIOACCUMULATION D’HYDRATES CARBONE DANS LES MICROALGUES «CHLORELLA SOROKINIANA»
*Toumi. A., acn. 1ère année (doctorant); Trukhina. E.V., acn. 2ème année (doctorant)* . . . . . 356

PERSONALIZED MEDICINE
*Vrubel E.T., 2nd year student* . . . . . 359

**СЕКЦИЯ 3. ТЕХНОЛОГИЯ ПРОИЗВОДСТВА ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ** . . . . . 361
ПРОЦЕДУРА КОНТРОЛЯ ОТКЛОНЕНИЙ
*Александрина Н.А., студ. 4 курса* . . . . . 361

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК, СОДЕРЖАЩИХ СУХОЙ ЭКСТРАКТ ЭХИНАЦЕИ, СУХОЙ ЭКСТРАКТ СОЛОДКИ И ПАРАЦЕТАМОЛ
*Амелина П.С., магистр. 2 года обучения, Краснова А.П., студ. 4 курса* . . . . . 363

ВЛИЯНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ ФЛАВОНОИДОВ ИЗ КАСАТИКА МОЛОЧНО-БЕЛОГО ТРАВЫ
*Ароян М.В., асп. 2 года обучения, Гончарова С.Б., магистр.1 года обучения* . . . . . 366

АНАЛИЗ ОДНОЙ МОДЕЛИ БИОХИМИЧЕСКОГО РЕАКТОРА
*Асанова Г.Г., студ. 3 курса; Галина З.Р., студ. 3 курса* . . . . . 369

ВАЛИДАЦИЯ ОЧИСТКИ ОБОРУДОВАНИЯ КАК ИНСТРУМЕНТ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА В ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
*Аянов А.А., студ. 4 курса* . . . . . 372

ЗАМОРАЖИВАНИЕ КАК ПРОЦЕСС, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ КАЧЕСТВО ЛИОФИЛИЗАТА
*Багаев И.А., магистр. 1 года обучения* . . . . . 375

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ УПАКОВКИ НА СТАБИЛЬНОСТЬ ИНГРЕДИЕНТОВ ПОЛИВИТАМИННЫХ ПОРОШКОВ ДЛЯ ДЕТЕЙ
*Баркова Ю.О., студ. 4 курса* . . . . . 378

ФОРМИРОВАНИЕ МОДЕЛИ ПЕРЕНОСА ТЕХНОЛОГИИ
*Бачурина А.В., магистр. 1 года обучения* . . . . . 380

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЭКСТРАКТОВ С ВЫСОКИМ СОДЕРЖАНИЕМ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ
*Белокуров С.С., асп. 1 года обучения* . . . . . 383

ПОДХОДЫ К ПРОЕКТИРОВАНИЮ СИСТЕМЫ ВЕНТИЛЯЦИИ И КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ
*Буянова Т.А., студ. 3 курса* . . . . . 385

ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ ДЕТСКОГО ГИПОАЛЛЕРГЕННОГО ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЗИМНИЙ ПЕРИОД ВРЕМЕНИ
*Вальцева К.А., магистр. 1 года обучения* . . . . . 386

РАЗРАБОТКА СОСТАВА КРЕМА С ЛИПОСОМАМИ ВОССТАНОВЛЕННОГО КОЭНЗИМА Q10
*Гаврилова О.Д., магистр. 2 года обучения* . . . . . 388

ИССЛЕДОВАНИЕ ЧИСЛОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КОРНЯ СЕЛЬДЕРЕЯ
*Гарифуллин Р.Д., студ. 4 курса* . . . . . 391

ВАЛИДАЦИЯ И ПОКАЗАТЕЛИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ ВАЛИДАЦИОННЫЕ ПРОЦЕССЫ
*Голубев А.Н., студ. 3 курс ФПТЛ* . . . . . 393

РАЗРАБОТКА АППАРАТУРНОГО ОФОРМЛЕНИЯ И ТЕХНОЛОГИИ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО САХАРНОГО СИРОПА
*Гореленкова Е.А., студ. 3 курса; Васильева Ю.С., студ. 3 курса* . . . . . 396

РИСК-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ПОДХОД ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ВАЛИДАЦИИ В РАМКАХ ТРЕБОВАНИЙ GMP
*Дитковский Г.А., магистр. 1 курса* . . . . . 399

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТОВ КРАПИВЫ ДВУДОМНОЙ И ХМЕЛЯ ОБЫКНОВЕННОГО НА РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЭМУЛЬСИОННОГО КРЕМА
*Дроздов М.А., магистр. 2 года обучения* . . . . . 403

ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССА ПОЛИЭКСТРАКЦИИ СБОРА «ЗВЕРОБОЙ-РОМАШКА-КАЛЕНДУЛА» РЯДОМ РАСТВОРИТЕЛЕЙ С ВОЗРАСТАЮЩЕЙ ПОЛЯРНОСТЬЮ
*Дурягина Е.Н., магистр. 1 года обучения* . . . . . 406

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТОВ ГЕРАНИ ЛУГОВОЙ ТРАВЫ И ОЛЬХИ СОПЛОДИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЛОСТИ РТА
*Евстигнеева К.С., студ. 4 курса* . . . . . 410

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ БИОМАССЫ ПОЛИСЦИАСА ПЯТИЛИСТНОГО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ НАРУШЕНИЙ ЖИРОВОГО ОБМЕНА
*Егорова А.Р., магистр. 2 года* . . . . . 413

ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ В СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАЦИИ
*Заблоцкая А.О., студ. 4 курса* . . . . . 415

ВЫБОР ПЛЁНКООБРАЗОВАТЕЛЯ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ДВУХСЛОЙНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПЛЁНКИ
*Иванова М.С., студ. 4 курса* . . . . . 418

ВЫБОР МЕТОДА ЭКСТРАКЦИИ ЦВЕТКОВ ПИЖМЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ ДВУХФАЗНОГО ЭКСТРАГЕНТА
*Илларионова А.В., магистр. 2 года обучения* . . . . . 421

РАЗРАБОТКА СОСТАВОВ ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ АНТИЦЕЛЛЮЛИТНОГО ДЕЙСТВИЯ СО СПИРТОВЫМ И МАСЛЯНЫМ ЭКСТРАКТАМИ ЦВЕТКОВ ПИЖМЫ
*Илларионова А.В., магистр. 2 года обучения* . . . . . 423

ПЕРЕХОД ОТ КЛАССИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ ВАЛИДАЦИИ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА К ВЕРИФИКАЦИИ
*Исламов Д.Р., магистр.1 года обучения* . . . . . 426

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОЛУЧЕНИЯ ГЕЛЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА
*Карим А.Г., студ. 5 курса* . . . . . 430

РАЗРАБОТКА ПРОГРАММЫ ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫХ ИСПЫТАНИЙ ОПЫТНОГО ОБРАЗЦА ИЗДЕЛИЯ ВОЕННОЙ ТЕХНИКИ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ КИСЛОРОДА МЕДИЦИНСКОГО В ПОЛЕВЫХ УСЛОВИЯХ С УЧЕТОМ РЕЗУЛЬТАТОВ РИСК-АНАЛИЗА
*Кассу Е.М., асп. 3 года обучения* . . . . . 432

ВЛИЯНИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ГОТОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НА ВЫБОР НОСИТЕЛЯ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫМ ЖИВОТНЫМ
*Кириченко Д.В., руководитель провизорской службы* . . . . . 435

СОВРЕМЕННЫЕ СИСТЕМЫ ПОДГОТОВКИ ВОЗДУХА НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ
*Кодаш А.А., студ. 3 курса* . . . . . 438

ИССЛЕДОВАНИЕ КИНЕТИКИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ 5-[2-(3-ТРЕТ-БУТИЛАМИНО-2-ГИДРОКСИПРОПОКСИ)ФЕНОКСИМЕТИЛ]-3-МЕТИЛ-1,2,4-ОКСАДИАЗОЛА ГИДРОХЛОРИДА ИЗ ГЛАЗНЫХ ПЛЕНОК
*Король М.В., асп. 4 года обучения* . . . . . 440

ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ: ИХ ПРИМЕНЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ
*Кузнецов А.Г., студ. 2 курса; Осколков Д.В., студ. 2 курса* . . . . . 443

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ОЧИЩЕННОГО ЭКСТРАКТА ДЛЯ ВЫДЕЛЕНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ФЛАВОНОИДОВ
*Лежнева К.Е., магистр. 2 года обучения* . . . . . 446

ПЕРСПЕКТИВА ПОЛУЧЕНИЯ ДВУХСЛОЙНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ
*Лисина С.С., магистр. 1 года обучения* . . . . . 448

ОСОБЕННОСТИ СОСТАВОВ КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ДЛЯ СУХОЙ КОЖИ
*Лякишев Е.Ю., магистр. 1 года обучения* . . . . . 451

ЗАЩИТНЫЕ ПЛЕНОЧНЫЕ ПОКРЫТИЯ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ ЛАТЕКСОВ АКРИЛОВЫХ СОПОЛИМЕРОВ
*Майнугин В.С., магистр 1 курса* . . . . . 453

ПРИМЕНЕНИЕ ГОРЯЧЕЙ ЭКСТРУЗИИ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
*Мамаева М.А., студ. 3 курса, Гусев К.А., студ. 4 курса, Терентьева О.А., асп. 2 года обучения* . . . . . 455

РАЗРАБОТКА ПРОЦЕДУРЫ ОТБОРА ПРОБ ПРИ ВХОДНОМ КОНТРОЛЕ СЫРЬЯ С УЧЕТОМ АНАЛИЗА РИСКОВ
*Марголин В.В., студ. 4 курса* . . . . . 459

АНАЛИЗ ДОКУМЕНТАЦИИ СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА ПРЕДПРИЯТИЯ ДЛЯ ДОКУМЕНТИРОВАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ ДВУХКОМПОНЕНТЫХ СУППОЗИТОРИЕВ
*Метелева В.Д., магистр. 1 года обучения* . . . . . 461

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ В СООТВЕТСТВИИ С ТРЕБОВАНИЯМИ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ (GLP)
*Мизюлина Т.Э., магистр. 1 года обучения* . . . . . 463

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА ГИНКГО БИЛОБА ЛИСТЬЕВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЦЕЛЛЮЛИТА
*Моисеева А.С., студ. 4 курса* . . . . . 465

СОВМЕЩЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
*Назарова А.И., магистр. 2 года обучения* . . . . . 468

ЭКСТРАГИРОВАНИЕ ФЛАВОНОИДОВ СТОЛБИКОВ С РЫЛЬЦАМИ КУКУРУЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УЛЬТРАЗВУКА
*Нгуен Тхи Нган, асп. 2 года обучения* . . . . . 471

ПОДХОДЫ К ПОЛУЧЕНИЮ СУБСТАНЦИЙ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ФЛАВОНОИДОВ ИЗ КЛЕВЕРА ЛУГОВОГО ТРАВЫ
*Нгуен Тхи Шен, асп. 1 года обучения* . . . . . 473

АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ПО УХОДУ ЗА КОЖЕЙ НА ОСНОВЕ МАСЛЯНЫХ ЭКСТРАКТОВ
*Новокрещенова И.В., магистр. 1 года обучения* . . . . . 475

ПОЛУЧЕНИЕ И ОЧИСТКА БЕТУЛИНА, ПРЕДНАЗНАЧЕННОГО ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ В СОСТАВ ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ
*Нудельман А.А., магистрант 1-го года обучения* . . . . . 478

ПОБЕГИ СПАРЖИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ – ИСТОЧНИК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ
*Павлюк Е.В., студ. 4 курса* . . . . . 481

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ГЕЛЕВЫХ ФИТОПЕЛОИДНЫХ КОМПОЗИЦИЙ
*Пахнова Л.Р., асп.; Авдеева Е.С., студ. 6 курса; Цибизова А.А., ст. преп.* . . . . . 483

ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ПОРОШКА ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРА НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ДЕТЕЙ
*Пелюшкевич А.В., асп. 3 года обучения* . . . . . 485

ПРЕИМУЩЕСТВО ПРИМЕНЕНИЯ СВЕРХКРИТИЧЕСКИХ ФЛЮИДНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ФАРМАЦИИ
*Пирмагомедов Б.Ш., студ. 3 курса; Салихова А.С., асп. 3 года обучения* . . . . . 487

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОЕКТИРОВАНИЮ СИРОПОВАРОЧНОГО ОБОРУДОВАНИЯ
*Пузикова М.Е., магистр. 1 года обучения* . . . . . 491

РАЗРАБОТКА ПЛАНА ОТБОРА ПРОБ ПРИ ВЫБОРОЧНОМ КОНТРОЛЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С ПОМОЩЬЮ ПРОГРАММЫ MINITAB
*Резниченко А.А., магистрант первого года обучения* . . . . . 493

ЦИКЛ БИОДЕКОНТАМИНАЦИИ ИЗОЛЯТОРА ПАРАМИ ПЕРОКСИДА ВОДОРОДА
*Решеткина Д.А., магистрант 2 года обучения*. . . . . 496

ТЕХНОЛОГИЯ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ РАЗНОЙ ПОЛЯРНОСТИ ИЗ ЛИСТЬЕВ КРАПИВЫ ДВУДОМНОЙ И СОПЛОДИЙ ХМЕЛЯ
*Руденко А.Э., магистр. 2 года обучения* . . . . . 498

ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ СУППОЗИТОРИЕВ С СУБСТАНЦИЯМИ ПЕПТИДНОЙ ПРИРОДЫ
*Сабуканова Е.И., магистр. 1 года обучения* . . . . . 500

ВАСИЛЕК ШЕРОХОВАТЫЙ – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ИСТОЧНИК БАВ
*Самбурская М.В., студ. 4 курса* . . . . . 502

ТЕХНОЛОГИЯ СУППОЗИТОРИЕВ С СУБСТАНЦИЯМИ ПЕПТИДНОЙ ПРИРОДЫ
*Седакова Е.П., магистр. 1 года обучения* . . . . . 504

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ БЕЛКОВЫХ ВЕЩЕСТВ И КРАХМАЛА ИЗ БОБОВЫХ КУЛЬТУР
*Сильченко В.А., асп. 3 года обучения, Савченко Е.А., магистр. 2 года обучения* . . . . . 506

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ЭКСТРАКЦИЯ В ТЕХНОЛОГИИ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ИМБИРЯ И ГИНКГО БИЛОБА
*Скибенко Д.И., студ. 4 курса* . . . . . 509

ИМБИРЬ – ПЕРСПЕКТИВНОЕ СЫРЬЕ В ТЕХНОЛОГИИ ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ДЛЯ ВОЛОС
*Смирнова А.В., магистрант 1 года обучения* . . . . . 511

РАЗРАБОТКА ЖИДКОЙ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ВОССТАНОВЛЕННОГО КОЭНЗИМА Q10
*Соболева М.С., магистр. 2 года обучения* . . . . . 514

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНОГО ДИЭТИЛАМИНОЭТАНОЛА
*Терентьева О.А., асп. 2 года обучения, Коцур Ю.М., магистр. 2 года обучения*. . . . . 517

ПРИМЕНЕНИЕ ЭКСТРУЗИИ РАСПЛАВА В ФАРМАЦИИ
*Терентьева О.А., асп. 2 года обучения, Лаврикова Е.Д., магистр.1 года обучения*. . . . . 519

ВЛИЯНИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ НА СТАБИЛЬНОСТЬ ТАБЛЕТОК С ДИЭТИЛАМИНОЭТАНОЛОМ
*Терентьева О.А., асп. 2 года обучения, Шилова Т.С., магистрант 2 года обучения* . . . . . 521

ПЛЕНОЧНЫЕ ПОКРЫТИЯ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ ВОДНОЙ ДИСПЕРСИИ ПРИТИВЫХ ДИЕН – АКРИЛОВЫХ СОПОЛИМЕРОВ
*Терехин Д.С., магистр. 2 года обучения; Крюкова А.С., студ. 4 курса; Молчанова К.В., ученица 10 «Ф» класса; Ершов А.А., ученик 10 «Ф» класса МОУ Лицей №86* . . . . . 523

ПРИМЕНЕНИЕ FMEA В АНАЛИЗЕ И ОЦЕНКЕ РИСКОВ СИСТЕМЫ HVAC
*Тимохина К.А., магистр. 1 года обучения* . . . . . 525

ПРОЕКТИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ HVAC ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ
*Тимохина К.А., магистр. 1 года обучения* . . . . . 529

СОВРЕМЕННЫЕ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА ПРОФИЛАКТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ КАТАРАКТЫ
*Тюжин М.Г., магистр. 1 года обучения; Алишева Л.М., магистр. 1 года обучения* . . . . . 531

СТАНДАРТИЗАЦИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА ПОЛУЧЕННОГО ИЗ СМЕСИ НАДЗЕМНЫХ ЧАСТЕЙ ГОРЦА ПТИЧЬЕГО И ТЫСЯЧЕЛИСТНИКА ТАВОЛГОЛИСТНОГО
*Убайдуллаева Х.А., ассистент-соискатель* . . . . . 534

ПОЛУЧЕНИЕ ГРАНУЛЯТА ТАБЛЕТОЧНОЙ СМЕСИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВОДНЫХ ДИСПЕРСИЙ АКРИЛОВЫХ СОПОЛИМЕРОВ В КАЧЕСТВЕ СВЯЗУЮЩИХ
*Федорович Н.А., магистр. 1 года обучения, Цыганова В.А., студ. 4 курс, Тарасова А.А., студ. 4 курс* . . . . . 537

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ РЕГУЛИРУЕМОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ И РАЗРАБОТКИ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ
*Филиппова Н.И., асп. 4 года обучения* . . . . . 539

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ СУХОГО ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ ГИНКО БИЛОБА И ЗЕМЛЯНИКИ ЛЕСНОЙ
*Хренова П.П., студ. 4 курса* . . . . . 542

ОБОСНОВАНИЕ К СОСТАВЛЕНИЮ ТЕХНИЧЕСКОГО ЗАДАНИЯ НА ГАЗОВЫЙ ХРОМАТОГРАФ
*Цветков Н.А., студ. 4 курса* . . . . . 545

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СОСТАВА КРЕМА С ИЗОФЛАВОНОИДАМИ КЛЕВЕРА ЛУГОВОГО НА ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ И ПОТРЕБИТЕЛЬСКИЕ КАЧЕСТВА ПРОДУКТА
*Чапчаева Л.А., магистр. 2 года обучения* . . . . . 547

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ДВУХСЛОЙНЫХ ТАБЛЕТОК, ПОКРЫТЫХ ПЛЕНОЧНОЙ ОБОЛОЧКОЙ, СОДЕРЖАЩИХ РАМИПРИЛ И ЛЕРКАНИДИПИН
*Шадрин А.А., асп. 4 года обучения* . . . . . 551

**СЕКЦИЯ 4. АКТУАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА И СТАНДАРТИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИРОДНОГО И СИНТЕТИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ** ....555

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ СУБСТАНЦИИ ЦИСТ ARTEMIA SALINA ДЛЯ РАЗРАБОТКИ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ
*Адиш А.С., студ. 4 курса; Фархадова А.Ф., магистрант 1 курса* ..... 555

ЙОДОМЕТРИЧЕСКИЙ МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕВОМИЦЕТИНА В ПРОПИСЯХ, СОДЕРЖАЩИХ ФУРАЦИЛИН
*Алибекова Ш.Б., студ. 5 курс*а ..... 558

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАПАВЕРИНА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЕГО ИОННОГО АССОЦИАТА
*Алимова С.Р., студ. 4 курса* ..... 561

ВЛИЯНИЕ РЕЖИМОВ СУШКИ НА СОСТАВ И СОДЕРЖАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В НЕКОТОРЫХ ВИДАХ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ
*Бескостая М.Д., студ. 5 курса* ..... 564

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВОДНЫХ И ИЗОТОНИЧЕСКИХ РАСТВОРОВ БЫЧЬЕГО АЛЬБУМИНА
*Вальцева К.А., магистрант 1 года обучения; Лякишев Е.Ю., магистрант 1 года обучения; Смирнова А.В., магистрант 1 года обучения* ..... 567

ПОЛУЧЕНИЕ И ФИТОХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ФРАКЦИЙ ТРАВЫ КИРКАЗОНА ЛОМОНОСОВИДНОГО, СОДЕРЖАЩИХ РАЗЛИЧНЫЕ ГРУППЫ БАВ
*Ванаг Е.Л., студ. 5 курса; Суина И.О., асп. 2 года обучения* ..... 570

РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ КАРБОПОЛА
*Васильева П.А., студ. 4 курса* ..... 574

СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ АНАЛИЗА АГРЕГАТИВНОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ЛАТЕКСНЫХ ДИСПЕРСИЙ И ПРИМЕНЕНИЕ УРАВНЕНИЙ РЭЛЕЯ И ГЕЛЛЕРА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РАЗМЕРОВ ЧАСТИЦ В ПРОЦЕССЕ ИХ КОАГУЛЯЦИИ
*Газизова К., студ. 4 курса* ..... 577

АДСОРБЦИЯ АТЕНОЛОЛА НА АКТИВИРОВАННОМ УГЛЕ И ГИДРОКСИДЕ ЖЕЛЕЗА (III)
*Гиленко А.О., студ. 2 курса; Крюкова К.И., студ. 2 курса; Пятиизбянцев А.А., студ. 2 курса* ..... 580

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ И АНТРОПОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА НАКОПЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ЛИСТЬЯХ МАТЬ-И- МАЧЕХИ
*Голубева В.А., студ. 3 курса; Ниязова И.Ю., студ. 3 курса* ..... 583

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА В КОЛИЧЕСТВЕННОМ АНАЛИЗЕ КИСЛОТЫ ГЛУТАМИНОВОЙ
*Гордиенко М.В., студ. 3 курса* ..... 585

ИЗУЧЕНИЕ ИЗМЕНЧИВОСТИ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ЗЕМЛЯНИКИ ЛЕСНОЙ ЛИСТЬЕВ
*Гриневич В.С., студ. 5 курса* ..... 588

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СУММАРНЫХ УФ-СПЕКТРОВ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
*Денисов М.А., асп. 1 года обучения* ..... 590

МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ КАРОТИНОИДОВ В ЖЕЛТКЕ ЯЙЦА КУРИНОГО
*Деревянко Ф.А., магистрант 1 года обучения* . . . . . 593

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВОДНЫХ И ИЗОТОНИЧЕСКИХ РАСТВОРОВ ЛЕЙКОЦИТАРНОГО АЛЬБУМИНА
*Дурягина Е.Н., маг. 1 года обучения; Новокрещенова И.В., маг. 1 года обучения; Нудельман А.А., маг. 1 года обучения; Сысоев Ю.И., асп. 3 курса* . . . . . 596

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИЗГОТОВЛЕННЫХ В АПТЕКЕ
*Евсикова Д.В., студ. 4 курса; Касевич А.О., студ. 4 курса* . . . . . 599

ПРАВИЛЬНАЯ РАЗРАБОТКА ПРОЦЕДУР ВАЛИДАЦИИ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК – ОСНОВА СИСТЕМЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
*Ермишин А.С., студ. 2 курса* . . . . . 601

ИССЛЕДОВАНИЕ НАЗАЛЬНЫХ ЖИДКОСТЕЙ МЕТОДОМ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА
*Жукова С.М., студ. 4 курса* . . . . . 604

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАЧЕСТВА ВОДЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ
*Загорулько А.В., студ. 3 курса* . . . . . 607

АДСОРБЦИЯ АНТИБИОТИКОВ НА ГИДРОКСИАПАТИТЕ
*Замятина А.В., студ. 4 курса* . . . . . 609

ФИТОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКИ И СТАНДАРТИЗАЦИИ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ЗУБНОЙ ПАСТЫ НА РАСТИТЕЛЬНОЙ ОСНОВЕ
*Зименкина Н.И., студ. 4 курса; Бубнович И.С., студ. 4 курса* . . . . . 612

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГЕМОГЛОБИНА И АЛЬБУМИНА
*Ильющенко А.И., студ. 2 курса; Романова Д.А., студ. 2 курса* . . . . . 614

АДСОРБЦИЯ ЦИПРОФЛОКСАЦИНА НА АКТИВИРОВАННОМ УГЛЕ
*Коряковская М.О., студ. 3 курса; Пюрбеева А.А., студ. 3 курса* . . . . . 617

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДИКИ ФЕРМЕНТАТИВНОГО ГИДРОЛИЗА ДЛЯ ИЗОЛИРОВАНИЯ ДИМЕДРОЛА ИЗ ПРИРОДНО ОКРАШЕННОЙ И ОБЕСЦВЕЧЕННОЙ ШЕРСТИ ДЛЯ ЦЕЛЕЙ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА
*Крысько М.В., асп. 2 года обучения; Сивакова М.А., студ. 5 курса* . . . . . 619

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОНТРОЛЯ ПРИМЕСИ 4-АМИНОФЕНОЛА В ПРОЦЕССЕ ПРОИЗВОДСТВА ПАРАЦЕТАМОЛА
*Кузьмин Д.С., студ. 4 курса* . . . . . 623

ВЛИЯНИЕ РЕЖИМОВ СУШКИ НА СОДЕРЖАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В СЫРЬЕ ДОННИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО, ОВСА ПОСЕВНОГО И СИНЮХИ ГОЛУБОЙ
*Лебедькова А., студ. 5 курса* . . . . . 626

ИССЛЕДОВАНИЕ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ МЕТОДОМ КОНДУКТОМЕТРИИ
*Логинова Т.А., маг. 2 года обучения* . . . . . 629

ИССЛЕДОВАНИЕ САПОНИНОВОГО КОМПЛЕКСА В РАЗЛИЧНЫХ ЭКСТРАКТАХ СЕМЯН ПАЖИТНИКА СЕННОГО МЕТОДОМ ГХ-МС
*Лукьяненко В.И., магистр 1 года обучения* . . . . . 632

ИЗУЧЕНИЕ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ ЛИСТЬЕВ БОЯРЫШНИКА КРОВАВО-КРАСНОГО И БОЯРЫШНИКА ПОЛУМЯГКОГО
*Морозова Т.В., асп. 2 года обучения; Волкова Н.А., студ. 3 курса; Кретова А.А., студ. 3 курса* . . . . . 634

ВЛИЯНИЕ СОСТАВА ДИСПЕРСИОННОЙ СРЕДЫ НА КОЛЛОИДНЫЕ СВОЙСТВА ВОДНЫХ РАСТВОРОВ ЯИЧНОГО АЛЬБУМИНА
*Муллаева В.Н., студ. 2 курса* . . . . . 635

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДА ВЭЖХ ДЛЯ СТАНДАРТИЗАЦИИ СУБСТАНЦИИ ДЕКУРСИНОЛА
*Нгуен Конг Банг, асп. 3 года обучения* . . . . . 638

АДАПТАЦИЯ И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ В ТРАВЕ КОТОВНИКА КОШАЧЬЕГО (NEPETA CATARIA L.)
*Нгуен Тхи Хай Иен, асп. 3 года обучения* . . . . . 642

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА СУППОЗИТОРИЕВ С СУБСТАНЦИЯМИ ПЕПТИДНОЙ ПРИРОДЫ
*Нетеса О.А., маг. 1 года обучения* . . . . . 646

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА ТАБЛЕТОК «МАЛАБЕН» МЕТОДОМ ВЭЖХ
*Новожихорева В.О., студ. 4 круса ФПТЛ* . . . . . 648

ИЗУЧЕНИЕ МИНЕРАЛЬНОГО СОСТАВА ВОДЫ ЛЕЧЕБНЫХ ТЕРМАЛЬНЫХ ИСТОЧНИКОВ
*Петроченко А.А., студ. 2 курса* . . . . . 651

ИЗУЧЕНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА ТРАВЫ КИРКАЗОНА ЛОМОНОСОВИДНОГО
*Суина И.О., асп. 2 года обучения; Генералова Ю.Э., химик-аналитик ИЛ (ЦККЛС)* . . . . . 655

К ТОВАРОВЕДЧЕСКОМУ АНАЛИЗУ ТРАВЫ ЗОЛОТАРНИКА КАНАДСКОГО (SOLIDAGO CANADENSIS L.)
*Сулоев И.С., асп. 2 года обучения* . . . . . 658

АНАЛИЗ ПОЛИМОРФНЫХ МОДИФИКАЦИЙ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА
*Терехов Р.П., студ. 5 курса* . . . . . 660

ВЫДЕЛЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ИЗ ЛИСТЬЕВ МОРОШКИ ОБЫКНОВЕННОЙ
*Уэйли А.К., студ. 5 курса* . . . . . 663

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ КАРБОНАТ-ИОНОВ НА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА
*Филиппов Д.А., студ. 3 курса; Педченко Е.А., студ. 3 курса* . . . . . 664

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИОННАЯ ОЦЕНКА МЕТОДИК ИДЕНТИФИКАЦИИ ПРОКСОДОЛОЛА ГИДРОХЛОРИДА В ГЛАЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПЛЕНКАХ ХИМИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ
*Черепанова Я.А., провизор-технолог* . . . . . 667

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ЦИАНОГЛИКОЗИДОВ В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ
*Шинко Т.Г., студ. 5 курса* . . . . . 670

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДИКИ ФЕРМЕНТАТИВНОГО ГИДРОЛИЗА ДЛЯ ИЗОЛИРОВАНИЯ ДИМЕДРОЛА ИЗ КРОВИ
*Щавлева Е.А., студ. 5 курса* . . . . . 673

ИЗУЧЕНИЕ СТЕПЕНИ ОЧИСТКИ СТОЧНЫХ ВОД ОТ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ МЕТОДОМ ОБРАТНОГО ОСМОСА
*Эрдни-Гаряев С.Э., асп. 3 года обучения; Коряковская М.О., студ. 3 курса; Пюрбеева А.А., студ. 3 курса Гиленко А.О., студ. 2 курса; Крюкова К.И., студ. 2 курса; Пятиизбянцев.А.А., студ. 2 курса* . . . . . 675

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ВИТАМИНОВ В ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСАХ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ
*Юдин Д.В., студ. 3 курса* . . . . . 678

ВЛИЯНИЕ РН НА СПЕКТРЫ ПОГЛОЩЕНИЯ ПАРАЦЕТАМОЛА
*Яковлева З.С., студ. 2 курса* . . . . . 681

**СЕКЦИЯ 5. СОВРЕМЕННЫЕ МОДЕЛИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ И РЕГУЛИРОВАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА В СТРАНАХ ЕВРАЗЭС** . . . 684
РАЗРАБОТКА ИНСТРУМЕНТАРИЯ ДЛЯ АНАЛИЗА МНЕНИЯ ЭКСПЕРТОВ (НА ПРИМЕРЕ РЫНОЧНОГО СЕГМЕНТА ФИТОПРЕПАРАТОВ)
*Акамова А.В., асп. 3 года обучения; Леонова Т.А., студ. 4 курса; Фролова Е.А., студ. 4 курса* . . . . . 684

ИЗУЧЕНИЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ДЕРМАТОМИКОЗОВ В ПЕРМСКОМ КРАЕ
*Акбулатова А.В., Пусь М.Б., студ. 3 курса* . . . . . 686

АНАЛИЗ РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН
*Ахметова И.Е., студ. 4 курса* . . . . . 689

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОИЗВОДСТВА АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ В РОССИИ
*Бадирова К.И., магистрант 2 года обучения* . . . . . 692

МАРКЕТИНГОВЫЙ АНАЛИЗ РЫНКА ВАКЦИН РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
*Барабанова А.И., студ. 5 курса, Тернинко Т.М., студ. 2 курса* . . . . . 696

АНАЛИЗ РЕГИОНАЛЬНОГО РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ ТЕРАПИИ СТЕНОКАРДИИ НАПРЯЖЕНИЯ, ОСЛОЖНЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
*Богдашов Д.С., студ. 3 курса* . . . . . 698

ОРФАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ПЕДИАТРИИ. ОБЕСПЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫМ ДЕТСКИМ ПИТАНИЕМ
*Бондарь В.Ю., студ. 5 курса, Яковлева А.С., студ. 5 курса* . . . . . 702

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ МАРКЕТИНГОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПРОИЗВОДСТВА ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ НА ЗАРУБЕЖНЫХ РЫНКАХ
*Варениченко Т.В., магистрант 2 года обучения* . . . . . 705

ФОРМИРОВАНИЕ КАДРОВОГО ЗАКАЗА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ: ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ
*Винтер В.В., асп. 1 года обучения* . . . . . 707

ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОБУЧЕНИЯ ПЕРСОНАЛА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ
*Вуль В.Ф., магистрант 1 года обучения* . . . . . 710

РЫНОК КРИСТАЛЛОИДНЫХ ИНФУЗИОННЫХ РАСТВОРОВ
*Глазко Е.А., магистрант 1 года обучения* . . . . . 713

ОСОБЕННОСТИ ВНЕДРЕНИЯ GPP В СТРАНАХ СНГ
*Гринюк А.С., студ. 2 курса* . . . . . 716

ИСТОЧНИКИ ПОКРЫТИЯ ПОТРЕБНОСТИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КАДРАХ
*Грицаненко Д.С., соискатель-молодой ученый* . . . . . 718

ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНОГО ЛОГИСТИЧЕСКОГО ЦЕНТРА ДЛЯ БЕСПЛАТНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ НОВГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ
*Ефремова К.Г., асп. 3 года обучения* . . . . . 721

РАЗРАБОТКА МЕТОДИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ ПО КОНСУЛЬТИРОВАНИЮ ПОСЕТИТЕЛЕЙ АПТЕКИ ПРИ ВЫБОРЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ГРУППЫ «ДЕКОНГЕСТАНТЫ»
*Жданова Т.А., студ. 4 курса* . . . . . 723

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, ОТПУЩЕННЫХ ФЕДЕРАЛЬНЫМИ РЕГИОНАЛЬНЫМ ЛЬГОТОПОЛУЧАТЕЛЯМ В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ ЗА 2014 ГОД
*Журавлев Д.А., ст. преподаватель* . . . . . 725

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ БОЛЬНЫХ ОРФАННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
*Журавлева М.Ю., студ. 5 курса* . . . . . 728

ПОДХОДЫ К АКТУАЛИЗАЦИИ «ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ПОРТРЕТОВ» СПЕЦИАЛИСТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ
*Иванова К.А., асп. 2 года обучения* . . . . . 732

ПРОБЛЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ ЗАЩИТЫ ПРАВ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ БИЗНЕСЕ
*Иванова Е.С., магистрант 2 года обучения* . . . . . 735

АНАЛИЗ РЫНКА ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА В РОССИИ
*Извеков Н.В., аспирант 1 года обучения* . . . . . 737

РОССИЙСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ РЫНОК: ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЛИЦ, ИМЕЮЩИХ ПРАВО НА ЛЬГОТЫ
*Ковалева К.А., асп. 2 года обучения, Парфентьева А.О., студ. 5 курса* . . . . . 741

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛОГИСТИЧЕСКОГО ИНСТРУМЕНТАРИЯ
ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЬГОТНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ
*Ковач А.С., асп. 3 года обучения* . . . . . 746

ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ ОТДЕЛОВ ФАРМАКОНАДЗОРА В КОМПАНИЯХ-ПРОИЗВОДИТЕЛЯХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
*Ковтун Е.С., асп. 4 года обучения* . . . . . 748

ОЦЕНОЧНОЕ ИСЛЕДОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ПРОГРАММ
РАЗВИТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ
*Корнева Ю.С., магистрант 2 года обучения* . . . . . 752

ПРОБЛЕМЫ ОБРАЩЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ ПОД ПАТЕНТНОЙ ЗАЩИТОЙ,
НА РОССИЙСКОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ
*Котюк О.Ю., магистрант 2 года обучения* . . . . . 755

АНАЛИЗ ФАКТОРА СЕЗОННОСТИ В ПРОДАЖАХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА
*Коцеруба П.А., магистрант 2 года обучения* . . . . . 758

DIGITAL ПРОДВИЖЕНИЕ БРЕНДОВ. ОБЗОР ИНСТРУМЕНТОВ
*Лапунова А.А., магистрант 1 года обучения* . . . . . 760

ОСОБЕННОСТИ И ПОСЛЕДСТВИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РОССИЕЙ МЕХАНИЗМА
ПРИНУДИТЕЛЬНОГО ЛИЦЕНЗИРОВАНИЯ ПРИ ЭКСПОРТЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
*Ларина Е.О., магистрант 1 года обучения* . . . . . 763

ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ПОДГОТОВКА МЕНЕДЖЕРОВ ПО РЕГИСТРАЦИИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
*Лебедева М.Ф., студ. 5 курса* . . . . . 766

СОЦИАЛЬНЫЕ АПТЕКИ В СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ И РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА
*Лисаченко В.О., студ. 2 курса* . . . . . 768

СТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА
*Логинова Е.Ю., асп. 1 года обучения* . . . . . 770

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ОТНОСЯЩИХСЯ К ГРУППЕ
АНТИКОАГУЛЯНТОВ
*Мельникова Е.Ю., магистрант 1 года обучения* . . . . . 773

РЕЖИМ РАБОТЫ АПТЕКИ КАК КРИТЕРИЙ РАСЧЕТА ЧИСЛЕННОСТИ ПЕРСОНАЛА АПТЕК
*Михайлова Н.И., асп. 3 года обучения* . . . . . 776

РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ
И ДИСТРИБЬЮТОРОВ ЧЕРЕЗ МЕХАНИЗМЫ САМОРЕГУЛИРОВАНИЯ
*Мишина Д.А., магистрант 2 года обучения* . . . . . 779

РЫНОЧНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ РАЗВИТИЯ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО КЛАСТЕРА
*Монгуш А.П., магистрант 2 года обучения* . . . . . 781

ВКЛАД ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО КЛАСТЕРА В СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ КАЛУЖСКОЙ ОБЛАСТИ
*Назарова О.В., магистрант 1-го года обучения* . . . . . 784

ВОЗМОЖНОСТИ ВИДЕОАНАЛИТИКИ ДЛЯ РОЗНИЧНОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА
*Наркевич К.И., асп. 1 года обучения* . . . . . 786

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОВЕРОК ДЕЯТЕЛЬНОСТИ АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ ПРИВОЛЖСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА
*Окоряк Ю.О., асп. 2 года обучения* . . . . . 789

РЫНОК ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА И ОРВИ
*Орлова М.Ю., магистрант 1 года обучения* . . . . . 792

КОММЕРЦИАЛИЗАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ КАК ОСНОВА ДЛЯ УСТОЙЧИВОГО РАЗВИТИЯ ЭКОНОМИКИ
*Петрова Т.А., асп. 2 года обучения* . . . . . 794

ОСОБЕННОСТИ СТИМУЛИРОВАНИЯ ТРУДА ПЕРСОНАЛА НА РОССИЙСКИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЯХ
*Погарцева Ю.А., магистрант 1 года обучения* . . . . . 798

ОБЗОР РАЗЛИЧИЙ В ТРЕБОВАНИЯХ ПРАВИЛ НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКИ В РОССИИ И ЕАЭС
*Рязанова В.П., магистрант 2 года обучения, Орлов В.А., соискатель уч. ст.* . . . . . 800

МАРКЕТИНГОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПРОИЗВОДСТВА ЗАРУБЕЖНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИИ
*Самойлова А.А., магистрант 2 года обучения* . . . . . 803

ОБЗОР АКТУАЛЬНЫХ НАПРАВЛЕНИЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ В ОБЛАСТИ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ
*Сидоров К.О., асп. 3 года обучения* . . . . . 807

ИССЛЕДОВАНИЕ РОССИЙСКОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА В РАМКАХ СЕГМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ
*Сиукаева Д.Д., ассистент кафедры УЭФ, Павленко Н.И., студ. 5 курса, Баяндуров Д.А., студ. 5 курса* . . . . . 810

СУЩНОСТЬ МЕТОДА FMEA И АНАЛИЗ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ РИСКОВ НА ЕГО ОСНОВЕ
*Стороженко Я.А., магистрант 1-го года обучения* . . . . . 812

РИСК-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ПОДХОД В УПРАВЛЕНИИ АПТЕЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИЕЙ
*Стрелков С.В., асп. 3 года обучения* . . . . . 816

ПРОБЛЕМЫ РЕГУЛИРОВАНИЯ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ЗАКУПОК МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ
*Суханова А.С., маг. 2 года обучения* . . . . . 819

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФАРМАКОНАДЗОРА НА РОССИЙСКОМ И РЕГИОНАЛЬНОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ
*Терновая Н.А., студ. 4 курса* . . . . . 821

МАРКЕТИНГОВЫЙ АНАЛИЗ РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, 3
ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ СТАЦИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА
*Угольцова В.Н., асп. 1 года обучения* . . . . . 823

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ:
КЛАССИФИКАЦИЯ И ОСОБЕННОСТИ ПРОИЗВОДСТВА
*Фарыгина Е.А., магистрант 1 года обучения* . . . . . 826

ФИНАНСОВЫЙ АНАЛИЗ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ АПТЕКИ
*Фирсов Н.Р., студ. 5 курса* . . . . . 828

КАДРОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ АПТЕЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ: ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПОДХОД
К УПРАВЛЕНИЮ ПЕРСОНАЛОМ В РАМКАХ РАБОТЫ С СЕГМЕНТОМ АПТЕЧНОЙ КОСМЕТИКИ
*Фитисова А.И., асп. 3 года обучения* . . . . . 831

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ПАТЕНТНОГО ЛАНДШАФТА АКТИВНОЙ КОСМЕТИКИ
КАК ИНДИКАТОР ИННОВАЦИОННОГО РАЗВИТИЯ ОТРАСЛИ В РАМКАХ ГЛОБАЛЬНОГО РЫНКА
*Фитисова А.И., асп. 3 года обучения; Медведева Д.М., студ. 5 курса* . . . . . 834

ИЗУЧЕНИЕ МОТИВАЦИОННОГО ПРОФИЛЯ ПЕРСОНАЛА НА БАЗЕ ФГУП СПБНИИВС
ФМБА РОССИИ
*Цыкунова Н.С., магистрант 2 года обучения* . . . . . 837

КОНЦЕПЦИИ СОЦИАЛЬНОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТИ БИЗНЕСА
*Швецова В.Д., асп. 1 года обучения* . . . . . 840

ОБУЧЕНИЕ НАСЕЛЕНИЯ В СИСТЕМЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПАЦИЕНТОВ
*Шутович М.А., студ. 5 курса* . . . . . 843

РИСКИ ПРОЕКТА МАРКИРОВКИ И МОНИТОРИНГА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ:
ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ И МЕТОДЫ ОЦЕНКИ
*Юдилевич И.И., магистрант 2 года обучения* . . . . . 846

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМЫ ОБЯЗАТЕЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ
В ГЕРМАНИИ
*Юрк О.В., соискатель уч. ст.* . . . . . 848

СОВРЕМЕННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОРФАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
*Юрочкин Д.С., асп. 3 года обучения* . . . . . 850

РИСКИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЗАЕМНОГО КАПИТАЛА ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ ИНВЕСТИЦИОННЫХ
ПРОЕКТОВ В ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ
*Ясинская Л.Е., аспирант 3 года обучения* . . . . . 853

**СЕКЦИЯ 6. ГУМАНИТАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ НАУКИ** . . . . . 856
ПРАВОВЫЕ И СОЦИАЛЬНО-ЭТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ФАЛЬСИФИКАЦИИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
*Барышев Д.П., студ. 2 курса* . . . . . 856

ВОЛОНТЕРСТВО КАК ОДНО ИЗ СРЕДСТВ ФОРМИРОВАНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ У СТУДЕНТОВ–ФАРМАЦЕВТОВ
*Бородина А.Е., студ. 2 курса* . . . . . 858

ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ СРЕДЫ РАБОТНИКОВ АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИИ
*Даян А.Л., студ. 3 курса* . . . . . 861

ОТНОШЕНИЕ К ЛЮДЯМ С ОГРАНИЧЕННЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ
*Закирова Э.М., студ. 2 курса* . . . . . 864

ПРОБЛЕМЫ ДОВЕРИЯ НАСЕЛЕНИЯ К РАЗЛИЧНЫМ ГРУППАМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ
*Ильющенко А.Ю., Романова Д.А., студ. 2 курса* . . . . . 866

ОТНОШЕНИЕ НАСЕЛЕНИЯ К САМОЛЕЧЕНИЮ
*Кондина Д.А., Пьянкова В.А., студ. 2 курса* . . . . . 868

ВОСПРИЯТИЕ ЛИЧНОСТИ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ СТУДЕНТАМИ СПХФУ
*Крысько М.В., асп. 2-го года обучения, Волкова Е.И., студ. 2 курса* . . . . . 871

ВОПРОСЫ ЭТИКИ В ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ
*Мизюлина Т.Э., магистр 1 года обучения* . . . . . 873

ЭТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ РЕКЛАМЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ
*Петров Д.В., студ. 2 курса* . . . . . 876

ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МОТИВАЦИИ И УСПЕШНОСТИ ОБУЧЕНИЯ У СТУДЕНТОВ-ФАРМАЦЕВТОВ
*Потапова А.Р., студ. 4 курса* . . . . . 878

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ В ГЕРМАНИИ
*Сафиуллина К.В., Лисун Е.А., Као К.Н., магистр. 1 года обучения* . . . . . 881

КОНКУРЕНЦИЯ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ КАК ПРОБЛЕМА БИОЭТИКИ
*Седакова Е.П., магистр 1 года обучения* . . . . . 884

СОЦИАЛЬНО-СТРАТИФИКАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ПРОЦЕССУ АДАПТАЦИИ СТУДЕНТОВ В УСЛОВИЯХ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ КОЛЛЕДЖА
*Семенова А.П., студ. 4 курса* . . . . . 886

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ «ЭФФЕКТА ПЛАЦЕБО»
*Труханова Ю.А., Разливина Ю.С., студ. 2 курса* . . . . . 889

ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЦЕНООБРАЗОВАНИЯ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ
*Фарыгина Е.А., магистр 1 года обучения* . . . . . 892

**СЕКЦИЯ 7. «ФАРМ_КЛАСС!» (ДОВУЗОВСКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ПОДГОТОВКА)**. . . . . 895
РЕАКЦИИ ФАРМИЛИРОВАНИЯ КАК СПОСОБ УЛУЧШЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ 6-ГИДРОКСИПИРИМИДИН-4(3Н)-ОНОВ
*Багаева И., Морозов М., Александренков Э., ученики 11 «А» класса ГБОУ СОШ №197 с углубленным изучением предметов естественно научного цикла (физика, химия, биология)* . . . . . 895

ИССЛЕДОВАНИЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПРЕПАРАТОВ НПВС НА ПРИМЕРЕ ЦЕЛЕКОКСИБА
*Белова В., Малушкина К., ученики 11”А” класса ГБОУ СОШ №197 с углубленным изучением предметов естественно научного цикла (физика, химия, биология)* . . . . . 897

ПОДБОР КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПАСТИЛКИ
*Бортко Н.С., Соколова М.В., Румянцев А.А., Федорова И.В., ученики ГБОУ СОШ №197 с углубленным изучением предметов естественно научного цикла (физика, химия, биология)* . . . . . 900

ПОДБОР КОНЦЕНТРАЦИИ ГЕЛЕОБРАЗОВАТЕЛЯ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ГЕЛЬ-СКРАБА ДЛЯ ТЕЛА В УСЛОВИЯХ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОГО ПРОИЗВОДСТВА
*Волчихина К.А., Макарова Э.М., Одинцова Д.А., Прокудина Л.О., Фомина Д.В., ученики 10 кл.; Макарычева А.В., студ. 3 курса* . . . . . 903

ИЗУЧЕНИЕ АНАТОМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ПАНЦЕРИИ ШЕРСТИСТОЙ
*Галушко А.А., Ладыгина А.А., ученики 10 класса 1; Красавина А.А., студ. 3 курса* . . . . . 905

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ БАЗОВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПОСТИНФАРКТНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
*Грипп М.Р., Яшков Д.Д., ученики 11 класса; Краснова М.В., студ. 5 курса* . . . . . 907

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ ПРИСЫПКИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО И КРОВООСТАНАВЛИВАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ
*Гурфинкель А.А., Смирнов Д.С., Саяпина К.С., ученики 10 кл.; Ковалкова А.П., студ. 3 курса* . . . . . 910

САХАР И САХАРОЗАМЕНИТЕЛИ: ПОЛЬЗА И ВРЕД
*Денисенко М.С., ученик 11 класса* . . . . . 912

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА ДЛЯ ПОЛОСТИ РТА
*Катилюте А.А., Николаева А.Д., Новиньков А.Г., Приступа С.В., ученики 11 «И» класса «Академической Гимназии №56»* . . . . . 917

ОЦЕНКА КОНКУРЕНТОСПОСОБНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НАСМОРКА
*Легун Е.Д., Кульчинская В.А., ученики 11 «А» класса ГБОУ СОШ №197 с углубленным изучением предметов естественно научного цикла (физика, химия, биология)* . . . . . 920

НОВАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ПЕДИАТРИИ
*Минкин В., ученик 10 класса* . . . . . 922

ОПТИМИЗАЦИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ГРАНУЛ, СОДЕРЖАЩИХ ГЛИКОПЕПТИДНЫЙ КОМПЛЕКС БИОМАССЫ ПАНАКСА ПЯТИЛИСТНОГО НА БАЗЕ GMP-ТРЕНИНГ ЦЕНТРА СПХФУ
*Михайлюк А.А., Клишин Ф.С., ученики 11 «А» класса ГБОУ СОШ № 197 с углубленным изучением предметов естественно научного цикла (физика, химия, биология)* . . . . . 924

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ СУХОГО ЭКСТРАКТА ДЕВЯСИЛА КОРНЕЙ И КОРНЕВИЩ
*Петрова М.А., Романова А.А., ученики 11 «А» класса ГБОУ СОШ №197 с углубленным изучением предметов естественно научного цикла (физика, химия, биология)* . . . . . 927

РОЛЬ ГЕМОЦИТОВ В СИНТЕЗЕ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ ЛИЧИНОК СИНЕЙ МЯСНОЙ МУХИ CALLIPHORA VICINA
*Трушанова О.В., ученик 11 класса ГБОУ школа №412* . . . . . 929

**ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ** . . . . . 933

**ОГЛАВЛЕНИЕ** . . . . . 939

**VIII ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ**
**СТУДЕНТОВ И АСПИРАНТОВ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ**
**«МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»**

# СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ КОНФЕРЕНЦИИ «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»

**23-24 АПРЕЛЯ 2018 ГОДА**

**Зав. издательством** ***О. Л. Олейник***

**Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет,**
**197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14**



**www.ypharm.spcpa.ru**

**e-mail:** ***conference@pharminnotech.com***