ISSN 0367-3014



Издается с 1952 года

ФАРМАЦИЯ

научно-практический журнал

www.rusvrach.ru

FARMATSIYA

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

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ КОНФЕРЕНЦИИ «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»

22–23 апреля 2019 г.

СПЕЦИАЛЬНЫЙ ВЫПУСК

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

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

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ КОНФЕРЕНЦИИ

«МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»

22-23 АПРЕЛЯ 2019 ГОДА

УДК 615.15+661.12
С11

С11 **Сборник материалов** IX Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 22-23 апреля 2019 г. – СПб.: Изд-во СПХФУ, 2019. – 922 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 IX Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», 22-23 апреля 2019 г.

УДК 615.15+661.12

© Санкт-Петербургский государственный
химико-фармацевтический университет, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ПРИВЕТСТВИЯ 4

СТАТЬИ КОНФЕРЕНЦИИ 14

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ 892

ОГЛАВЛЕНИЕ 897

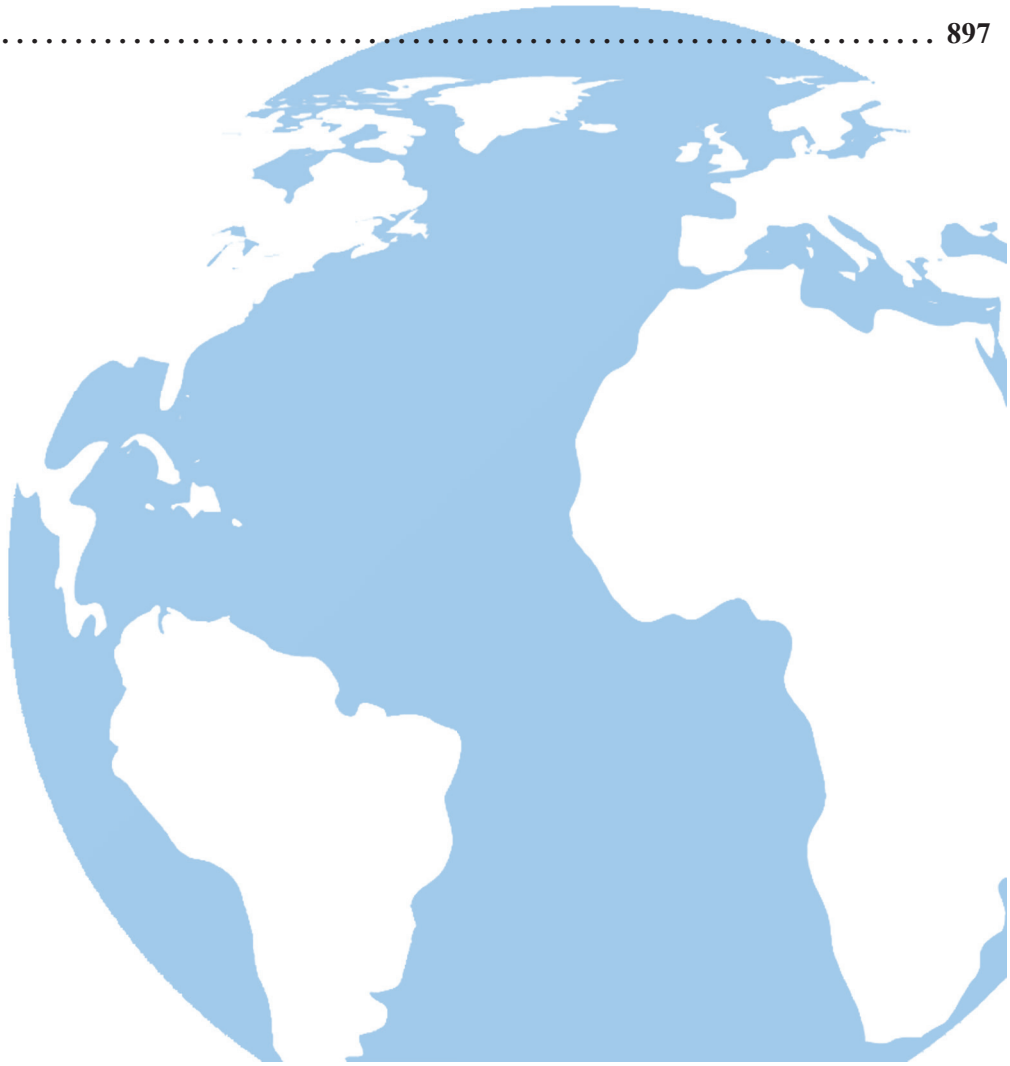
CONTENTS

OFFICIAL GREETINGS 4

CONFERENCE ARTICLE 14

NOMINAL INDEX 892

CONTENTS 897





Дорогие друзья!

Мы рады приветствовать гостей и участников IX 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.

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.

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 IX 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!

Дорогие друзья!

Вот уже третий год компания «Фармасинтез» с большим удовольствием поддерживает Всероссийскую научную конференцию студентов и аспирантов «Молодая фармация - потенциал будущего» в Санкт-Петербурге, ведь это уникальная платформа для демонстрации передовых разработок и достижений по всему спектру фармацевтических и биотехнологических исследований. В этом году мероприятие совпало с еще одним важным событием – исполняется 100 лет со дня основания Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета, который каждый год принимает на своей площадке талантливых студентов и аспирантов со всей страны.

Компания «Фармасинтез» благодарит СПХФУ за подготовку специалистов высокого уровня. Выпускники этого университета – готовые профессионалы. Они обладают не только профессиональными знаниями, ценными навыками, но и всегда полны энтузиазма, что очень ценится в работе.

«Фармасинтез» с радостью примет в свою команду молодых специалистов – выпускников вашего вуза, а также активных участников конференции «Молодая фармация – потенциал будущего», которые готовы стать частью профессионального коллектива нашей компании.

Президент ГК «Фармасинтез» **Викрам Пуния**



Дорогие друзья и будущие коллеги!

Рад приветствовать вас на IX Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»!

BIOCAD уделяет пристальное внимание молодым, талантливым специалистам. Будучи международной инновационной компанией, объединившей научно-исследовательский центр мирового уровня, ультрасовременное фармацевтическое и биотехнологическое производство, наша компания считает одной из главных своих ценностей высококвалифицированных сотрудников, стремящихся к постоянному самосовершенствованию и, как следствие, индивидуальному и командному развитию. Именно поэтому на протяжение восьми лет BIOCAD является партнером Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета, а высокотехнологичные производственные и научно-исследовательские площадки компании стали приоритетными базами для практики студентов академии.

Биотехнологии – это отрасль, которая по темпу развития и перспективности уже опережает IT-технологии, поэтому уже сегодня каждый из вас может сделать шаг для того, чтобы стать частью великих преобразований и вписать свое имя в историю.

Выражаю особую благодарность ректорату и преподавательскому составу академии за бесценный вклад в подготовку профессионалов будущего!

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 2019 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 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 участники и гости конференции!

От имени фармацевтической компании Сервье приветствуем вас на одном из важнейших событий фармацевтической отрасли – Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего».

Из года в год эта площадка собирает сотни талантливых молодых ученых, специалистов и аспирантов – настоящее и будущее фармации. Для компании Сервье – это возможность познакомиться и поделиться с вами своей экспертизой и опытом. Но кроме того это возможность по-новому взглянуть на многие задачи и способы их решения, вдохновиться вашей креативностью и энергией, и, конечно же, поддержать таланты, которые, я уверен, совсем скоро мы увидим в наших рядах.

Одним из главных приоритетов компании Сервье является приверженность инновациям: это постоянный поиск новых решений, непрекращающиеся исследования и разработки. Усердная работа идет по всем направлениям: от клинических исследований и производства до маркетинга и продаж. Достаточно один раз окунуться в работу компании Сервье и убедиться, что вас ждут удивительные карьерные возможности. Будем рады видеть вас среди участников нашего мастер-класса – это прекрасный шанс попробовать свои силы, проявить себя, получить новый опыт и знания.

Компания Сервье работает в России уже более 25 лет. Мы рады видеть растущий год от года неподдельный интерес к профессии, а также высокий уровень подготовки участников конференции. Только вместе с такими молодыми и энергичными специалистам мы сможем создать для будущих поколений мир, где качественная и эффективная медицинская помощь будет гарантирована всем и каждому.

Присоединяйтесь к команде Сервье и достигайте успеха вместе с нами!

С уважением,
ЖЕРОМ ГАВЕ
Управляющий директор компании Сервье
в России и ЕАЭС

ГРУППА КОМПАНИЙ

ФАРМАСИНТЕЗ

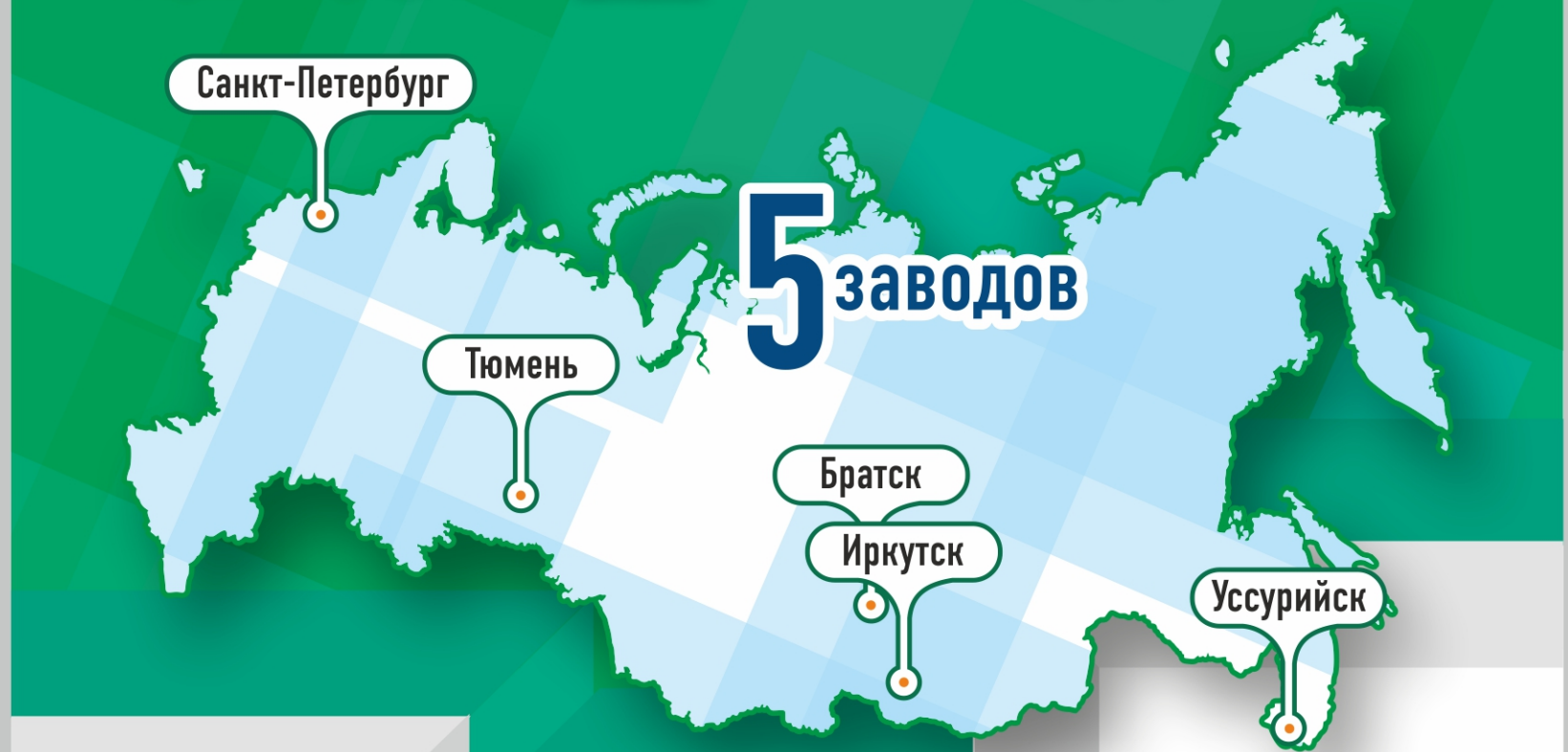
PHARMA SYNTEZ

СОЗДАВАЯ ЛЕКАРСТВА, СОХРАНЯЕМ ЖИЗНИ

входит в **ТОП-10** российских фармацевтических компаний по объемам выпуска лекарственных препаратов.

входит в **тройку быстроразвивающихся** российских фармацевтических компаний.*

входит в **ТОП-10** лидеров продаж по госпитальным закупкам среди российских фармпроизводителей.**



более **145** наименований препаратов

оборот за 2018 год **16,8** млн руб.

более **2000** высококвалифицированных специалистов

* По данным Национального рейтинга «ТехУспех» за 2018 год
** По данным DSM Group за 2017 год

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/

3,000+
сотрудников

2001
год основания

70+
филиалов

Р-ФАРМ
Инновационные технологии здоровья

Исследования и разработки

Производство

Маркетинг

Дистрибуция





Группа компаний «Р-Фарм» – один из лидеров российского фармацевтического рынка. Штат – более 3000 высококвалифицированных специалистов.
Группа компаний работает на всей территории Российской Федерации, в странах СНГ, США, Германии, Японии и других.
«Р-Фарм» специализируется на исследованиях и разработке, производстве высокотехнологичных лекарственных средств, а также поставках лабораторного оборудования и медицинской техники.

на правах рекламы

www.r-pharm.com

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



ВЕРТЕКС
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

ОДНА ИЗ КРУПНЕЙШИХ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
КОМПАНИЙ РОССИИ

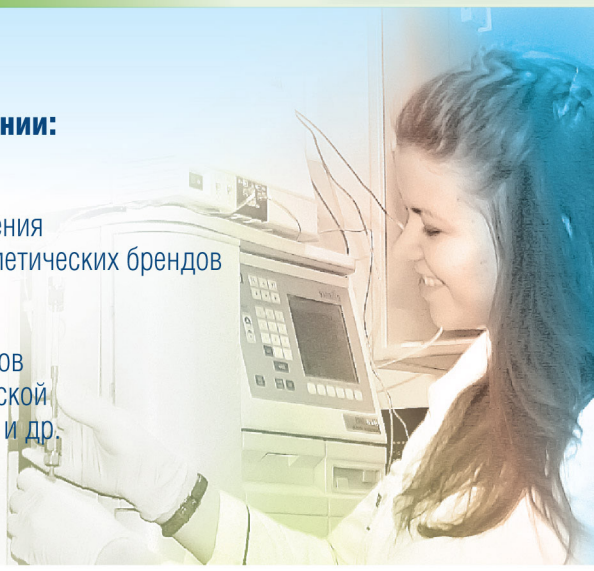
ПРИСОЕДИНЯЙСЯ К КОМПАНИИ «ВЕРТЕКС»!

- **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:

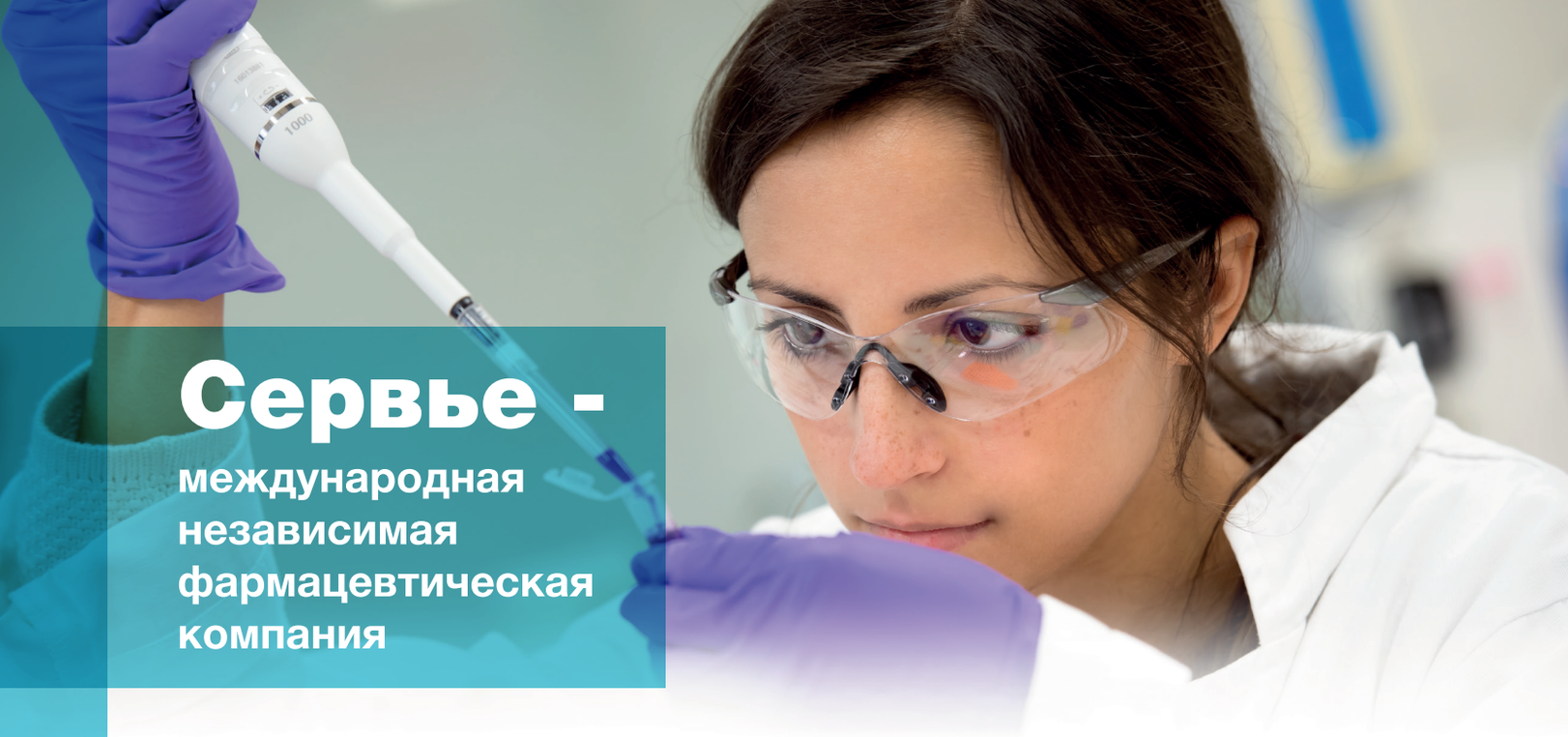
- **Пройти стажировку в одном из департаментов нашей компании:**
  Департамент управления продуктовым портфелем:
  служба разработки и регистрации препаратов, служба науки
  Коммерческий департамент: служба продаж, служба продвижения
  Департамент маркетинга: отделы рекламы, рецептурных и косметических 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®



Сервье -

международная независимая фармацевтическая компания

Мы вносим вклад в терапевтический прогресс
для удовлетворения потребностей пациентов

- Сердечно-сосудистые заболевания
- Онкология
- Диабет
- Иммуно-воспалительные заболевания
- Нейро-дегенеративные заболевания

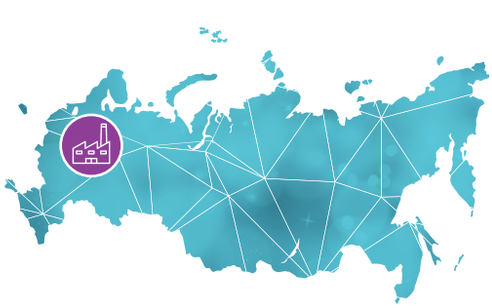
15	33	3	16	25%
международных центров по клиническим исследованиям	препарата-кандидата в клинической разработке	исследовательских центра	производственных площадок	оборота - инвестиции в R&D

100 миллионов пациентов

по всему миру ежедневно получают лечение нашими препаратами

БОЛЕЕ 25 ЛЕТ В РОССИИ

ЛИДИРУЮЩИЕ ПОЗИЦИИ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ РОССИИ*



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРОИЗВОДСТВО ПОЛНОГО ЦИКЛА В МОСКВЕ**

АО «Сервье» 125196, Москва,
ул. Лесная, д. 7, этаж 7/8/9
тел. +7 (495) 937-07-00
www.servier.ru

SERVIER

* Позиции производителя Сервье: №9 на фармацевтическом рынке РФ; №4 на розничном фармацевтическом рынке РФ; №4 на фармацевтическом рынке РФ в сегменте рецептурной розницы; №16 на фармацевтическом рынке РФ в сегменте безрецептурной розницы. Согласно базам данных ООО «АЙКЬЮВИА Солюшнс» Россия «Розничный аудит ГЛС в РФ», «Аудит регионального лекарственного обеспечения в РФ» и «ДЛО (ОНЛС/ВЗН) в РФ». Все данные в рублях в ценах производителя за 2018 год.

** Более 96% лекарственных препаратов портфеля Сервье в России производится на фармацевтическом заводе Сервье РУС по полному циклу.

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ СПОНСОР

АО «ФАРМАСИНТЕЗ»

Web: www.pharmasyntez.com

GENERAL SPONSOR

JSC PHARMASYNTEZ

Web: www.pharmasyntez.com

«ФАРМАСИНТЕЗ»: создавая лекарства, СОХРАНЯЕМ ЖИЗНЬ!

Российская фармацевтическая компания, занимающаяся разработкой и производством современных, высококачественных, доступных лекарственных препаратов. Компания специализируется на разработке и производстве противотуберкулезных, противоопухолевых, антиретровирусных, сахароснижающих препаратов и антибиотиков. «Фармасинтез» – лидер по производству антиретровирусных и противотуберкулезных препаратов. Выпускает практически все зарегистрированные в России противотуберкулезные средства, включая препараты нового поколения, является держателем самого большого в стране портфеля препаратов для лечения сахарного диабета второго типа. Продуктовый портфель компании насчитывает более 145 наименований лекарственных препаратов. «Фармасинтез» входит в тройку самых быстроразвивающихся российских фармацевтических компаний.

Pharmasyntez: Creating Drugs to Save Lives

The Pharmasyntez Group is a Russian pharmaceutical company, which is engaged in development and production of up-to-date, high quality, and affordable medicines. The company is engaged with development and production of anti-TB, antineoplastic, anti-RV, antihyperglycemic medicines, and antibiotics. Pharmasyntez is a leader in production of anti-RV and anti-TB drugs. It produces practically all anti-TB drugs registered in Russia, including new generation ones. The company's portfolio of antihyperglycemic drugs for the treatment of type II diabetes mellitus is the biggest in the country. The company's product portfolio comprises more than 145 products. Pharmasyntez has been ranked in the TOP-3 fast-developing Russian pharmaceutical companies.



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

Биотехнологическая компания BIOCAD — международная инновационная компания, объединившая научно-исследовательский центр мирового уровня, ультрасовременное фармацевтическое и биотехнологическое производство, доклинические и международные клинические исследования, соответствующие современным 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. Продуктовый портфель в настоящее время состоит более чем из 50 лекарственных препаратов, более 10 из которых – биологические. Более 40 продуктов находятся на разных стадиях разработки.

Компания является единственным на территории России и стран Восточной Европы производителем лекарственных препаратов на основе моноклональных антител.

В BIOCAD работает более 2000 человек, из которых свыше 50% ученые и исследователи. Офисы и представительства компании расположены в США, Бразилии, Китае, Индии, Вьетнаме и других странах.

SPONSOR

BIOCAD

Web: www.biocad.ru

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.

The company employs about 2000 workers, more than 50% of them are researchers. BIOCAD has created subsidiaries and partnerships in the USA, Brazil, China, India, Vietnam and other countries.

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

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.

«СЕРВЬЕ»
Web: https://servier.ru/

SERVIER
Web: https://servier.ru/

Сервье – международная независимая фармацевтическая компания с более чем 65-летней историей. Ежедневно около 100 миллионов пациентов получают лечение препаратами Сервье. Портфель оригинальных лекарственных препаратов охватывает 5 терапевтических направлений: сахарный диабет, сердечно-сосудистые, онкологические, иммуновоспалительные и нейродегенеративные заболевания. Ежегодно Сервье реинвестирует 25% оборота в научные исследования и разработки, а всю прибыль - в развитие.

В России Сервье ведет свою деятельность уже более 25 лет, устойчиво занимая позиции в десятке ведущих фармацевтических компаний. В 2007 году в Москве был запущен фармацевтический завод полного цикла, работающий в полном соответствии с требованиями международного стандарта GMP и выпускающий широкий спектр современных оригинальных лекарственных препаратов

Servier is an international pharmaceutical company with more than 65-years old history. Almost 100 million patients treated daily with Servier medicines. Corporate growth is driven by Servier's constant search for innovation in five therapeutic areas of excellence: cardiovascular, immune-inflammatory and neurodegenerative diseases, cancer and diabetes. Every year Servier reinvests 25% of its turnover in research and development and uses all its profits in development.

Servier has been operating in Russia for more than 25 years steadily taking positions in the top ten leading pharmaceutical companies. In 2007, a full-cycle pharmaceutical plant was launched in Moscow, meeting all international requirements and good manufacturing practice (GMP) standards and producing a wide range of modern original medicines.



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.



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

СТАТЬИ КОНФЕРЕНЦИИ

CONFERENCE ARTICLE

СЕКЦИЯ 1. ТЕХНОЛОГИИ НАПРАВЛЕННОГО СИНТЕЗА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОЛУЧЕНИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ В УСЛОВИЯХ ЭЛЕКТРОРАСПЫЛИТЕЛЬНОЙ ИОНИЗАЦИИ

Алексеюк Е.Н., студентка 5 курса, Громов И.А., м.н.с., Кулешов Д.О., м.н.с.
Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого,
195251, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 29, Российская Федерация
Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе РАН,
194021, Санкт-Петербург, Политехническая ул., 26, Российская Федерация
Институт аналитического приборостроения РАН,
190103, Санкт-Петербург, Рижский пр., 26., Российская федерация
Руководитель: **Галль Н.Р.,** докт. физ.-мат. наук, проф.
Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе РАН,
194021, Санкт-Петербург, Политехническая ул., 26, Российская Федерация

***E-mail*:** alekseyuk.liza@gmail.com

Рассмотрена возможность проведения химических реакций в условиях электрораспылительной ионизации. Разработана экспериментальная установка, позволяющая осуществлять химические реакции в факеле электрораспыления. На примере реакции конденсации анилина с ацетоном продемонстрирована возможность получения гетероциклических соединений в условиях электрораспыления.

Ключевые слова: *электрораспылительная ионизация, гетероциклические соединения, газовая хроматография/масс-спектрометрия, 1,2-дигидро-2,2,4-триметилхинолин.*

Введение

В настоящее время метод электрораспылительной ионизации (ESI) нелетучих соединений получил широкое распространение в масс-спектрометрии. ESI-масс-спектрометры нашли применение в таких областях, как фармацевтика, клиническая химия, анализ лекарственных препаратов [1]. В ряде последних исследований показана возможность ускорения реакций образования связей C-C и C-N, а также некоторых других типов реакций в факеле электрораспыления, представляющего собой совокупность микро- и нанокапель [2-4]. Химические реакции протекают в объеме этих микро- и нанокапель, состоящих из растворителя и молекул реагирующих веществ. На процесс протекания реакций в факеле электрораспыления оказывают влияния такие физико-химические параметры как концентрация растворителя и реагирующих веществ, размеры микрокапель, температура, разность потенциалов между электродами. Варьируя указанные физико-химические параметры можно управлять процессом синтеза целевых продуктов.

Процесс движения микрокапель к электроду под действием электрического поля и потока спутного газа можно организовать следующим образом: незначительная часть капель попадает в семплер масс-спектрометра для проведения качественного и/или количественного анализа, а основная часть капель попадает на подходящий сорбент. Осажденные на сорбент продукты химической реакции могут быть использованы далее в препаративных целях. Таким образом, использование наиболее важных достоинств электрораспыления в совокупности с масс-спектрометрией позволяет разработать качественно новый метод, позволяющий значительно ускорить создание лекарственных препаратов.

Настоящая работа посвящена исследованию возможности получения гетероциклических соединений в условиях электрораспылительной ионизации на примере реакции конденсации анилина с ацетоном.

Экспериментальная часть

Для изучения протекания химических реакций в условиях электрораспылительной ионизации была собрана установка, схема которой изображена на рисунке 1.

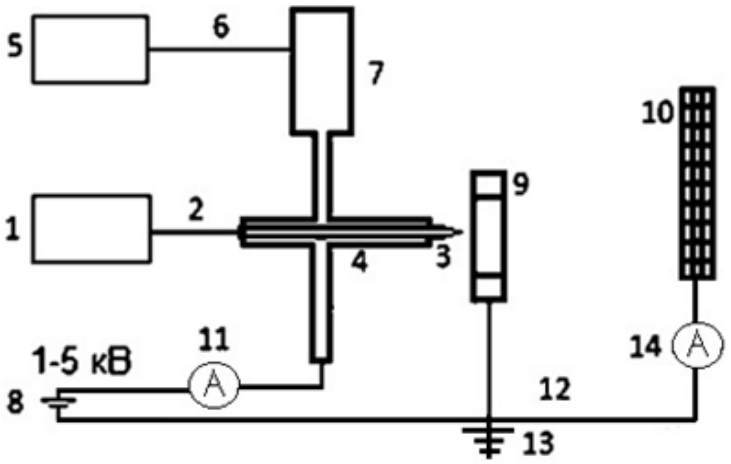


Рис. 1. Схема экспериментальной установки. 1 – шприцевой насос, 2 – транспортный капилляр, 3 – распылительный капилляр (0,45 мм), 4 – выходной патрубок (0,8 мм), 5 – компрессор, 6 – напорный шланг, 7 – металлический держатель, 8 – высоковольтный источник питания, 9 – кольцевой электрод, 10 – сетчатый противоэлектрод с закрепленным на нем бумажным фильтром диаметром 9 см, 11 – мультиметр цифровой №1, 12 – мультиметр цифровой №2, 13, 14 – потенциал Земли

С помощью шприцевого насоса NE-300 (1) распыляемый раствор подается через транспортный капилляр (2) к распылительному капилляру (3). Подача воздуха осуществляется вдоль распылительного капилляра с помощью компрессора Fubag (5) через напорный шланг (6), подсоединенный к металлическому держателю (7), в котором проделано отверстие для выходного патрубка (4). Разность потенциалов создается между кольцевым электродом (9) и распылительным капилляром с помощью блока питания (8). Добавление кольцевого электрода позволяет увеличить число долетевших заряженных капель до бумажного фильтра. На фильтр, закрепленный на сетчатом противоэлектроде (10), раствор распыляется с поверхности распылительного капилляра через кольцевой электрод (9). Общий ток измеряется с помощью мультиметра № 1 (11) после полного смачивания бумажного фильтра, ток на противоэлектроде – с помощью мультиметра № 2 (12).

С использованием описанной выше установки было проведено исследование реакции конденсации анилина с ацетоном в условиях электрораспылительной ионизации.

Исследуемые пробы готовились следующим образом:

1. Первоначально готовился 10% раствор муравьиной кислоты в ацетоне.

2. Далее, в отдельную пробирку, отбиралось 4,5 мл 10%-го раствора муравьиной кислоты в ацетоне и добавлялось 0,5 мл анилина.

3. Подготовленные пробы распылялись на бумажный фильтр.

Электрораспыление изготовленных проб осуществлялось при следующих параметрах установки:

1. Скорость подачи раствора – 50 мкл/мин, 100 мкл/мин.

2. Скорость потока спутного газа (воздуха) – 1,1 мл/мин.

3. Напряжение электрораспыления – 3,2 кВ.

4. Расстояние между наконечником распылительной иглы и сетчатым противоэлектродом с закрепленным на нем бумажным фильтром – 25 мм и 50 мм.

Анализ образцов осуществляется с помощью прибора ГХ-МС (газовый хроматограф/масс-спектрометр) Pegasus IVD с времяпролетным анализатором фирмы LECO.

Обсуждение результатов

В результате анализа продуктов реакции конденсации анилина с ацетоном методом ГХ-МС было выявлено наличие следующих химических соединений:

1. N-фенилформамид и N,N'-дифенилметанимидамид. Данные соединения являются продуктами взаимодействия анилина с муравьиной кислотой и представляют собой побочные продукты реакции, образовавшиеся по причине использования большой концентрации муравьиной кислоты.

2. 1,2-дигидро-2,2,4-триметилхинолин – продукт взаимодействия анилина с ацетоном, представляющий собой двухъядерное гетероциклическое соединение. Структурная формула 1,2-дигидро-2,2,4-триметилхинолина изображена на рисунке 2.

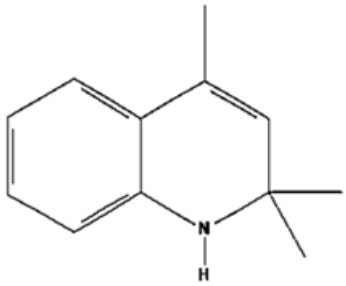


Рис. 2. Структурная формула 1,2-дигидро-2,2,4-триметилхинолина

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать предположение, что в условиях электрораспылительной ионизации можно получать различные гетероциклические соединения, структура которых зависит от выбора исходных реагирующих веществ. Следует отметить, что накапливаемые вещества могут выступать в качестве промежуточных соединений, что позволяет использовать предложенную экспериментальную установку для проведения многостадийного синтеза.

Выводы

В представленной работе описана экспериментальная установка, позволяющая осуществлять химические реакции в условиях электрораспылительной ионизации и позволяющая накапливать продукты химических реакций в специальном пробоприемнике с возможностью их дальнейшего использования в препаративных целях. Работа установки протестирована на примере реакции конденсации анилина с ацетоном. Показано, что в условиях электрораспылительной ионизации ацетон с анилином реагируют с образованием 1,2-дигидро-2,2,4-триметилхинолина, представляющего собой двухъядерное гетероциклическое соединение. Представляется возможным синтез требуемых гетероциклических соединений путем правильного подбора исходных реагентов и использования многостадийного синтеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. А.Т. Лебедев. «Масс-спектрометрия с ионизацией на воздухе». // Успехи химии 84 (7) с. 665-692, (2015).

2. Badu-Tawiah A. K., Campbell D. I., Cooks R. G. Accelerated C–N bond formation in dropcast thin films on ambient surfaces //Journal of the American Society for Mass Spectrometry. – 2012. – Т. 23. – №. 9. – С. 1461-1468.

3. Müller T., Badu-Tawiah A., Cooks R. G. Accelerated Carbon Carbon Bond Forming Reactions in Preparative Electrospray //Angewandte Chemie International Edition. – 2012. – Т. 51. – №. 47. – С. 11832-11835.

4. Girod M., Moyano, E., Campbell, D. I., Cooks, R. G. Accelerated bimolecular reactions in microdroplets studied by desorption electrospray ionization mass spectrometry //Chemical Science. – 2011. – Т. 2. – №. 3. – С. 501-510.

SUMMARY

SYNTHESIS HETEROCYCLIC COMPOUNDS BY ELECTROSPRAY IONIZATION

Alekseyuk E.N., 5th year student, Gromov I.A., Kuleshov D.O.
Peter the Great St.Petersburg Polytechnic University;
29, Polytechnicheskaya, St.Petersburg, 195251, Russian Federation

The possibility of synthesis heterocyclic compounds by electrospray ionization has been successfully demonstrated by the condensation reaction of aniline with acetone. Also experimental apparatus for this purpose has been created.

Key words: *electrospray ionization, heterocyclic compounds, gas chromatography/mass spectrometry, 2,2,4-Trimethyl-1,2-dihydroquinoline.*

REFERENCES

1. A. T. Lebedev, «Ambient ionization mass spectrometry», Russian Chem. Reviews, 84:7 (2015) p. 665-692, (2015). (In Russian).

2. Badu-Tawiah A. K., Campbell D. I., Cooks R. G. Accelerated C–N bond formation in dropcast thin films on ambient surfaces //Journal of the American Society for Mass Spectrometry. – 2012. – Т. 23. – №. 9. – С. 1461-1468.

3. Müller T., Badu-Tawiah A., Cooks R. G. Accelerated Carbon Carbon Bond Forming Reactions in Preparative Electrospray //Angewandte Chemie International Edition. – 2012. – Т. 51. – №. 47. – С. 11832-11835.

4. Girod M., Moyano, E., Campbell, D. I., Cooks, R. G. Accelerated bimolecular reactions in microdroplets studied by desorption electrospray ionization mass spectrometry //Chemical Science. – 2011. – Т. 2. – №. 3. – С. 501-510.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ПРОИЗВОДНОГО ХИНАЗОЛИНА НА ПРОФИЛЬ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ *In vitro*

Андрейко Т.А., маг. 2 года обучения
Руководитель: **Шиков А.Н.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** tatyana.andrejko@pharminnotech.com

Получены полиморфные формы вещества VMA-10-18. Для исходного вещества и его полиморфов построены профили высвобождения *in vitro* методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Ключевые слова: *производные хиназолина, кинетика высвобождения, ВЭЖХ, антидепрессивная активность, анксиолитическая активность, ноотропы.*

Введение

Психические заболевания являются серьезной проблемой. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, более 300 миллионов человек во всем мире страдают от депрессии [1], заболевания, которое является причиной суицида около 800 000 человек в год [2].

Важную задачу представляет поиск новых фармакологических способов терапии депрессии. Многие из существующих сегодня психотропных препаратов имеют недостатки, такие как низкая терапевтическая активность и наличие значительного числа нежелательных побочных эффектов [3]. Интерес представляют соединения, которые не только оказывают антидепрессивное действие, но и дополнительно положительно влияют на психическое состояние человека и его интеллектуальные функции. Соединение VMA-10-18, представляющее собой производное хиназолина, обладает широким спектром психотропных свойств – ноотропных, анксиолитических и антидепрессивных [4]. Его недостатком является, однако, низкая растворимость. В ходе данной работы исходная субстанция была перекристаллизована из различных растворителей с целью получения полиморфных форм вещества.

Полиморфизм – способность вещества существовать в нескольких кристаллических формах с различными физико-химическими свойствами, но имеющими одинаковый состав химических элементов. Полиморфные видоизменения лекарственных веществ часто являются причиной изменения растворимости, быстрой инактивации препаратов, изменения их биодоступности и токсикологических характеристик. Изготовление лекарственных препаратов без учета полиморфных модификаций субстанции является одной из причин терапевтической неэквивалентности препаратов от разных производителей [5].

Цель: получение полиморфов производного хиназолина и изучение их профиля высвобождения *in vitro*.

Материалы и методы

Объект исследования производное хиназолина VMA-10-18 (ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России).

Растворители. Метанол > 99,5, ЗАО «Вектон», РФ. Этанол 95%, ПАО «Брынцалов-А», РФ. Дихлорметан ≥ 99,9%, Sigma-Aldrich, США. Этилацетат 99,70%, ООО «Нева-Реактив», РФ.

Перекристаллизация. Субстанцию VMA-10-18 массой 0,400 г растворяли в кипящем растворителе, охлаждали раствор, осадок отфильтровывали и сушили на воздухе.

Исходную и перекристаллизованные субстанции исследовали на микроскопе «Carl Zeiss» (Германия) в отраженном свете с камерой «AxioCamERc 5s» с увеличением в 100 и 200 раз.

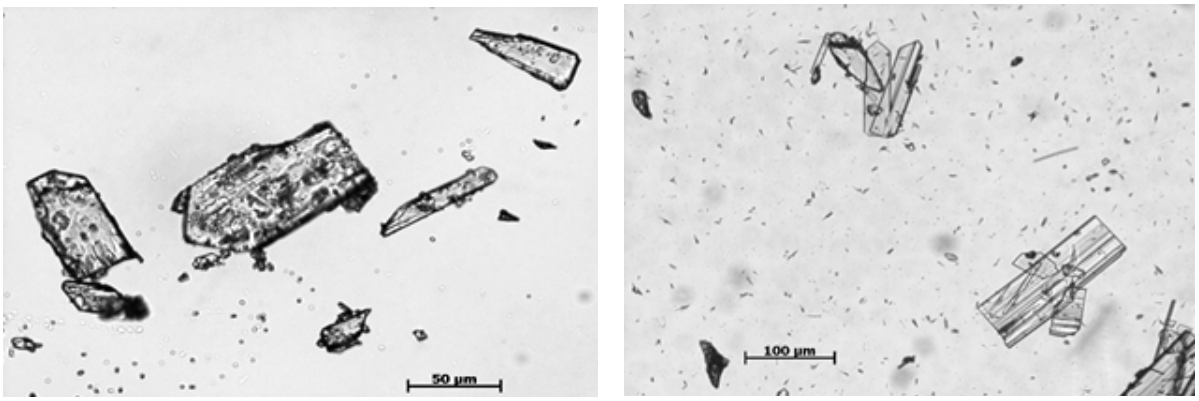
Исследование кинетики высвобождения проводили на приборе с «Лопастной мешалкой» [6] DT-600, Erweka (Германия). Высвобождение проводили в 2%-ый растворе твина-20 в воде. Скорость вращения мешалки –100 об/мин, температура среды растворения –37ºС, объем –500 мл. В каждый сосуд для растворения помещали по 0,010 г исследуемого вещества. Отбор проб производили через 30, 60, 120, 180, 240 и 300 минут по 3 мл. Для субстанций, кривая растворимости которых за этот временной промежуток не выходила на плато, проводили дополнительный отбор проб на временных точках 360 и 420 минут. Затем пробы фильтруют на фильтре типа Phenex PTFE с диаметром пор 0,45 мкм и хроматографируют в условиях анализа на количественное определение.

Качественное и количественное определение VMA-10-18 проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на системе Shimadzu LC-20AD с автодозатором для высокоэффективного жидкостного хроматографа фирмы Shimadzu SIL-20A/20C (Япония) с прямым механизмом дозирования. Хроматографические условия: колонка – 4,6×150 мм, Luna C18 (2), 5 мкм (Phenomenex, USA); подвижная фаза – 0,03% раствор трифторуксусныу кислоты и ацетонитрил для жидкостной хроматографии в соотношении 60:40; режим элюирования – градиентный; скорость потока – 1,0 мл/мин; температура колонки – комнатная; детектирование при 225 нм; объем вводимой пробы – 20 мкл. При проведении анализа на чистоту субстанции и примеси около 0,010 г субстанции помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяли в 80 мл этанола, охлаждали до комнатной температуры, доводили объем раствора до метки тем же растворителем, перемешивали. Раствор использовали свежеприготовленным. Пробы отфильтровали через фильтр типа Phenex PTFE с диаметром пор 0,45 мкм.

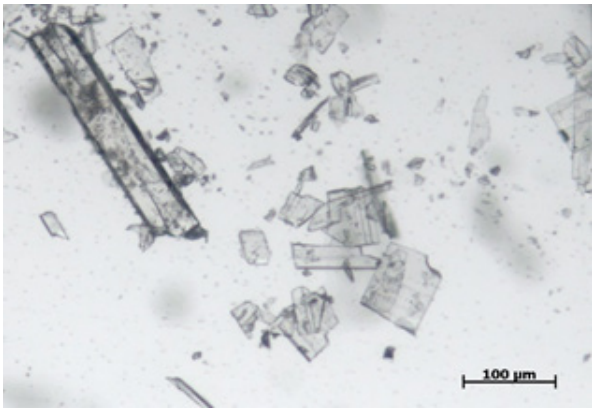
Результаты и их обсуждение

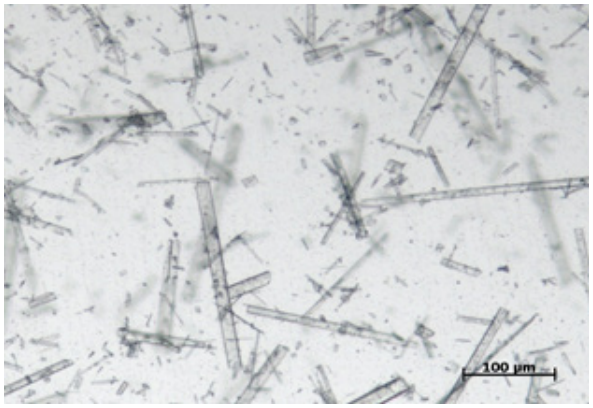
Полиморфные формы получали перекристаллизацией из следующих растворителей: метанол, этанол, этилацетат, хлороформ и дихлорметан.

Полученные полиморфные формы имеют белый цвет. Полиморфы, полученные из метанола и этанола, напоминают мелкие игольчатые снежинки. Полиморфы, полученные из хлороформа, дихлорметана и этилацетата, похожи на кусочки прессованной ваты.

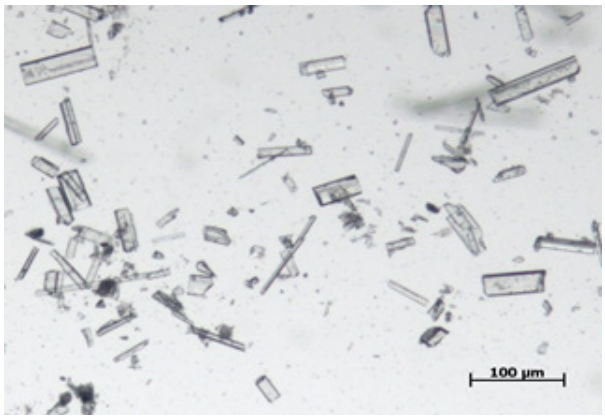


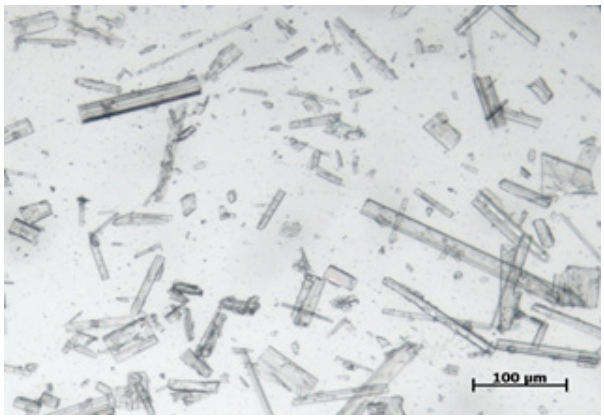
а) исходное вещество б) перекристаллизованное из метанола





в) перекристаллизованное из этанола г) перекристаллизованное из хлороформа





д) перекристаллизованное из дихлорметана е) перекристаллизованное из этилацетата

Рис. 1. Кристаллы исходного вещества (а) и его полиморфов (б-е)

В таблице 1 представлены данные по выходу и чистоте полиморфов вещества VMA-10-18, полученных методом перекристаллизации.

В полиморфах, полученных из этанола и этилацетата, встречаются три примеси (tR ~ 12 мин; tR ~ 16,2 мин; tR ~ 17,2 мин). В полиморфе, полученном из метанола, встречаются четыре примеси (tR ~ 12 мин; tR ~ 15,1 мин; tR ~ 26 мин; tR ~ 29,5 мин). В полиморфе, полученном из хлороформа, встречаются две примеси (tR ~ 12 мин; tR ~ 20,3 мин). В полиморфе, полученном из дихлорметана примесей не обнаружено. На рисунке 1 представлены кристаллы исходного вещества и его полиморфов.

Таблица 1

Данные по выходу и чистоте полиморфов вещества vMA-10-18

Вещество	Чистота вещества, %	Выход перекристаллизации, %
Перекристаллизованное из метанола	99,25	79,9
Перекристаллизованное из этанола	98,96	85
Перекристаллизованное из хлороформа	99,53	53,9
Перекристаллизованное из дихлорметана	100	39,3
Перекристаллизованное из этилацетата	98,20	66,7

Полиморф, полученный из дихлорметана, имеет чистоту 100%, однако у него наименьший выход после перекристаллизации. Наибольший выход имеет полиморфная форма, перекристаллизованная из этанола.

На рисунке 2 представлены профили высвобождения исходного вещества VMA-10-18 и его полиморфных форм.

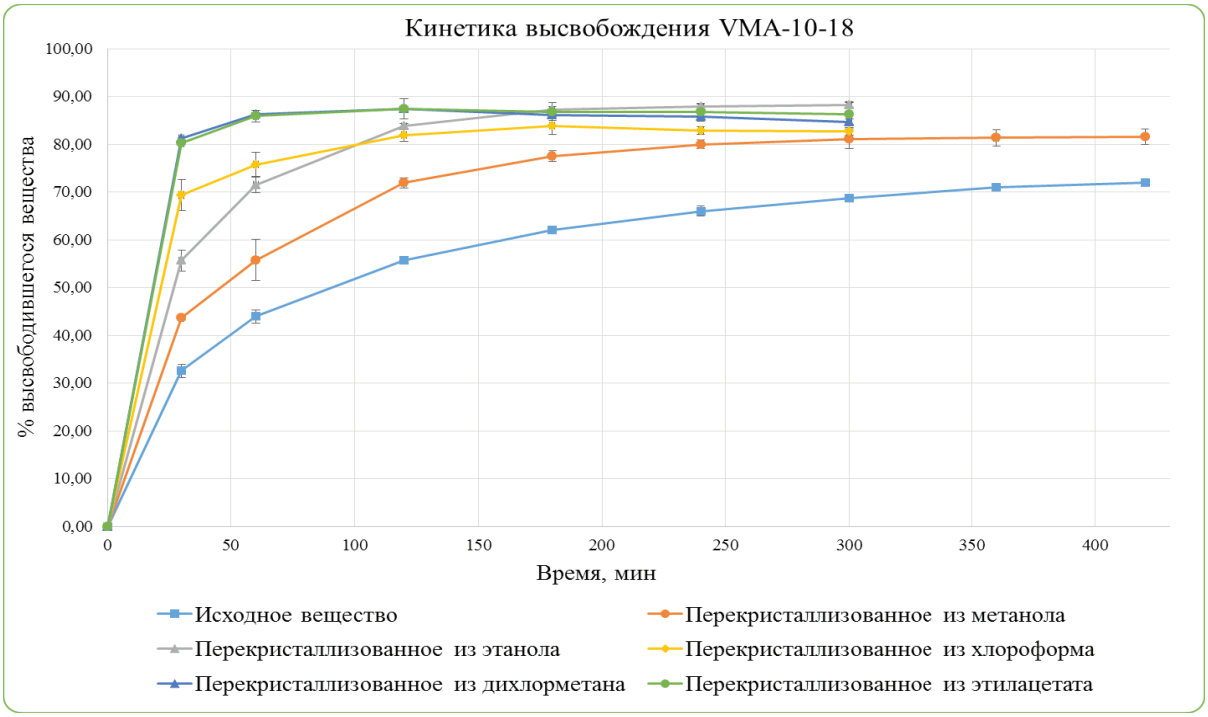


Рис. 2. Профили кинетики высвобождения для исходного вещества и его полиморфов

Исходная субстанция отличается низкой растворимостью. За 45 мин в раствор переходит 37% исходного вещества, а за 420 мин – 72%. Все полученные полиморфы позволили увеличить процент высвобождения действующего вещества. Наилучшая растворимость отмечена для полиморфов, перекристаллизованных из дихлорметана и этилацетата (82% за 45 мин). Согласно требованиям ГФ XIV за 45 мин должно высвободится не менее 75% действующего вещества. Данным требованиям отвечают полиморфные модификации, полученные из дихлорметана и этилацетата. Благодаря перекристаллизации удалось повысить растворимость субстанции в 2 раза.

Выводы

Получены 6 полиморфных форм вещества VMA-10-18. В результате перекристаллизации субстанции из дихлорметана и этилацетата удалось увеличить высвобождение в 2 раза.

ЛИТЕРАТУРА

1. “Depression: let’s talk” says WHO, as depression tops list of causes of ill health. Доступно на: https://www.who.int/news-room/detail/30-03-2017--depression-let-s-talk-says-who-as-depression-tops-list-of-causes-of-ill-health [Дата обращения – 12.12.2018].

2. Depression. Доступно на: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression [Дата обращения – 12.12.2018].

3. Кодониди, И. П. Молекулярное конструирование и целенаправленный синтез N-замещенных производных 4-оксо-1,4-дигидропиримидина на основе тормозных нейромедиаторов. / И.П. Кодониди // Хим. фармац. журн. – 2009. – №10. – С. 32-39.

4. Кодониди, И. П. Молекулярное конструирование и целенаправленный синтез N-производных 1,3-диазинона-4: автореф. дис. … д-ра хим. наук : 14.04.02 / И. П. Кодониди ; ПГФА Росздрава России. – Пятигорск, 2011. – 48 с.

5. Ганичева, Л. М. Биофармацевтические аспекты разработки, производства и применения лекарственных препаратов / Л. М. Ганичева, Г. П. Вдовина // Вестник ВолгГМУ. – 2012. – № 3. – С. 3-9.

6. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 2. ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

SUMMARY

THE EFFECT OF QUINAZOLINE DERIVATIVE POLYMORPHISM ON THE RELEASE PROFILE *In vitro*

Andreiko T.A., 2nd year master student

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The polymorphic forms of the substance VMA-10-18 were obtained. For the initial substance and its polymorphs, *in vitro* release profiles were constructed by high performance liquid chromatography (HPLC).

Key words: *quinazoline derivative, release profile, HPLC, antidepressant activity, anxiolytic activity, nootropics.*

REFERENCES

1. “Depression: let’s talk” says WHO, as depression tops list of causes of ill health. Available at: https://www.who.int/news-room/detail/30-03-2017--depression-let-s-talk-says-who-as-depression-tops-list-of-causes-of-ill-health [Accessed 12 December, 2018].

2. Depression. Available at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression [Accessed 12 December, 2018].

3. Codonidy, I.P. Molecular design and targeted synthesis of N-substituted 4-oxo-1,4-dihydropyrimidine derivatives based on inhibitory neurotransmitters. / I.P. Codonidy // Chem. pharmac. journals – 2009. – №10. – P. 32-39.

4. Codonidi, I. P. Molecular Design and Purposeful Synthesis of N-derivatives of 1,3-diazinon-4: author. dis. ... Dr. Chemical Sciences: 14.04.02 / I. P. Kodonidi; PGFA of Roszdrav of Russia. – Pyatigorsk, 2011. – 48 p.

5. Ganicheva, L. M. Biopharmaceutical aspects of the development, production and use of drugs / L. M. Ganicheva, G. P. Vdovina // VolgGMU Bulletin. – 2012. – № 3. – P. 3-9.

6. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV edition. Volume 2. CFD.1.4.2.0014.15 “Dissolution for solid dosage forms”. [Electronic edition]. Access mode: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

РЕАКЦИИ 2,4,5-ТРИБРОМ-1-(ТИЕТАНИЛ-3)ИМИДАЗОЛА С О-НУКЛЕОФИЛАМИ

Андронникова Н.В., студ. 5 курса

Руководитель: **Шарипов И.М.**, канд. фарм. наук, доцент,

Башкирский государственный медицинский университет

450008, Уфа, ул. Ленина, д.3, Российская Федерация

E-mail: natashka.and@gmail.com

Изучены реакции 2,4,5-трибром-1-(тиетанил-3)имидазола с О-нуклеофилами: спиртами и фенолом. Установлено, что замещается атом брома только во 2-м положении. Строение полученных соединений доказано спектральными методами. Проведен прогноз биологической активности.

Ключевые слова: *имидазол, тиетан, биологическая активность.*

Интерес к производным имидазола связан с их биологической активностью. Лекарственные препараты на их основе находят широкое применение в медицинской практике – они используются для лечения грибковых и вирусных инфекций, онкологических заболеваний и др. [1]. Имидазольное ядро входит в состав таких важных для организма человека веществ, как азотистые основания, витамины, ферменты

и аминокислоты. Поэтому поиск новых активных соединений среди производных имидазола является актуальным.

Экспериментальная часть

С целью получения новых биологически активных веществ нами была исследована реакция нуклеофильного замещения 2,4,5-трибром-1-(тиетанил-3)имидазола (1) с О-нуклеофильными реагентами (рис.1). Установлено, что при кипячении 2,4,5-трибром-1-(тиетанил-3)имидазола (1) с алкоголятами натрия в среде соответствующего спирта атом брома во 2-ом положении замещается на соответствующий алкокси-анион с сохранением тиетанового цикла (2-5) [2]. При кипячении соединения 1 с 2-кратным мольным избытком фенола в среде диметилформамида в присутствии калия карбоната также происходит замещение атома брома во 2-м положении с образованием 4,5-дибром-1-(тиетанил-3)-2-фенокси-имидазола (6).

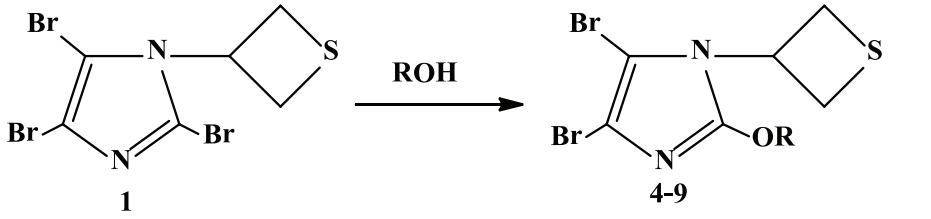


Рис.1. Схема реакций замещения

Индивидуальность и чистота синтезированных веществ подтверждена данными тонкослойной хроматографии, а их структура доказана с помощью ИК- и ЯМР 1Н спектроскопии. Например, ЯМР 1Н-спектр соединения 2, снятый в ДМСО, содержит характерный сигнал протонов двух S(CH)2-групп тиетаноксидного цикла в виде мультиплетов в областях 3,27-3,38 и 3,99-4,08 м.д, а также мультиплет интенсивностью 1Н в области 5,31-5,47 м.д., который соответствует NCH-группе. Триплет интенсивностью 3Н с центром при 1,01 м.д. и КССВ 7,4Гц, мультиплет интенсивностью 2Н при 1,70-1,85 м.д. и триплет интенсивностью 2Н с центром при 4,27 м.д. и КССВ 6,3Гц соответствуют остатку пропилового спирта. На ИК-спектре соединения 2 регистрируются полосы поглощения валентных колебаний связей С=С, С=N связей при 1446, 1509, 1557 см-1.

Далее нами был проведен прогноз биологической активности в интернет версии компьютерной системы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [3]. В результате проведенного прогноза установлено, что синтезированные соединения с большой вероятностью (Pa>0,7) могут применяться для лечения урологических заболеваний и являться ингибиторами фосфодиэстеразы (таб.1).

Таблица 1

Результаты прогноза биологической активности в интернет версии компьютерной системы PASS

Соединение	Вероятность (P_a>0,7)	Активность
2	0,919	Лечение урологических расстройств
	0,917	Лечение недержания мочи
	0,798	Ингибитор фосфодиэстеразы 3А
	0,778	Ингибитор фосфодиэстеразы III
	0,754	Ингибитор фосфодиэстеразы

Соединение	Вероятность (P_a>0,7)	Активность
3	0,964	Лечение урологических расстройств
	0,964	Лечение недержания мочи
	0,798	Ингибитор фосфодиэстеразы 3А
	0,761	Ингибитор фосфодиэстеразы III
4	0,901	Лечение урологических расстройств
	0,898	Лечение недержания мочи
	0,782	Ингибитор фосфодиэстеразы 3А
	0,782	Ингибитор фосфодиэстеразы III
5	0,900	Лечение урологических расстройств
	0,898	Лечение недержания мочи
	0,781	Ингибитор фосфодиэстеразы 3А
	0,722	Ингибитор фосфодиэстеразы III
6	0,983	Лечение урологических расстройств
	0,983	Лечение недержания мочи
	0,802	Ингибитор фосфодиэстеразы 3А
	0,763	Ингибитор фосфодиэстеразы III

Выводы

В результате реакции 2,4,5-трибром-1-(тиетанил-3)имидазола с О-нуклеофилами происходит замещение атома брома только во 2-м положении имидазольного ядра, тиетановый цикл при этом сохраняется. Образование новых 2-замещенных производных 4,5-дибром-1-(тиетанил-3)имидазола подтверждено спектральными данными. Согласно проведенному прогнозу синтезированные вещества обладают высокой вероятностью наличия биологической активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16 изд. М.: РИА «Новая волна»; 2012: 1216.

2. Iddon, B. Azoles. Part 4. Nucleophilic substitution reactions of halogenoimidazoles / B. Iddon, N. Khan, B.L. Lim // J. Chem. Soc. Perkin Trans. – 1987. – № 1. – P. 1437-1443.

3. PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances). Available at: http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline [Accessed 12 February, 2019].

SUMMARY

REACTIONS OF 2,4,5-TRIBROMO-1-(THIETAN-3-YL)IMIDAZOLE WITH O-NUCLEOPHILES

Andronnikova N.V., 5th year student
Bashkir State Medical University;
3, Lenina St., Ufa, 450008, Russian Federation

Substitution reactions of 2,4,5-tribromo-1-(thietan-3-yl)imidazole with O-nucleophiles were studied. It was established that the bromine atom is replaced only in the 2nd position. The structure of the compounds obtained is proved by spectral methods. The prediction of biological activity was carried out.

***Key words**: imidazole, thietane, biological activity.*

REFERENCES

1. Mashkovskij M.D. Lekarstvennye sredstva. 16 izd. M.: RIA «Novaja volna»; 2012: 1216. (in Russian).

2. Iddon, B. Azoles. Part 4.Nucleophilic substitution reactions of halogenoimidazoles / B. Iddon, N. Khan, B.L. Lim // J. Chem. Soc. Perkin Trans. – 1987. – № 1. – P. 1437-1443.

PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) Available at: http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline [Accessed 12 February, 2019].

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНТИФУНГАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАДИАЗОЛА И ДИТИАДИАЗОЛА

Буланова А.С., студ. 1 курса магистратуры
Руководители: **Ананьева Е.П.**, зав. кафедрой микробиологии, доцент, к.б.н.
Яковлев И.П., зав. кафедрой органической химии профессор, д.х.н.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

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

В статье произведено сравнение противогрибкового действия двух новых производных тиадиазола и двух новых соединений из группы дитиадиазола в отношении дрожжей *Candida albicans* – условно-патогенных грибов, основных возбудителей кандидозов.

Ключевые слова: *антифунгальное действие, тиадиазол, дитиадиазол, кандида, метод серийных разведений.*

Распространение кандидозов остаётся одной из важных проблем здравоохранения в последние годы. Особую опасность эти заболевания имеют на фоне ослабления иммунитета. В 1993 году ВОЗ объявила, что кандидоз является ВИЧ-индикаторным заболеванием [1]. Препараты группы азолов уже зарекомендовали себя в качестве эффективных антимикотиков, однако, в связи с возникновением резистентности возбудителей к ним, становится актуальным поиск новых активных соединений [2].

Экспериментальная часть

Для определения минимальной фунгистатической концентрации применяли метод серийных разведений в жидкой питательной среде Сабуро [3]. После титрования в каждой последующей пробирке с 1 мл питательной среды, концентрация исследуемого соединения уменьшалась в два раза. Суспензию тест-микроорганизма получали с помощью визуального сравнения суспензии со стандартом мутности на 1 млрд КОЕ. Затем разведением получали концентрацию *C. albicans* в суспензии 10^5 КОЕ/мл. В каждую пробирку переносили 0,1 мл полученной суспензии и таким образом, микробная нагрузка в каждой пробирке составляла 10^4 КОЕ. Пробирки ставили на рост при температуре 20-25 °С на 4 суток. Минимальную фунгистатическую концентрацию определяли как концентрацию соединения в последней пробирке с отсутствием видимого роста. Для определения минимальной фингицидной концентрации из пробирок с отсутствием видимого роста делали высев на чашки Петри с плотной, стерильной питательной средой Сабуро и инкубировали при температуре 20-25°С 4 суток.

Мы провели исследование противогрибкового действия следующих соединений, полученных на кафедре органической химии СПХФУ:

1 – 3-(2-метилфенил)-5-фенил-3Н-1,2,3,4-дитиадиазол-2-оксид

2 – 3-(2-изоцианоэтил)-5-фенил-3Н-1,2,3,4-дитиадиазол-2-оксид

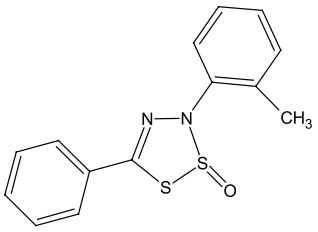
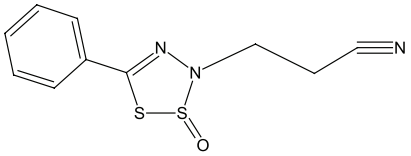
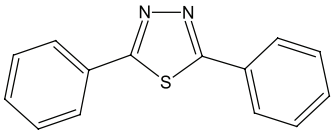
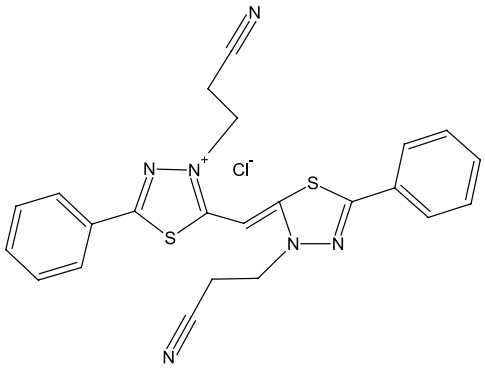
3 – 2,5-дифенил-1,3,4-тиадиазол

4 – 3-(2-цианоэтил)-2-{(Z)-[3-(2-цианоэтил)-5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2(3Н)-илиден]-метил}-5-фенил-1,3,4-тиадиазол-3-иум хлорид

Структура полученных соединений подтверждена рентгеноструктурным анализом и ЯМР-спектроскопией. В результате исследования их активности были получены значения, приведенные в таблице 1.

Таблица 1

Антифунгальная активность соединений 1-4 в отношении *C. albicans*

№	Формула	МИКст, мкг/мл	МИКц, мкг/мл
1		125	250
2		-	125
3		-	250
4		-	63

МИКст – минимальная фунгистатическая концентрация, мкг/мл.

МИКц – минимальная фунгицидная концентрация, мкг/мл.

Исследованные соединения проявили умеренную антифунгальную активность, преимущественно цидное действие с отсутствием статического.

Таким образом, введение в структуру производного тиадиазолов и дитиадиазолов цианоэтила увеличивает активность этих веществ. Следует отметить, что антифунгальное действие соединения №4 (тиадиазола) оказалось выше активности других соединений. Это может быть связано с тем, что данное вещество имеет анионную форму, что может облегчать его прохождение через поверхностные структуры микробной клетки к цитоплазматической мембране, которая является мишенью для действия препаратов из группы азолов. Полученные результаты будут учитываться в дальнейших исследованиях по синтезу новых соединений с антифунгальным действием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко, А. Л. Кандидозы: учебное пособие для студ. мед. вузов/ А. Л. Бондаренко, Т.И. Калужских, Т. В. Егорова. – Киров: КГМА, 2010. – 80 с.

2. Иванова, Л. В. Резистентность грибов-патогенов к антимикотикам (обзор)/ Л. В. Иванова, Е. П. Баранцевич, Е. В. Шляхто// Проблемы медицинской микологии. – 2011. – Том 13, №1. – С. 14-17

3. Миронов, А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А. Н. Миронов [и др.]. – Гриф и К, Москва, 2012. – 944 с.

SUMMARY

COMPARATIVE EVALUATION OF ANTIFUNGAL ACTIVITY OF NEW DERIVATIVES OF TIADIAZOLE AND DITHIADIAZOLE

Bulanova, A.S., 1-year graduate student
St. Petersburg State University of Chemical Pharmaceutics,
197376, St. Petersburg, prof. Popova street 14, Russian Federation

The article compares the antifungal effects of two new thiadiazole derivatives and two new compounds from the dithiadiazole group against *Candida albicans* yeast, conditionally pathogenic fungi, the main causative agents of candidiasis.

Key words: *antifungal action, thiadiazole, dithiadiazole, candida, serial dilution method.*

REFERENCES

1. Bondarenko, A.L. Candida, study guide for students. honey. universities / A. L. Bondarenko, T.I. Kaluzhskikh, T. V. Egorova. – Kirov: KSMA, 2010. – 80 p.

2. Ivanova, L.V. The resistance of pathogen fungi to antimycotics (review) / L.V. Ivanova, E.P. Barantsevich, E.V. Shlyakhto // Problems of medical mycology. – 2011. -Tom 13, №1. – p. 14-17

3. Mironov, A. N. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs / A. N. Mironov [et al.]. – Grief and Co., Moscow, 2012. – 944 p.

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ КАРБОКСИМЕТИЛРОНАСАНА

Гузнева И.И., бакалавр 4 года обучения, Мельник М.В., бакалавр 4 года обучения,
Косарева Д.Н., 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*:** daria.kutkina@pharminnotech.com

Осуществлена модификация полисахарида ронасана по карбоксиметильной схеме. Были проведены очистка исходного полисахарида, кислотный гидролиз и реакции карбоксиметилирования.

Ключевые слова*: ронасан, карбоксиметилронасан, карбоксиметилирование, полисахариды.*

Введение

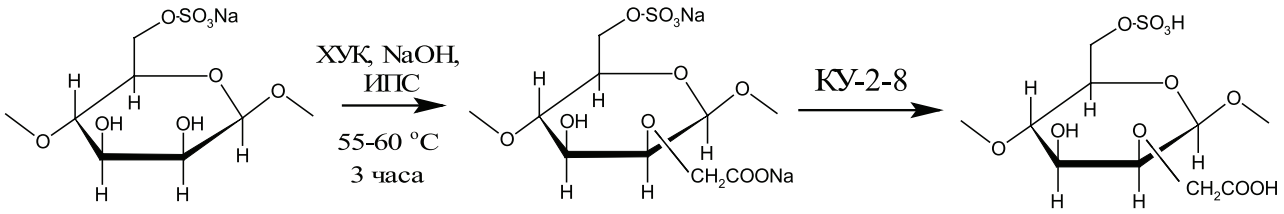
Полисахариды, содержащие сульфогруппы, используются для лечения самых различных заболеваний, в том числе онкологических и вирусных. Так, для подавления размножения и развития вируса СПИДа и предотвращения дегенеративных процессов в инфицированных клетках предложены пероральные или парентеральные лекарственные формы, содержащие в качестве активных ингредиентов природные или синтетические олигосахариды, полисахариды или их соли, содержащие $-SO_3H$, $-SO_2H$ группы, связанные с входящим в молекулу сахара атомом углерода через O, NH, S или CH_2. Это могут быть природные полисахариды (гепарин), либо сульфатированные или сульфоалкилированные линейные (декстран, маннан, рибофуран, ксилофуран, и др.) и разветвлённые (гликозилдекстран, маннозилдекстран и др.) полисахариды [1].

В совершенствовании лекарственных препаратов используют природные полисахариды и их производные, что позволяет, как правило, снижать токсичность, пролонгировать действие, улучшать растворимость в воде и жирах [2].

Среди них большой интерес представляет полисахарид ронасан, который обладает широким спектром фармакологической активности. Однако в доступной нам литературе мы не обнаружили сведений о химической модификации данного полисахарида. Поэтому целью данной работы является исследование ронасана с его последующим карбоксиметилированием.

Экспериментальная часть

Химическую модификацию ронасана осуществляли по следующей схеме:



Исходная партия полисахарида не растворялась полностью в водной щелочи, что означало присутствие в ней посторонних примесей. Поэтому для очистки его переосаждали из водного раствора щелочи с последующим осаждением этиловым спиртом. Полученный осадок центрифугировали, промывали спиртом и сушили в вакууме в течение 2 часов.

Полученные образцы характеризовали степенью сульфатирования, которую определяли методом кислотного гидролиза сульфатных групп (C_c – число моль сульфогрупп, приходящихся на монозвено полимера).

Таким образом, после очистки ронасана были получены образцы с содержанием сульфатных групп от 0,1 до 0,3 моль на монозвено полисахарида.

Для последующего карбоксиметилирования была использована хлоруксусная кислота в изопропиловом спирте в присутствии 30 % раствора щелочи. Реакционную массу выдерживали 3 часа при температуре 60 °С. Так как натриевая соль карбоксиметилронасана не может быть использована в дальнейших реакциях ацилирования, то её превращали в кислоту методом колоночной ионообменной хроматографии, пропуская раствор полисахарида через колонку с катионитом КУ-2-8 (H^+).

Синтезированные образцы карбоксиметилронасана (КМР) представляют собой мелкодисперсный порошок белого или светло-бежевого оттенка, хорошо растворимый в воде и водных растворах щелочей, нерастворимый в спиртах и других органических растворителях.

Полученные образцы КМР характеризовали степенью карбоксиметилирования ($C_{км}$ – число карбоксиметильных групп, приходящееся на мономерное звено полисахарида), которую рассчитывали по результатам кондуктометрического титрования.

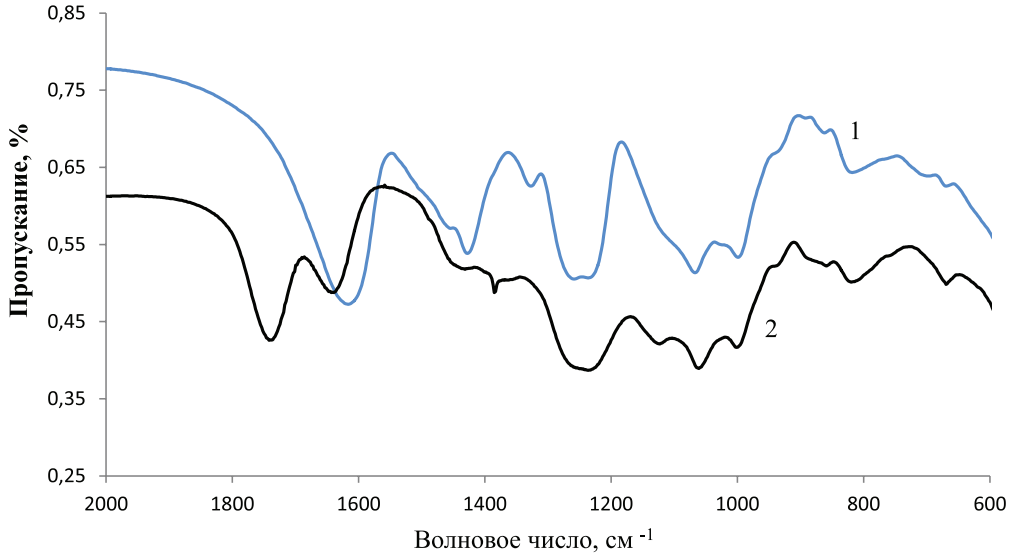


Рис. 1. ИК спектры карбоксиметилронасана в Na-форме (1) и H-форме(2)

В ИК спектрах полученных образцов (рис. 1) натриевой соли карбоксиметилронасана появляется полоса поглощения карбоксилат-иона в области 1609–1617 $см^{-1}$. В образцах H-формы КМР обнаружена полоса поглощения при 1746 $см^{-1}$, которая отсутствует в спектрах соли поликислоты и относится к валентным

колебаниям C=O карбоксильной группы. В обоих спектрах присутствует мощная полоса поглощения 1260-1235 $см^{-1}$, которую можно отнести к валентным колебаниям ν(S=O) сульфогруппы [3].

Как и ожидалось, изменение количества хлоруксусной кислоты, приходящее на моносахаридный фрагмент, позволяет получать образцы КМР с разной степенью замещения (таблица 1). При этом при увеличении избытка алкилирующего агента $C_{км}$ увеличивается с 0,63 до 0,81.

Таблица 1

Результаты карбоксиметилирования ронасана, альгиновой кислоты и декстрана (изопропиловый спирт; 60 °С; 3 часа)

Число моль хлоруксусной кислоты на 1 моль моносахаридного звена	$C_{км}$,		
	ронасана	альгиновой кислоты [4],	декстрана [5],
4	0,63	0,95	0,61
5	0,81	1,1	0,83

Как оказалось, ронасан и декстран в реакции карбоксиметилирования реагируют примерно одинаково ($C_{км}$ = 0,81 и 0,83 соответственно). При этом при алкилировании альгиновой кислоты степень замещения немного выше. Это связано с различной растворимостью в воде полисахаридов и особенно образцов с низкой степенью замещения, поэтому возможны потери продукта с увеличением $C_{км}$ поликислоты.

Вывод

В очищенном ронасане степень сульфатирования находится в пределах от 0,1 до 0,48. При одноэтапном карбоксиметилировании полисахарида возможно получить степени замещения от 0,63 до 0,81. При этом количество сульфогрупп на моносахаридное звено в образцах карбоксиметилронасана остается от 0,1 до 0,3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Uryu T., Hatanaka K., Ymamoto N., Nakachima H., Yochida O., Kaneko Y., Mimura T., Matsuzaki K. Anticoagulant and anti-AIDS virus activities of synthetic sulfated polysaccharides. IUPAC 32nd Int. Symp. Macromol., Koyto, 1-6 Aug., 1988; P. 589.

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

3. Гордон А.,Форд Р. Спутник химика. Москва: Мир; 1976: С. 200-234.

4. Серебренникова Е.С., Коломина Е.О., Иозеп А.А. Карбоксиметилальгиновая кислота и её реакции со спиртами. Бутлеровские сообщения. 2012; Т. 30 (6): С. 57-62.

5. Сибикина О.В., Иозеп А.А., Пассет Б.В. Исследование реакции карбоксиметилполисахаридов и их этиловых эфиров с аминами. Ж. прикл. химии. 2004; Т. 77 (2): С. 268-270.

SUMMARY

SYNTHESIS AND STUDY OF CARBOXYMETHYLRONASAN

Guzneva I.I., Bachelor of the 4th year of study,
Melnik M.V., Bachelor of the 4th year of study
Kosareva D.N., post-graduate student of the 4rd year
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Carried out the modification of the polysaccharide ronasan using carboxymethyl scheme. The initial polysaccharide was purified, acid hydrolysis and reactions of carboxymethylation were carried out.

***Key words**: ronasan, carboxymethylronasan, carboxymethylation, polysaccharides.*

REFERENCES

1. Uryu T., Hatanaka K., Ymamoto N., Nakachima H., Yochida O., Kaneko Y., Mimura T., Matsuzaki K. Anticoagulant and anti-AIDS virus activities of synthetic sulfated polysaccharides. IUPAC 32nd Int. Symp. Macromol., Koyto, 1-6 Aug., 1988; P. 589.

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

3. Gordon A.,Ford R. Sputnik himika. Moskva: Mir; 1976: S. 200-234 (In Russian)

4. Serebrennikova E.S., Kolomina E.O., Iozep A.A. Karboksimetilal'ginovaja kislota i ejo reakcii so spirtami. Butlerovskie soobshhenija. 2012; T30 (6): S. 57-62. (In Russian)

5. Sibikina O.V., Iozep A.A., Passet B.V. Issledovanie reakcii karboksimetilpolisaharidov i ih jetilovyh jefirov s aminami. Zh. prikl. himii. 2004; T. 77 (2): S. 268-270. (In Russian).

ПОДХОД К СИНТЕЗУ НОВЫХ ГЕТАРИЛАЛЛИЛМОРФОЛИНОВ

Ежов П.И., студент 4 курса
Руководители: **Чернов Н.М.**, канд. хим. наук, **Лалаев Б.Ю.**, канд. хим. наук
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** pavel.ezhov.152@gmail.com

Разработан метод синтеза и выделения новых пиразолил- и пиримидинилаллил-морфолинов, с помощью физико-химических методов анализа доказано их строение.

Ключевые слова: *хромон; 1,3-бинуклеофил; 1,2-бинуклеофил; аллилморфолин; гетероцикл.*

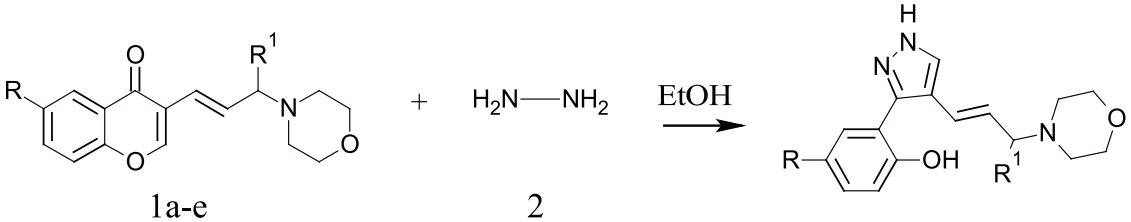
В современном мире гетероциклические соединения занимают особое место, именно поэтому развитие данного направления органического синтеза представляется крайне перспективным. Одним из магистральных путей подобного синтеза является построение одних гетероциклов из других. Примером электронодефицитной системы, способной выступать многоцелевым структурным блоком при построении гетероциклов может служить хромон (бензо-γ-пирон) [1]. При этом ранее нами были синтезированы хромонзамещенные аллилморфолины [2], обладающие антихолинэстеразной активностью. Исходя из анализа известных структур антихолинэстеразных средств, можно сделать вывод, что типичный ингибитор холинэстеразы содержит в себе фрагмент третичного амина, расположенного на расстоянии 3-4 связей от циклического фрагмента, содержащего гетероатом или оксогруппу (например: хромен или инденон). Поэтому перспективным представляется построение гетероциклических систем на основе данных хромоналлилморфолинов.

Результаты и их обсуждение

Для получения таких систем нами были проведены и исследованы реакции хромонзамещенных аллилморфолинов (1а-е) с N,N–бинуклеофильными агентами такими как: гидразин (2), гуанидин (3а), ацетамидин (3б).

Реакцию вели при постоянном перемешивании в среде этилового спирта, при комнатной температуре. В процессе синтеза наблюдалось постепенное изменение цвета реакционной массы.

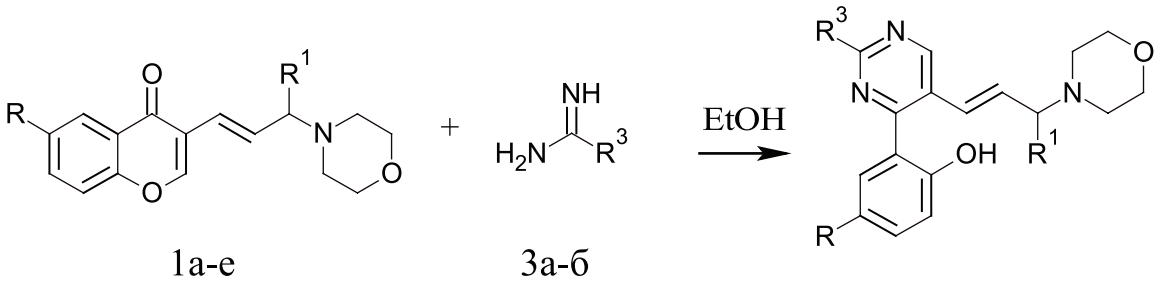
Схема 1.



1а-е 2

Выделение проводили последовательными реакциями: подкисления реакционной массы соляной кислотой, с получением водорастворимой соли полученных соединений, с последующим подщелачиванием насыщенным раствором соды.

Схема 2.



1a-e 3a-б

R_3 = H или CH_3

Строение и индивидуальность соединений установлена с помощью физико-химических методов анализа (^{1}H,^{13}C ЯМР – спектроскопии, тонкослойной хроматографии)

Вывод

Таким образом, нами был разработан подход к синтезу гетарилаллилморфолинов на основе реакций хромонзамещенных аллилморфолинов с бинуклеофильными реагентами. Полученные соединения в дальнейшем будут исследованы на предмет биологической активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чернов Н.М. Синтез и взаимодействие с гидразином 4-гидрокси-5-метил-2-[2-(4-оксо-4Н-хромен-3-ил)винил]-6Н-1,3-оксазин-6-онов / Н.М. Чернов, А.С. Клюкин, Г.В. Ксенофонтова, А.Е. Щеголев, И.П. Яковлев // Журнал общей химии, 2017. Т. 87. Вып. 5. С. 760-765.

2. Chernov N.M. Synthesis of Chromone-Containing Allylmorpholines through a Morita–Baylis–Hillman-Type Reaction/ Nikita M. Chernov, Roman V. Shutov, Oleg I. Barygin, Mikhail Y. Dron, Galina L. Starova, Nikolay N. Kuz'mich, Igor P. Yakovlev // European Journal of Organic Chemistry, 2018. Vol. 2018. Issue 45.

SUMMARY

SYNTHESIS OF NOVEL HETERYLALLYLMORPHOLINES

Ezhov P.I., 4th year student
Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

In the series of experiments we have developed the synthesis of novel pyrazolyl- and pyrimidinyl allylmorpholines, their structures were proven by physicochemical methods of analysis.

Key words: *chromone, 1,3-binucleophile; 1,2-binucleophile; allyl morpholine; heterocycle.*

REFERENCES

1. Chernov N.M. Synthesis and interaction with hydrazine of 4-Hydroxy-5-Methyl-2-[2-(4-oxo-4H-Chromen-3-yl)vinyl]-6H-1,3-Oxazin-6-ones / N.M. Chernov, A.S. Klyukin, G.V. Ksenofontova, A.E. Schegolev, I.P. Yakovlev // Journal of Organic Chemistry, 2017. Issue. 87. Vol. 5. P. 760-765. (in Russian).

2. Chernov N.M. Synthesis of Chromone-Containing Allylmorpholines through a Morita–Baylis–Hillman-Type Reaction/ Nikita M. Chernov, Roman V. Shutov, Oleg I. Barygin, Mikhail Y. Dron, Galina L. Starova, Nikolay N. Kuz'mich, Igor P. Yakovlev // European Journal of Organic Chemistry, 2018. Vol. 2018. Issue 45.

ОЦЕНКА АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2,5-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 6-ГИДРОКСИПИРИМИДИН-4(*3H*)-ОНОВ

Кирпикова К.Е., студ. 4 курса
Руководитель: **Потапова А.Э.,** ассист. каф. органической химии
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** ksenija.kirpikova@pharminnotech.com

Проведен скрининг анальгетической активности новых производных 2,5-дизамещенных 6-гидроксипиримидин-4(*3H*)-онов in silico и *in vitro*.

Ключевые слова: *производные 2,5-дизамещенных 6-гидроксипиримидин-4(3H)-онов, анальгетическая активность, PASS Online.*

В современном мире боль и воспаление являются серьезной проблемой, над решением которой бьются ученые всего мира. В большинстве случаев, именно с болевым синдромом обращается за медицинской помощью основная масса людей. По некоторым данным, распространённость болевого синдрома различной этиологии в России достигает 62,9 % [1]. Тем не менее, проблемы терапии различных болевых синдромов в настоящее время далеки от полного разрешения, даже несмотря на предлагаемый современным фармацевтическим рынком широкий спектр лекарственных средств, рекомендованных для купирования и лечения боли.

В связи с этим, актуальной является проблема поиска новых химических структур, обладающих высокой анальгетической активностью, низкой токсичностью, а также менее выраженным побочным действием.

В настоящее время перспективным направлением является синтез активных фармацевтических субстанция на основе производных полигидроксипиримидина. Заинтересованность в изучении новых производных данного ряда соединений обусловлена их высоким биологическим сродством к организму человека, что позволяет говорить об их низкой токсичности, а также возможной биологической активности.

Целью данного исследования явилась оценка анальгетической активности новых производных 2,5-дизамещенных 6-гидроксипиримидин-4(3*H*)-онов.

Экспериментальная часть

В круг изучаемых нами объектов были включены 2,5-дизамещенные полигидроксипиримидины, синтезированные нами ранее на кафедре органической химии СПХФУ (Таблица 1) [2].

Первоначально нами был проведен скрининг возможной анальгетической активности молекул in silico при помощи свободного веб-ресурса PASS Online (Prediction of Activity Spectra for Substances). Данный ресурс позволяет предсказать спектр биологической активности химических соединений на основе анализа взаимосвязей «структура – активность» в обучающей выборке [3]. По данным прогноза у изучаемых нами структур вероятность проявления анальгетической активности достаточно низкая, что позволяет говорить о поиске оригинальных лекарственных субстанций (Таблица 1).

Для экспериментальной оценки анальгетического действия новых производных 2,5-дизамещенных 6-гидроксипиримидин-4(3*H*)-онов in vivo была использована скрининговая модель периферической боли – уксуснокислых «корчей» [4]. В основе модели лежит химическое болевое раздражение, которое достигалось путем внутрибрюшинного введения 1% раствора уксусной кислоты, приводящее к характерным S-образным движениям лабораторных животных, что сопровождается непроизвольным сокращением и расслаблением брюшных мышц живота, а также вытягиванием задних конечностей, прогибанием спины. Исследование проводили на белых нелинейных мышах самцах массой 18-20 г. Из них были сформированы группы по 5 особей в каждой. Раствор уксусной кислоты вводили спустя 40 минут после внутрибрюшинного введения растворов исследуемых соединений в спектре доз от 110 мг/кг до 250 мг/кг, что составляло 1/10 от LD_{50}. За животными наблюдали в течение 20 минут и фиксировали количество корчей. Мыши контрольной группы получали эквивалентное количество 0,9% раствора натрия хлорида (физиологический раствор). В качестве препарата сравнения использовали метамизол натрия, в дозе 100 мг/кг. Анальгетическую активность соединений оценивали по способности последних уменьшать количество

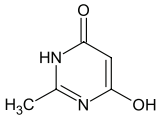
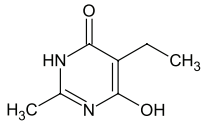
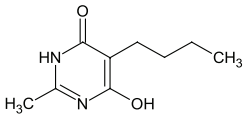
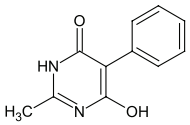
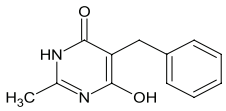
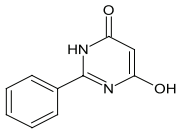
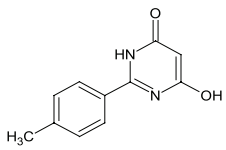
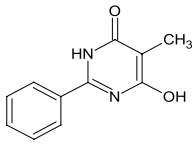
корчей мышей в опытной группе по сравнению с контрольной, результаты выражали в процентах. Расчет анальгетической активности вели по формуле:

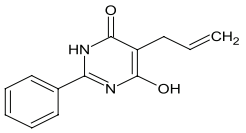
$$AA = (C_к – C_о)/C_к * 100\%,$$

где АА – анальгетическая активность, %;
$C_к$ – среднее количество корчей в контрольной группе;
$C_о$ – среднее количество корчей в опытной группе.
Результаты, полученные в ходе исследования, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты скрининга биологической активности 2,5-дизамещенных 6-гидроксипиримидин-4(*3H*)-онов

№ п/п	Соединение	Шифр	LD_{50}, мг/кг	Прогноз анальгетической активности, %	Анальгетическая активность, %
1		Ia	1700	24,6	70,3
2		Ib	1900	21,7	35,0
3		Ic	1870	22,1	88,2
4		Id	2000	24,0	60,0
5		Ie	2000	–	60,0
6		IIa	1100	25,2	83,8
7		IIb	1870	21,5	67,6
8		IIc	1870	22,9	100,0

№ п/п	Соединение	Шифр	LD_{50}, мг/кг	Прогноз анальгетической активности, %	Анальгетическая активность, %
9		IId	2500	–	98,5
10	Метамизол натрия	–	890	98,0	82,4

Выводы

Проведенные исследования показали, что, несмотря на низкую вероятность проявления искомого эффекта, предсказанную программой PASS, все соединения проявили высокий процент анальгетической активности. Соединения Ic, IIa, IIc, IId показали значения, превосходящие препарат сравнения метамизол натрия, что несомненно делает данные структуры перспективными для дальнейшей разработки лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dotsenko Victor V. Design and Synthesis of Pyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine Library via Uncatalyzed Mannich-Type Reaction / Victor V. Dotsenko, Konstantin A. Frolov, Tatyana M. Pekhtereva, Olena S. Papaianina, Sergey Yu. Suykov, Sergey G. Krivokolysko // ACS Comb. Sci. – 2014. – 16. – PP. 543-550

2. 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. No11.С.65-68.

3. PASS. URL: http://www.way2drug.com/PASSOnline/info.php (дата обращения 13.02.2019)

4. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. – М.: Гриф и К, 2012. 944 с.

SUMMARY

ASSESSMENT OF ANALGETIC ACTIVITY OF NEW DERIVATIVES 2,5-DIREPLASED A 6-HYDROXY-PYRIMIDIN-4(3H)-ON

Kirpikova K. E., 4th year student
Head: Potapova A.E., assist. to dep. of organic chemistry
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Screening of analgetic activity of the new derivatives 2.5-direplaced a 6-hydroxypyrimidine-4(*3H*)-on of in silico and *in vitro* is carried out.

Key words: *derivatives 2.5-direplaced a 6-hydroxypyrimidine-4(3H)-on, analgetic activity, PASS Online.*

REFERENCES

1. Dotsenko Victor V. Design and Synthesis of Pyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine Library via Uncatalyzed Mannich-Type Reaction / Victor V. Dotsenko,Konstantin A. Frolov, Tatyana M. Pekhtereva, Olena S. Papaianina,Sergey Yu. Suykov, Sergey G. Krivokolysko // ACS Comb. Sci. – 2014. – 16. – PP. 543-550

2. Synthesis and biological activity 2.5-substituted a 6-hydroxypyrimidine-4 (3H) – on. Potapova A.E., Kuvayeva E.V., Yakovlev I. P., Fedorova E.V., Shchegolev of A.E. Butlerovskiye of the message. 2015. Page 65-68.

3. PASS. URL: http://www.way2drug.com/PASSOnline/info.php (date of the address 13.02.2019)

4. Guide to carrying out preclinical trials of medicines. Part 1. – M.: A signature stamp and To, 2012. 944 pages.

СИНТЕЗ АМИНОГЛИКОЗИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДЕКСТРАНА И АЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ИЗУЧЕНИЕ ИХ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ

Косарева Д.Н., аспирант 4 года обучения, Щукина А.В., 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

Исследованы реакции этилового эфира карбоксиметилполисахаридов (декстрана и альгиновой кислоты) с канамицином и амикацином и изучена антимикробная активность полученных образцов в отношении *E. coli*.

***Ключевые слова**: альгиновая кислота, декстран, аминогликозидные антибиотики, антимикробная активность.*

Введение

В литературе много данных о связывании с полисахаридами антибиотиков различных групп для улучшения их биологических свойств. При этом антимикробная активность может сохраняться на уровне препарата сравнения, возрастать или снижаться, в зависимости от химической связи между антибиотиком и носителем. Но даже в случае частичной потери антимикробного действия могут проявляться положительные эффекты: снижение токсичности, пролонгация действия, преодоление резистентности и т.д. [1].

В связи с этим было интересно изучить антимикробную активность синтезированных полисахаридных производных аминогликозидных антибиотиков канамицина и амикацина.

Экспериментальная часть

Ацилирование амикацина и канамицина этиловым эфиром карбоксиметилдекстрана (КМД) и карбоксиметилальгиновой кислотой (КМАК) осуществляли в воде при комнатной температуре при перемешивании в течение 1 часа. Продукт осаждали спиртом, центрифугировали, переосаждали из 0,1н. NaOH, промывали спиртом и сушили [2].

Na-соль «канамицин»-аминокарбонилметилкарбоксиметил-декстрана и альгиновой кислоты (Na-КАКМД и Na-КАКМАК), а также Na-соль «амикацин»-аминокарбонилметилкарбоксиметил- декстрана и альгиновой кислоты (Na-ААКМД и Na-ААКМАК) представляют собой порошки от белого до кремового цвета, растворимые в воде, нерастворимые в спирте и ацетоне.

Количество аминогликозидных фрагментов в полисахариде рассчитывали по содержанию азота в полученных образцах (таблица 1). Анализ азота проводили методом сжигания с использованием реактива Несслера [3]. Образцы характеризовали степенью замещения по амидным группам $C_{ам}$ (число амидных групп, в расчете на моносахаридное звено полимера), а реакцию – по степени превращения карбоксильных групп в амидные ($C_{п}$ – процент карбоксильных групп, вступивших в реакцию).

Таблица 1

Характеристика исследуемых соединений

Образец	$C_{з}$, моль/моль	$C_{п}$, %	Содержание в полисахариде антибиотика, %
Na-КАКМД	0,10	24,0	17,9
Na-КАКМАК	0,14	46,6	17,8
Na-ААКМД	0,10	18,0	15,5
Na-ААКМАК	0,12	38,7	19,9

Антимикробную активность полученных образцов изучали в отношении грамотрицательных бактерий, у которых в настоящее время наиболее активно развивается резистентность к антибиотикам. В качестве тест-микроорганизма использовали *Escherichia coli.*

Антимикробную активность анализировали методом двукратных серийных разведений. Изучение антибактериального действия проводили в мясопептонном бульоне. В качестве тест-культуры была использована *Escherichia coli* ATCC 25922. Микробная нагрузка составляла 10^5 КОЕ на мл. Время инкубации для *E.coli* – 24-48 ч при 37 °С. Наличие или отсутствие роста тест-микроорганизмов оценивали визуально по помутнению среды. Для определения бактерицидного и бактериостатического действия проводили высев на мясопептонный агар. За минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) принимали наименьшую концентрацию препарата, вызывающего задержку размножения ($МИК_{ст}$) или гибель тест-культуры ($МИК_{ц}$).

Таблица 2

Противомикробная активность исследуемых соединений

Образец	Содержание активного вещества, %	Тест-микроорганизм	
		E. coli	
		$МИК_{ст}$, мкг/мл	$МИК_{ц}$, мкг/мл
Канамицина сульфат		-	4,5
Na-КАКМД	17,9	-	2,2
Na-КАКМАК	17,8	-	2,4
Амикацина сульфат		-	4,7
Na-ААКМД	15,5	-	1,9
Na-ААКМАК	19,9	-	4,9

Активность производных полисахаридов выражали в пересчёте на содержание введённого фрагмента. В качестве образца сравнения были использованы препараты аминогликозидного ряда – канамицина сульфат и амикацина сульфат (таблица 2).

Результаты исследований с использованием чувствительных к антибиотику штаммов представлены в таблице 2.

Исходные этиловые эфиры карбоксиметилполисахаридов не обладают антимикробной активностью. Анализируя полученные данные, оказалось, что, как и препараты сравнения, полученные нами образцы, обладают только бактерицидным действием.

Замещенные амиды КМД и КМАК сохранили антимикробное действие исходных антибиотиков (в пересчете на содержание активного вещества).

Выводы

Таким образом, амикацин- и канамицин-полисахаридные конъюгаты образуются уже за 1 час с содержанием аминогликозидов от 0,1 до 0,14, несмотря на сложное строение молекул антибиотиков. Все синтезированные вещества обладают активностью на уровне препаратов сравнения, в некоторых случаях немного превышая ее.

ЛИТЕРАТУРА

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

2. Косарева Д.Н., Черемушкин А.И., Иозеп А.А. Особенности N-ацилирования бензиламина карбоксиметилальгиновой кислотой. Журнал общей химии. 2016; Т 86 (8): 1402-1403.

3. Щукина А.В., Кутькина Д.Н., Иозеп А.А. Исследование реакции этилового эфира карбоксиметилальгиновой кислоты с антибиотиками. 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 СПХФА. 2018: 154-156 с.

SUMMARY

THE SYNTHESIS OF AMINOGLYCOSIDE DERIVATIVES OF DEXTRAN AND ALGINIC ACID AND THE STUDY OF THERE ANTIMICROBIAL ACTIVITY

Kosareva D.N., post-graduate of the 4 year of studying
Schukina A.V., Master of the 2 year of education
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The reaction of ethyl ether of carboxymethylpolysaccharides (dextran and alginic acid) and the antimicrobial activity of the obtained samples against gram-negative bacteria were studied.

Key words: *alginic acid, dextran, antimicrobial activity, aminoglycoside antibiotics.*

REFERENCES

1. Platje N. A., Vasil'ev A. E. Fiziologicheski aktivnye polimery. – M.: Himija, 1986. – 296 s. (in Russian)
2. Kosareva D.N., Cheremushkin A.I., Iozep A.A. Osobennosti N-acilirovanija benzilamina karboksimetilal'ginovoj kislotoj. Zhurnal obshhej himii. 2016; T 86 (8): 1402-1403. (in Russian)
3. Shhukina A.V., Kut'kina D.N., Iozep A.A. Issledovanie reakcii jetilovogo jefira karboksimetilal'ginovoj kisloty s antibiotikami. Sbornik materialov VIII Vserossijskoj nauchnoj konferencii studentov i aspirantov s mezhdunarodnym uchastiem «Molodaja farmacija – potencial budushhego», Sankt-Petersburg, 23-24 aprelja 2018 g. SPb.:Izd-vo SPHFA. 2018: 154-156 s. (in Russian).

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ПАРАЦЕТАМОЛА ПРИ АЦИЛИРОВАНИИ 4-АМИНОФЕНОЛА

Кузьмин Д.С., магистрант 1 курса
Руководитель: **Генералова Ю.Э.** ассистент кафедры аналитической химии;
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*:** denis.kuzmin022@gmail.com

В ходе данной работы было изучено влияние температурного режима на реакцию ацилирования 4-аминофенола уксусной кислотой. Образцы технического продукта анализировали с помощью разработанной методики анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Были подобраны оптимальные условия ацилирования 4-аминофенола

Ключевые слова: *парацетамол, синтез, анализ, ВЭЖХ, 4-аминофенол.*

Развитие производства активных фармацевтических субстанций в России является актуальной проблемой. Синтез субстанции парацетамола и выпуск лекарственных препаратов, в составе которых он содержится, представляет большой интерес. Одна из возможных методик синтеза парацетамола заключается в ацилировании 4-аминофенола (4-АФ) уксусной кислотой, являющейся более доступным реагентом, чем уксусный ангидрид, использующийся в большинстве известных методик. Разработка новой технологии синтеза сопряжена с необходимостью постоянного контроля протекающих реакций и получаемых соединений, для подбора оптимальных условий.

На основе разработанной методики анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [1], проводили контроль содержания 4-аминофенола и содержания парацетамола в ходе оптимизации технологии синтеза.

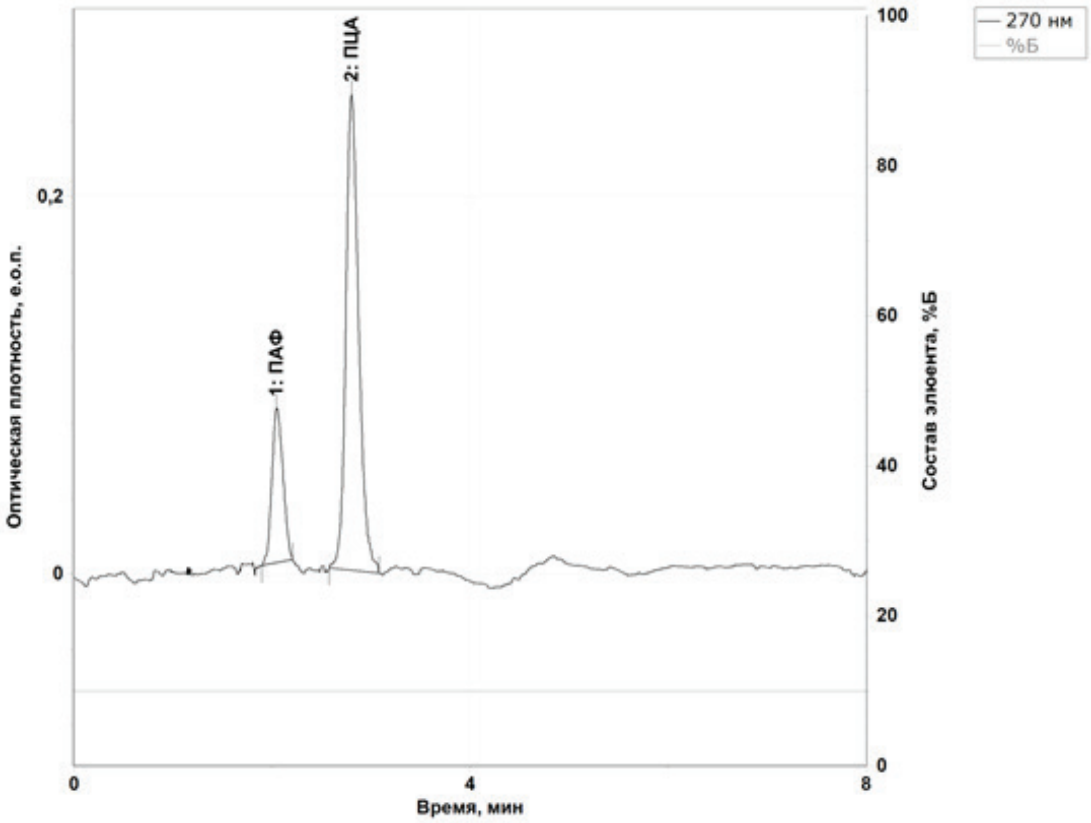
Цель работы на данном этапе – подобрать оптимальный температурный режим ведения процесса.

Экспериментальная часть

Для достижения поставленной цели, была разработана аналитическая методика идентификации и количественного определения парацетамола и примеси 4-АФ в анализируемых образцах, условия которой представлены ниже.

Прибор	Милихром А-02
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° С
Длина волны детектора	270 нм
Объём пробы	2 мкл

Пример типичной хроматограммы модельной смеси представлен на рисунке 1.



No.	Tr мин	h е.о.п.	S мкл*е.о.п.	k	Rs	N т.т.	A	Имя
1	2,04	0,081	1,0623	0,36	3,42	1473	1,14	ПАФ
2	2,80	0,251	3,7886	0,87		2353	1,23	ПЦА

Рис. 1.

По данным литературных источников [2] ацилирование уксусной кислотой проводится при температуре (100…130) °С, что негативно сказывается на чистоте конечного продукта, из-за параллельно протекающего процесса окисления, а также обратимой реакции – гидролиза амида.

Актуальным представляется подбор условий проведения синтеза, а также модернизация способов очистки конечного продукта.

Учитывая вышесказанное, проводили синтез при 120, 130 и 140 °С с трёхкратным избытком уксусной кислоты.

В круглодонную трёхгорлую колбу, снабжённую мешалкой, термометром и обратным холодильником загружали 16,51 г (трёхкратный молярный избыток) ЛУК. После чего, при постоянном перемешивании, загружали 10 г 4АФ. Синтез вели в атмосфере диоксида углерода. Реакционную массу нагревали до 120 °С в первом эксперименте, до 130 °С во втором и до 140 °С в третьем. После нагрева до соответствующей температуры проводили выдержку в течение трёх часов. После выдержки реакционную массу охлаждали до 20 °С. При охлаждении происходит формирование в растворе кристаллов и образование осадка парацетамола, который отфильтровывали от маточного раствора и промывали 13,85 г дистиллированной воды. Для получения технического парацетамола осадок высушивали под вакуумом при 60 °С в течении 8 часов.

На анализ были отобраны пробы технического парацетамола после каждого синтеза. На рисунке 2, рисунке 3, рисунке 4 представлены примеры хроматограмм отобранных проб.

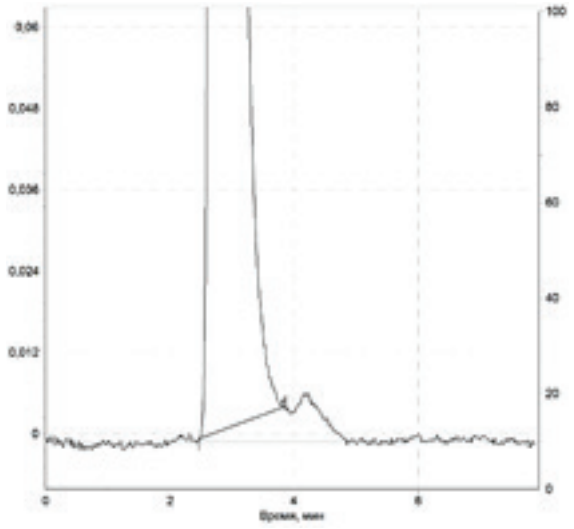


Рис. 2

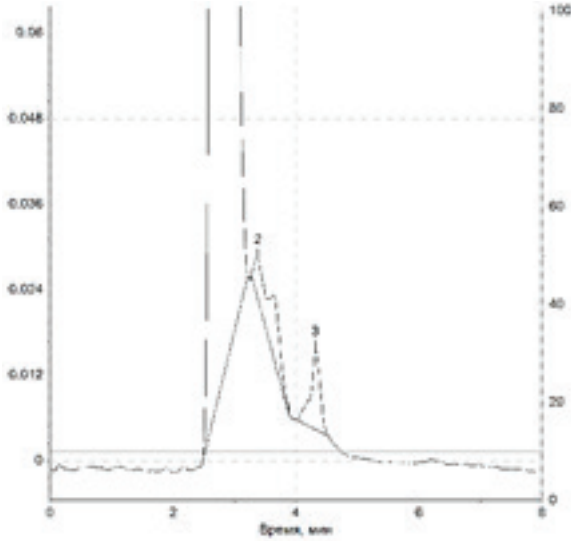


Рис. 3

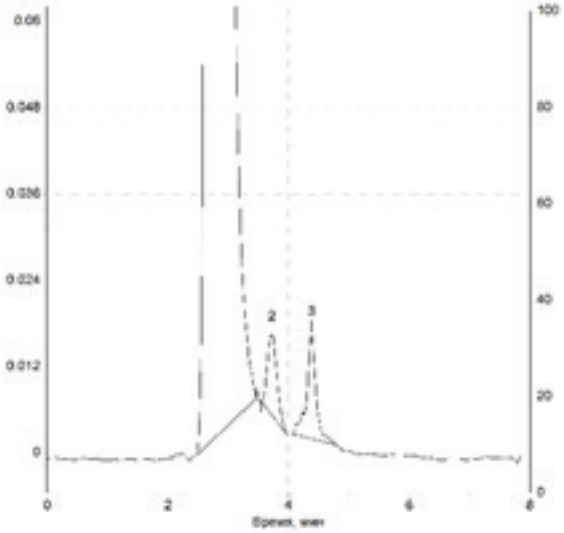


Рис. 4

Из полученных хроматограмм видно, что при 130 °С и 140 °С наблюдается наличие неидентифицированных примесей, в то время как при ведении процесса при 120 °С неидентифицированные примеси регистрируются на уровне базовой линии. Так же во всех образцах отмечено отсутствие 4-аминофенола, что говорит о полноте протекания реакции и об оптимальном времени выдержки.

Выводы

В ходе данной работы было установлено, что реакцию ацетилирования 4-аминофенола рекомендовано вести при 120 °С, так как при этом температурном режиме наблюдается минимальное образование примесей в полученном продукте, что подтверждено с помощью разработанной методики ВЭЖХ. Планируются дальнейшие работы по модернизации технологии очистки технического парацетамола, а также наработка серий готового продукта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузьмин Д.С. Разработка методики контроля примеси 4-аминофенола в процессе производства парацетамола // Сборник материалов VIII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего». СПб: СПХФУ, 2018. С. 623-626.

2. Юсупов Р.Д. Исследование процесса N-ацетилирования п-аминофенола // Сборник материалов VIII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего». СПб: СПХФУ, 2018. С. 160-163.

SUMMARY

OPTIMIZATION OF TECHNOLOGY OF PARACETAMOL SYNTHESIS BY ACYLATION OF 4-AMINOPHENOL

Kuzmin D.S., Master of the 1st year of education
Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

In this work, we studied the effect of temperature in the reaction of acylation of 4-aminophenol with acetic acid. Technical product samples were analyzed using the developed method of analysis by HPLC. The optimal conditions for the acylation of 4-aminophenol were selected.

Key words: *paracetamol; synthesis; analysis; HPLC; 4-aminophenol.*

REFERENCES

1. Kuzmin D.S. Development of the method of control of the impurity of 4-aminophenol in the process of paracetamol production // VIII Conference of Students and Postgraduates with International Participation “Young Pharmacy Potential of the Future”, Saint-Petersburg, PP. 623-626.

2. Yusupov R.D. Study of the process of N-acethylene of p-aminophenol // VIII Conference of Students and Postgraduates with International Participation “Young Pharmacy Potential of the Future”, Saint-Petersburg, PP. 160-163.

ПОДХОД К СИНТЕЗУ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДИГИДРОИНДАЗОЛОВ И ДИГИДРОХИНАЗОЛИНОВ

Лебедев М.Ю., студ. 4 года обучения
Руководители: **Чернов Н.М.**, канд. хим. наук; **Лалаев Б.Ю.**, канд. хим. наук
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** michanya0109@gmail.com

Разработан метод синтеза и метод выделения новых производных дигидроиндазолов и дигидрохиназолинов, доказано их строение с помощью современных методов анализа.

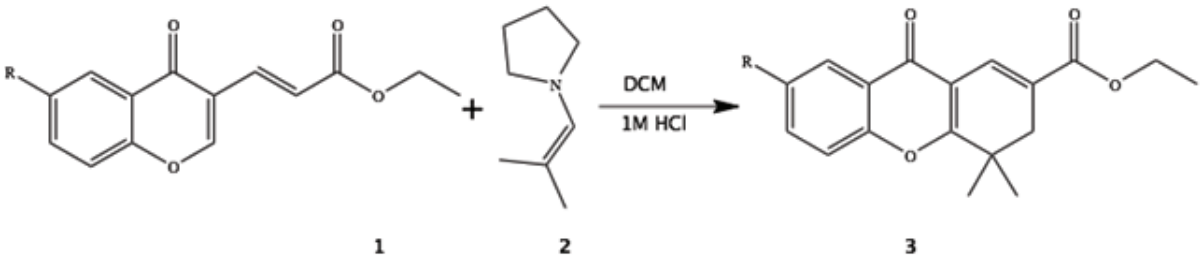
Ключевые слова: *дигидроксантоны, дигидроиндазолы, дигидрохиназолины*

Дигидроксантоны – это частично гидрированные производные ксантона, которые мало изучены и представляют интерес в связи с их фармакологическими свойствами. Из природных источников выделены отдельные представители, обладающие цитотоксическим и противомикробным действием [1, 2, 3]. С другой стороны, в литературе отсутствуют систематические сведения об их химических свойствах при том, что потенциально они способны стать предшественниками новых гетероциклических систем.

Результаты и их обсуждение

Исходные 3,4-дигидроксантоны были синтезированы из этиловых эфиров хромонил-3-акриловых кислот (1) путем взаимодействия с енамином (изобутиленпирролидином) (2) по реакции Дильса-Альдера в дихлорметане при комнатной температуре [1] (схема 1).

Схема 1:



1 2 3

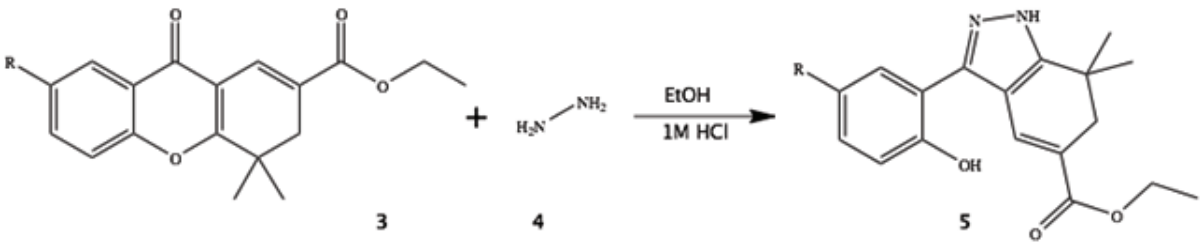
R = H, CH_3, OCH_3, Br, Cl, NO_2

Полученные соединения представляют собой гетероциклические системы с разными заместителями в 7 положении.

Учитывая потенциальную электронодефицитность дигидроксантоновой системы, мы сосредоточились на изучении реакции полученных соединений с бинуклеофильными реагентами – гидразином и гуанидином.

Реакцию с гидразином вели при комнатной температуре с использованием этилового спирта в качестве среды с последующим закислением 1M HCl для выделения продукта (схема 2).

Схема 2:

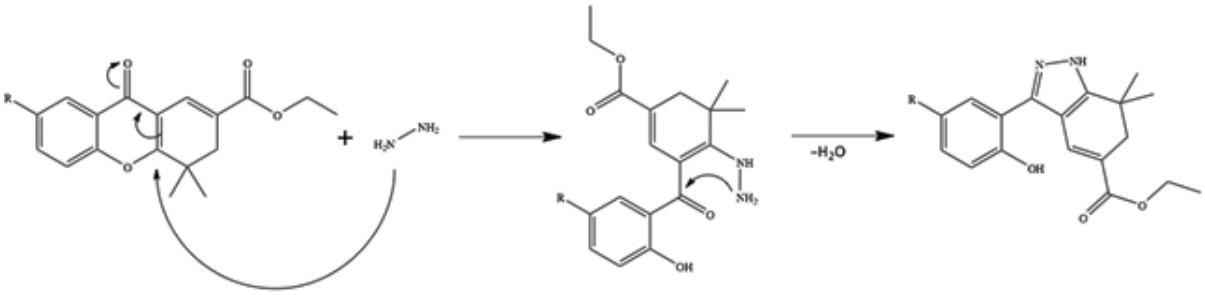


3 4 5

R = H, CH_3, OCH_3, Br, Cl, NO_2

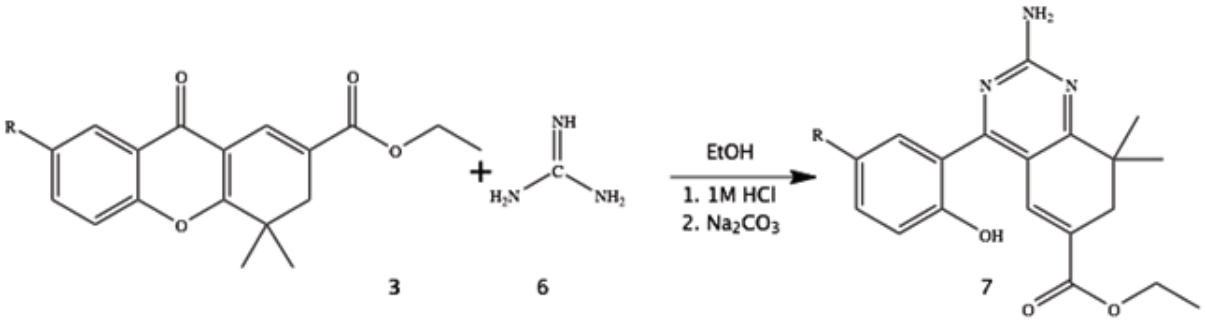
При этом в качестве основного продукта были выделены производные 6,7-дигидроиндазола 5. Строение новых соединений было доказано с помощью спектроскопии ЯМР ^{1}H, ^{13}C. Реакция, по-видимому, начинается с нуклеофильной атаки гидразина по положению 4а с последующим замыканием пиразольного цикла (схема 3).

Схема 3:



Аналогично, реакция с гуанидином велась со спиртом в качестве растворителя, при комнатной температуре, по окончании реакции реакционная масса последовательно закислялась и защелачивалась для выделения продукта (схема 4).

Схема 4:



R = H, CH_3, OCH_3, Br, Cl, NO_2

Строение и индивидуальность соединений установлена с помощью физико-химических методов анализа (^1H, ^{13}C ЯМР спектроскопии, тонкослойной хроматографии).

Вывод

Таким образом, нами впервые было установлено, что взаимодействие 3,4-дигидроксантонов с бинуклеофильными реагентами может служить новым методом получения таких относительно редко встречающихся гетероциклических систем как 6,7-дигидроиндазол и 7,8-дигидрохиназолин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chernov N.M., Shutov R.V., Sharoyko V.V. et al. Synthetic Route to 4,4a- and 3,4-Dihydroxanthones through [4+2] Cycloaddition and Base-Assisted Sigmatropic Rearrangement. European Journal of Organic Chemistry, 2017; 19: 2836-2841.

2. Kye-Simeon Masters, Bräse S. Xanthones from Fungi, Lichens, and Bacteria: The Natural Products and Their Synthesis. Chemical Reviews, 2012; 112 (7): 3717-3776.

3. Pinto M.M.M., Sousa M.E., Nascimento M.S.J. Xanthone Derivatives: New Insights in Biological Activities. Current Medicinal Chemistry, 2005; 12: 2517-2538.

SUMMARY

SYNTHESIS OF NOVEL DIHYDROINDAZOLE AND DIHYDROQUINAZOLINE DERIVATIVES

Lebedev. M., 4th year student
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 novel dihydroindazole and dihydroquinazoline derivatives, their structures were determined by NMR spectroscopy.

Keywords*: dihydroxanthones, dihydroindazoles, dihydroquinazolines.*

REFERENCES

1. Chernov N.M., Shutov R.V., Sharoyko V.V. et al. Synthetic Route to 4,4a- and 3,4-Dihydroxanthones through [4+2] Cycloaddition and Base-Assisted Sigmatropic Rearrangement. European Journal of Organic Chemistry, 2017; 19: 2836-2841.

2. Kye-Simeon Masters, Bräse S. Xanthones from Fungi, Lichens, and Bacteria: The Natural Products and Their Synthesis. Chemical Reviews, 2012; 112 (7): 3717-3776.

3. Pinto M.M.M., Sousa M.E., Nascimento M.S.J. Xanthone Derivatives: New Insights in Biological Activities. Current Medicinal Chemistry, 2005; 12: 2517-2538.

ИЗУЧЕНИЕ СЕЛЕКТИВНОСТИ РЕАКЦИИ ХЛОРИРОВАНИЯ В СИНТЕЗЕ БЕНДАМУСТИНА ГИДРОХЛОРИДА В ПРОТОЧНОМ МИКРОРЕАКТОРЕ

Молдавский А., аспирант 3 года обучения
Руководитель: **Лалаев Б.Ю.,** к.х.н., доцент,
заведующий кафедрой химической технологии лекарственных веществ;
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

Описаны условия протекания основных побочных процессов реакции хлорирования в синтезе бендамустина гидрохлорида моногидрата, подобраны условия процесса, обеспечивающие максимальную чистоту продукта реакции.

Ключевые слова*: бендамустина гидрохлорид, хлорирование, проточный микрореактор.*

Субстанция Бендамустин обладает цитостатическим противоопухолевым действием и используется для лечения онкологических заболеваний.

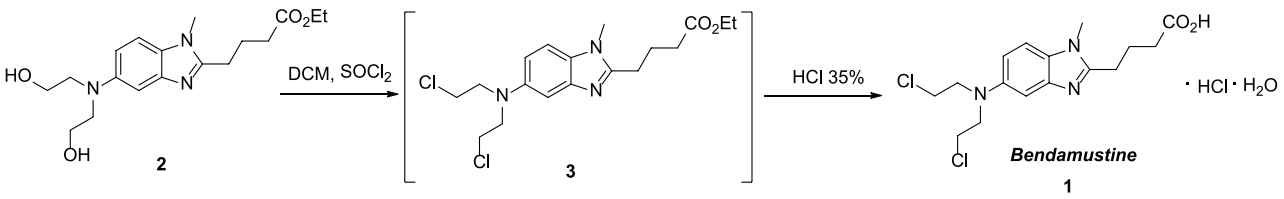


Рис. 1. Общая схема получения

Процесс идет с образованием множества побочных продуктов, что значительно осложняет очистку целевого соединения на финальной стадии. Был разработан новый метод выделения промежуточного продукта **3** в безводных условиях, позволяющий достигать выходов 67-77% и хроматографической чистоты более 98% [12].

Обсуждение результатов

Исследования проводились на реакторной системе производства фирмы Corning G1 HP. Реакционная зона включает 5 микроструктурированных стеклянных пластин, каждая объёмом 8,2–9 мл. После неё следуют платы для охлаждения реакционной массы. Общий объём системы составляет 126 мл. Пластины соединены последовательно. Реактор снабжён двумя шестерёнчатыми насосами для подачи реагентов.

Для поиска оптимальных условий была проведена серия аналитических экспериментов, в которых варьировались температура, эквивалентное количество хлористого тионила и скорость потока. Оказалось, что реакция протекает с образованием большего количества побочных продуктов, по сравнению с процессом в классическом реакторе (опыт **8**).

Таблица 1

Подбор условий проведения хлорирования в проточном реакторе

№	Условия				A	B	C	3	D	Выход, %
	T, °C	V, мл/мин	P, bar	$SOCl_2$, eq						
1	80	40	8-10	1.1	13.32	7.24	1.02	53.58	7.51	
2	100	40	8-10	1.1	6.77	-	0.36	87.61	0.18	
3	120	40	8-10	1.1	3.80		0.20	90.30	0.41	
4	100	40	8-10	1.375	0.15	0.72	3.50	88.58	0.20	
5	100	40	8-10	1.65	0.20	0.15	7.27	80.84	0.55	
6	100	30	8-10	1.1	2.58	1.28	1.02	87.49	1.18	
7	100	30	8-10	1.1	3.75	0.02	1.90	88.19	1.14	77
8	38-39	-	1	1.1	-	-	1.16	95.74	0.26	90

В качестве стартовых, для оптимизации были выбраны условия эксперимента **1**. При этом наблюдаются низкие выходы продукта и значительное образование примесей **B** и **D**. Повышение температуры дает лучшие результаты, однако давление 15 бар, при котором не наблюдается кипения растворителя при 120 ºС, является предельным для эксплуатации ячейки реактора.

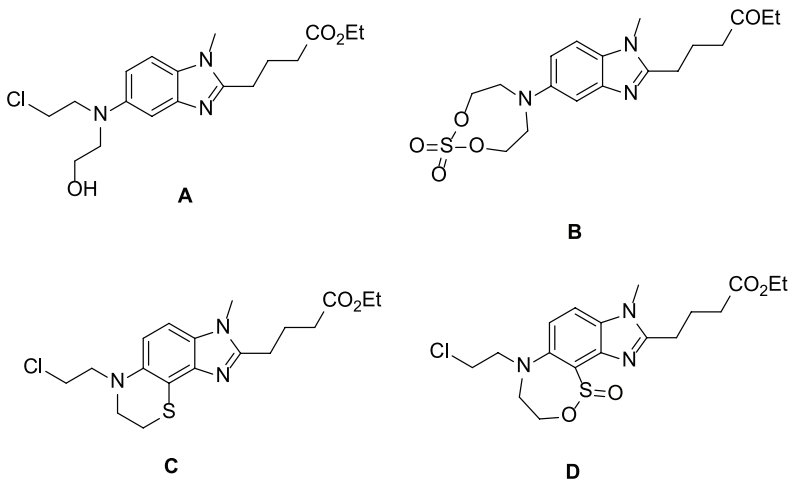


Рис. 2. Основные побочные продукты реакции

Поскольку промежуточные соединения **AB** могут быть следствием неполной конверсии, были проведены опыты **4**, **5** с использованием больших эквивалентов хлористого тионила. В результате, наблюдается снижение содержания примесей **AB**, однако при этом наблюдается пропорциональное увеличение концентрации соединения **C**.

При более длительной выдержке реакционной смеси за счет снижения скорости потока до минимального (30 мл/мин), удается достичь результатов аналогичных опыту **3**. При больших загрузках (37 г) в условиях реакции **6** удалось получить с умеренным выходом 77% продукт (опыт **7**). Однако выход и чистота полученного продукта оказались значительно хуже, чем при проведении синтеза в классическом реакторе (опыт **8**). Содержание побочных продуктов **A-D** в количестве более 0,6% является критичными для процесса получения фармацевтически чистого Бендамустина **1**. *Продукт реакции 7 удается очистить до необходимого уровня примесей только после многократной перекристаллизации.*

Идентификация полученных соединений

Вероятно, при проведении реакции под давлением, отщепление оксида серы становится энергетически не выгодным, и при обработке смеси триэтиламином наблюдается образование побочных продуктов **B-D** с охранением атома серы.

В связи с этим, были оптимизированы условия обработки реакционной массы. Смесь, полученную после проведения процесса в проточном реакторе, предварительно концентрируют в вакууме, после обрабатывают по стандартной методике (Таблица **4**, опыт **9**). В оптимизированных условиях обработки реакционной смеси достигаются выходы и чистота продуктов, сравнимые с процессом в реакторе (Опыт **8**). Минимальное содержание примеси С достигается при использовании 1.05 экв. хлористого тионила (Опыт **10**).

Таблица 2

Оптимизация условий проведения хлорирования в проточном реакторе

№	Условия				A	B	C	3	D	Выход, %
	T, °C	V, мл/мин	P, bar	$SOCl_2$, eq						
9	100	30	8-10	1,1	0,15	0,02	0,02	1,15	95,33	67
10	100	30	8-10	1,05	0,15	0,25	-	0,28	96,34	73
11	100	40	8-10	1,05	0,15	0,06	-	0,30	96,12	71
12	100	60	7-8	1,05	0,15	4,37	0,07	0,13	92,11	74
13	100	40	7-8	1,05	0,24	0,18	-	0,21	95,94	52
14	100	40	7-8	1,05	0,32	0,05	-	0,66	96,49	54
15	100	40	7-8	1,05	0,39	3,62	-	0,25	91,43	0,39
16	100	40	7-8	1,05	0,32	0,02	-	0,40	95,81	0,57

Для увеличения производительности процесса были изучены возможности использования более высоких скоростей потока (**10-12**). При подаче регентов до 40 мл/мин не наблюдается существенных изменений. Увеличение скорости до 60 мл/мин приводит к неполной конверсии промежуточного моно-хлор производного.

Другой способ ускорить процесс получения эфира **3** заключается в использовании более концентрированных растворов. Было найдено, что максимально допустимая концентрация реагентов достигается в условиях **14**. При более высоких загрузках (Опыт **15**) наблюдается образование побочного продукта **A**.

Вывод

Разработанная технология позволяет получать эфир 3, подходящий для получения готовой АФС.

Экспериментальная часть

Для исследований использовался коммерчески доступный интермедиат **2** фирмы “Shanghai Scientia Pharma”. Опыты проводились в проточном реакторе, состоящем из модулей Corning GISHH, Corning G1R*F, Corning G1SHF , Corning G1R*H, двух термостатов Lauda INTEGRAL XT150, дозирующих насосов HNP mzr-7255-cy-f с контроллерами Burkert M14-AAD-22-0-H, вентиля регулировки давления Swagelok KBP1G0A4A5A20000, манометра JUMO DELOSSI 405052/004, термодатчиков Овен TPM2000.

Общая методика проведения экспериментов 1-6 (аналитические опыты). Готовили 500 мл раствора 37.18 г (0.31 моль) $SOCl_2$ в CH_2Cl_2 и 500 мл раствора 52.0 г (0.15 моль) диола **2**, 5.88 г (0.07 моль) пиридина в CH_2Cl_2, затем подавали в проточный реактор с расходами 15-40 мл/мин при давлении 8-15 бар. Смесь термостатировали при 80-120 ºС, затем охлаждали до 10 ºС. Собирали растворы объемом 20 мл. К полученной смеси прибавляли раствор 0.72 г (7.1 ммоль) триэтиламина в 8.5 мл гексана при 10-15 ºС. После раствор упаривали в вакууме.

Методика проведения эксперимента 7. Готовили 500 мл раствора 37.18 г (0.31 моль, 1.1 экв.) $SOCl_2$ в CH_2Cl_2 и 500 мл раствора 52.0 г (0.15 моль) диола **2**, 5.88 г (0.07 моль, 0.5 экв.) пиридина в CH_2Cl_2, затем подавали в проточный реактор с расходом 30 мл/мин при давлении 8-10 бар. Смесь термостатировали при 100 ºС, затем охлаждали до 10 ºС. К полученной смеси прибавляли раствор 36,1 г (0,357 моль) триэтиламина в 150 мл гексана при 10-15 ºС. Смесь нагревали до 20 °С, выпавший осадок фильтровали, промывали EtOAc (3×25 мл). Маточный раствор упаривали в вакууме. Маслообразный остаток растворяли в 150

мл EtOAc, прибавляли 37 г силикагеля и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Сорбент фильтровали, промывали EtOAc (2×50 мл). Растворитель упаривали в вакууме. Выход сырого продукта 44 г (77%).

Сырой продукт перекристаллизовывали из смеси гексана и этилацетата. Маточный раствор разделяли на колонке с силикагелем, элюировали смесью гексана и этилацетата в градиентном режиме. В результате были получены смеси обогащенные соединениями **A-D**. Соединения **A**,**B**,**D** повторно очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле.

Общая методика проведения эксперимента 9-12

Готовили 500 мл раствора 37.18-38.9 г (0.31-0.33 моль, 1.05-1.1 экв.) $SOCl_2$ в CH_2Cl_2 и 500 мл раствора 52.0 г (0.15 моль) диола **2**, 5.88 г (0.07 моль, 0.5 экв.) пиридина в CH_2Cl_2, затем подавали в проточный реактор с расходом 30-60 мл/мин при давлении 8-10 бар. Смесь термостатировали при 100 ºС, затем охлаждали до 10 ºС. Растворитель упаривали в вакууме. Маслообразный остаток растворяли в 150 мл CH_2Cl_2 прибавляли раствор 36,1 г (0,357 моль) триэтиламина в 150 мл гексана, выпавший осадок фильтровали, промывали EtOAc (3×25 мл). К маточному раствору, прибавляли 37 г силикагеля и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Сорбент фильтровали, промывали EtOAc (2×50 мл). Растворитель упаривали в вакууме. Выход сырого продукта 51.7-54.6 г (92-95 %).

Методика проведения эксперимента 13-15

В опыте **13** использовали 360 мл раствора 42.9 г (0.36 моль, 1.05 экв.) $SOCl_2$ в CH_2Cl_2 и 360 мл раствора 60.0 г (0.17 моль) диола **2**, 6.79 г (0.09 моль, 0.5 экв.) пиридина в CH_2Cl_2, в опыте **14** использовали 360 мл раствора 57.2 г (0.48 моль, 1.05 экв.) $SOCl_2$ в CH_2Cl_2 и 360 мл раствора 80.0 г (0.22 моль) диола **2**, 9.05 г (0.11 моль, 0.5 экв.) пиридина в CH_2Cl_2, в опыте **15** использовали 230 мл раствора 71.5 г (0.60 моль, 1.05 экв.) $SOCl_2$ в CH_2Cl_2 и 500 мл раствора 100.0 г (0.29 моль) диола **2**, 11.32 г (0.14 моль, 0.5 экв.) пиридина в CH_2Cl_2, обработку реакционной смеси проводили аналогично опытам **9-12**.

Методика проведения опыта 16

Готовили 900 мл раствора 143 г (1.20 моль, 1.05 экв.) $SOCl_2$ в CH_2Cl_2 и 900 мл раствора 200.0 г (0.57 моль) диола **2**, 22.6 г (0.28 моль, 0.5 экв.) пиридина в CH_2Cl_2, затем подавали в проточный реактор с расходом 40 мл/мин при давлении 7-8 бар. Смесь термостатировали при 100 ºС, затем охлаждали до 10 ºС. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Маслообразный остаток растворяли в 1100 мл CH_2Cl_2 прибавляли раствор 126,5 г (1,25 моль) триэтиламина в 715 мл гексана, выпавший осадок фильтровали, промывали EtOAc (4×200 мл). К маточному раствору, прибавляли 182 г силикагеля и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Сорбент фильтровали, промывали EtOAc (4×200 мл). Растворитель упаривали в вакууме. Выход сырого продукта 183.6 г (83 %). Остаток перекристаллизовывали из смеси гексана и этилацетата. Выход продукта **3** 152.7 г (69%), хроматографическая чистота 98.29%.

Общая методика проведения синтеза в реакторе (опыт 8)

Этиловый эфир 4-[5-[*бис*(2-хлорэтил)амино]-1-метилбензимидазол-2-ил]бутановой кислоты 3. К раствору 152,4 г (1,281 моль) хлористого тионила в 400 мл CH_2Cl_2 прибавляли раствор 200,0 г (0,572 моль) диола **2** и 23,0 г (0,291 моль) пиридина в 800 мл CH_2Cl_2 при 5-10 ºС. Смесь нагревали при равномерном кипении растворителя в течение 3 часов. Охлаждали до 10 °С, затем прибавляли раствор 141,4 г (1,398 моль) триэтиламина в 800 мл гексана при 10-15 ºС. Смесь нагревали до 20 °С, выпавший осадок фильтровали, промывали EtOAc (4×200 мл). Маточный раствор упаривали в вакууме. Маслообразный остаток растворяли в 1200 мл EtOAc, прибавляли 200 г силикагеля и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Сорбент фильтровали, промывали EtOAc (4×200 мл). Растворитель упаривали в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексана и этилацетата.

Выход 141 г (64%), светло-коричневые кристаллы, хроматографическая чистота 97.25%, содержание примеси C 0.26%, A, B, D – менее 0.02%. R_f (EtOAc) 0.5. ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 1728 с (C=O), 1499 с (C=N).

1. К раствору 136,7 г (0.3539 моль) эфира **3** в 1650 мл 22% соляной кислоты прибавляли 41.0 г активированного угля и нагревали при перемешивании при 49-53 °С в течение 2 часов. Сорбент фильтровали, промывали 290 мл раствора 22% соляной кислоты упаривали в вакууме до ~20-25% от массы исходного раствора. К остатку быстро прибавляли 1940 мл 0,5М HCl, нагретой до 50 °С и полностью растворяли при интенсивном перемешивании. После охлаждали до 0-5 °С, выпавший осадок фильтровали, промывали 0,5М HCl и сушили в вакууме. Выход 116.5 г (80 %).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ozegowski W., Krebs D.; *Jonrnal fur praktische Chemie*. *4. Reihe. Band* 20. 1963, 178-186.
2. Schickaneder H. Европ. заявка EP2886536A1, 2015, 2015/26
3. Chen Y. Пат. US20150086551A1 США, 2015
4. Грох К., Раутер Х., Борн Д. Пат. RU2505533, 2014, Бюл. № 3
5. Pullagurla M. R., Rangisetty J. B., Presley S. I. D., Nagarapu R. Амер. заявка US20130317234A1, 2010
6. Werner M., Walther D. Пат. DE102012106736B3 ФРГ, 2013
7. Bartos P., Benovsky P., Bartl J. Междунар. заявка WO2013150020A1, 2013
8. Frey M., Walther D. Европ. заявка EP2690096B1, 2014, 2014/48
9. Mishra B. B., Kachhadia N. S., Tomar V., S., Lahiri S. Пат. US20150105561A1 США, 2017
10. Pullagurla M. R., Rangisetty J. B., Presley S. I. D., Nagarapu R. Междунар. заявка WO2012007966A2, 2012
11. Reddy B. P., Reedy K. R., Reddy D. M., Krishna B. V., Амер. заявка US20140121384A1, 2011
12. Молдавский А., Юраков А.М., Супургибеков М.Б., Елагин П.И., Лалаев Б.Ю., Фридман И.А. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017, № 4(21), С.134-138.
13. Gust R, Krauser R. Monatsh Chem. 1997;128: 291–299
14. AIST Spectral Database for Organic Compounds SDBS, CAS № 64-67-5
15. Bingnan Du, Wenmin Wang,Yang Wang, Zhenghang Qi, Jiaqi Tian, Dr. Jie Zhou, Xiaochen Wang, Jianlin Han, Jing Ma, Yi Pan. *Chem. Asian J.*, 2018, 13, 4, pp 404-408.

SUMMARY

STUDYING THE SELECTIVITY OF CHLORIATION REACTION IN THE SYNTHESIS OF BENDAMUSTIN HYDROCHLORIDE IN A FLOW MICRORACTOR

Moldavsky A., graduate student 3 years of study
Supervisor: Lalaev B.Yu., Ph.D., Associate Professor,
Head of the Department of Chemical Technology of Medicinal Substances;
St. Petersburg State University of Chemical Pharmaceutics,
St. Petersburg, 197376, St. Prof. Popova, 14, Russian Federation

The conditions for the occurrence of the main side reaction processes of chlorination in the synthesis of bendamustine hydrochloride monohydrate are described, the process conditions that ensure the maximum purity of the reaction product are selected.

Keywords: *bendamustine hydrochloride, chlorination, flow-through microreactor.*

СИНТЕЗ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4,4а-ДИГИДРОКСАНТОНА

Мороз Т.В., студ. 5 курса, Фролова В.В., асп. 3 года обучения
Руководители: **Чернов Н.М**., научный сотрудник лаборатории синтеза СПХФУ, к. хим. наук
Куклин В.Н., проф. кафедры фармацевтической химии, д. фарм. наук
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: tatjana.moroz@pharminnotech.com

Осуществлен синтез новых производных 4,4а-дигидроксантона по реакции Дильса-Альдера путем взаимодействия замещенных винилхромонов с енаминами. Изучена антимикробная активность синтезированных соединений. Выявлено наиболее активное производное – 5-бром-7-хлор-4,4а-дигидроксантон, для которого определена острая токсичность.

Ключевые слова*: дигидроксантоны, реакция Дильса-Альдера, противомикробная активность, острая токсичность.*

Введение

Природные соединения, представленные частично гидрированными производными ксантона – дигидроксантоны (нидулалины) (рис. 1), обладают противомикробной и противоопухолевой активностью [1, 2].

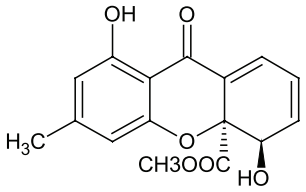


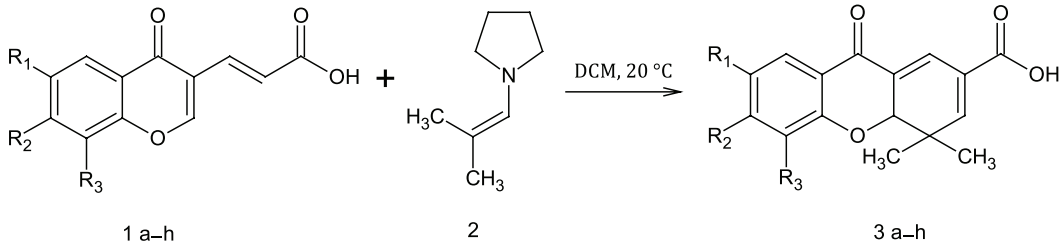
Рис. 1. Структурная формула нидулалина А

В лаборатории синтеза СПХФУ ведутся работы по получению синтетических производных дигидроксантона по реакции Дильса-Альдера, основанной на взаимодействии хромонилакриловых кислот (1) с енаминами (2) по механизму [4+2] циклоприсоединения [3]. Однако синтетический потенциал реакции для получения 4,4а-дигидроксантонов еще недостаточно изучен. В связи с этим нашей задачей явилось расширение ряда производных 4,4а-дигидроксантонов с целью определения границ применимости реакции, а также поиск биологически активных соединений среди полученных веществ, фармакологический скрининг и стандартизация наиболее активного соединения.

Экспериментальная часть

В данной работе в ходе синтеза новых производных варьировались заместители в хромоновом кольце в положениях 6, 7, 8 для изучения их влияния на ход реакции. Енамин (2) представлен изобутенилпиперидином. Для осуществления синтеза 4 ммоль хромонилакриловой кислоты (1) растворяли в 10 мл дихлорметана, к полученной смеси прибавляли 6 ммоль енамина, реакционную массу перемешивали при комнатной температуре. Окончание реакции устанавливали с помощью ТСХ. Выделение продуктов проводили обработкой 4М HCl. Строение полученных соединений доказывали методами ^{1}H, ^{13}C ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Синтез осуществляли по схеме, изображенной на рисунке 2.



1 a–h 2 3 a–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. 2. Схема получения производных 4,4а-дигидроксантона 3a-h

Ранее нами был проведен анализ влияния заместителей в молекуле на выход и время реакции, который показал, что, донорные заместители затрудняют протекание реакции, а акцепторные ускоряют её, при этом увеличивается выход целевого продукта [5].

Для синтезированных 4,4а-дигидроксантонов на кафедре микробиологии СПХФУ был выполнен первичный скрининг антимикробной активности методом двукратных серийных разведений. Результаты показали, что полученные соединения обладают значительным бактерицидным действием в отношении грамположительных бактерий. Среди полученных производных выявлено наиболее активное соединение 5-бром-7-хлор-дигидроксантон в отношении *Staphylococcus aureus, Bacillus cereus, Mycobacterium sp* и *Corynebacterium glutamicum*.

Наряду с 4,4-диметил-замещенным 5-бром-7-хлор-дигидроксантоном (3g) были синтезированы 4,4-диэтил- (4) и 4,4-пентан-1,5-диил-замещенные (5) производные с бромом и хлором в 5 и 7 положениях соответственно (рис. 3).

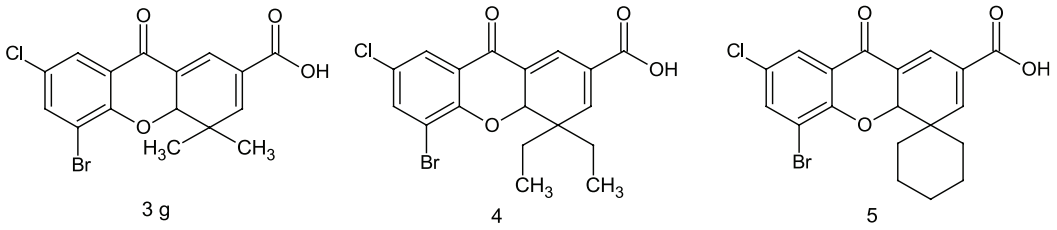


Рис. 3. Структурная формула производных дигидроксантона с разными заместителями в 4 положении

Вновь проведенный скрининг антимикробной активности представленных производных показал, что наибольшей активностью в отношении грамположительных бактерий обладает соединение 3g.

Для данного производного была определена средняя летальная доза (LD_{50}) по экспресс-методу В.Б. Прозоровского [4]. По классификации Hodge и Sterner и классификации К.К. Сидорова 5-бром-7-хлор-дигидроксантон относится к малотоксичным соединениям.

Следующим этапом нашей работы является разработка методик стандартизации для наиболее активного и малотоксичного соединения 4,4-диметил-замещенного 5-бром-7-хлор-дигидроксантона.

Выводы

Таким образом, в ходе выполненного исследования был расширен ряд дигидроксантонов, что позволило лучше изучить реакцию Дильса-Альдера. Структуру всех синтезированных веществ доказали методами ^{1}H, ^{13}C ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии, после чего проводился скрининг противомикробной активности.

Выявлено наиболее активное соединение в отношении грамположительных бактерий – 4,4-диметил-замещенный 5-бром-7-хлор-дигидроксантон, которое по классификации Hodge и Sterner и классификации К.К. Сидорова относится к малотоксичным соединениям.

ЛИТЕРАТУРА

1. H. Fujimoto [and etc.]. Nine Constituents Including Six Xanthone-Related Compounds Isolated from Two Ascomycetes, Gelasinospora santi-floriiand Emericella quadrilineata, Found in a Screening Study Focused on Immunomodulatory Activity. Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 2006; 54(4): 550-553.

2. N. Kawahara [and etc.]. Structure of a new dihydroxanthone derivative, nidulalin A, and a new benzophenone derivative, nidulalin B, from Emericella nidulans. Chemical and Pharmaceutical Bulletin.1994; 42: 1720-1723.

3. N. M. Chernov [and etc.]. Synthetic Route to 4,4a- and 3,4-Dihydroxanthones through [4+2] Cycloaddition and Base-Assisted Sigmatropic Rearrangement. European Journal of Organic Chemistry. 2017; 19: 2836-2841.

4. В.Б. Прозоровский, М.П. Прозоровская, В.М. Демченко. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки. Фармакология и токсикология. 1978; 41 (4):407-509.

5. Мороз Т.В., Фролова В.В. Синтез новых 4,4-диметил-9-оксо-4,4а-дигидро-9Н-ксантен-2-карбоновых кислот. Сборник материалов VIII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего». СПб.: Изд-во СПХФУ; 2018: 100-102.

SUMMARY

SYNTHESIS, BIOLOGICAL ACTIVITY AND STANDARDIZATION OF SOME DERIVATIVES OF 4,4A-DIHYDROXANTONE

Moroz T.V., 5th year student, Frolova V.V., post-graduate of the 3d year of studying
St. Petersburg State Chemical and 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 4,4a-dihydroxanthone was carried out, the effect of substituents in the chromone on the Diels-Alder reaction was studied. The antimicrobial activity of the synthesized compounds was studied. The most active derivative is 5-bromo-7-chloro-4,4a-dihydroxantone for which acute toxicity has been determined and quality indicators have been established.

Key words: *dihydroxanthones, Diels-Alder reaction, antimicrobial activity, acute toxicity.*

REFERENCES

1. H. Fujimoto [and etc.]. Nine Constituents Including Six Xanthone-Related Compounds Isolatedfrom Two Ascomycetes, Gelasinospora santi-floriiand Emericella quadrilineata, Found in a Screening Study Focused on Immunomodulatory Activity. Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 2006; 54(4): 550-553.

2. N. Kawahara [and etc.].Structure of a new dihydroxanthone derivative, nidulalin A, and a new benzophenone derivative, nidulalin B, from Emericella nidulans. Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 1994; 42: 1720-1723.

3. N. M. Chernov [and etc.]. Synthetic Route to 4,4a- and 3,4-Dihydroxanthones through [4+2] Cycloaddition and Base-Assisted Sigmatropic Rearrangement. European Journal of Organic Chemistry. 2017; 19: 2836-2841.

4. V. B. Prozorovskii, M. P. Prozorovskaya, V. M. Demchenko. A rapid method of determining the average effective dose and its error. Pharmacology and toxicology.1978; 41 (№ 4): 407-509.

Moroz T.V., Frolova V.V. Synthesis of new 4,4-dimethyl-9-oxo-4,4a-dihydro-9H-xanthen-2-carboxylic acids. Collection of materials of the VIII All-Russian Scientific Conference of Students and Postgraduates with International Participation “Young Pharmacy – Potential of the Future”. SPb .: SPHFU publishing house; 2018: 100-102.

ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ СОСТОЯНИЙ НОВОГО ПИРИМИДИНОВОГО ПРОИЗВОДНОГО БЕНЗОФЕНОНА

Нанако К.Д., маг. 2 года обучения
Руководитель: **Шиков А.Н.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail*:* kseniya.nanako@pharminnotech.com

Получены полиморфные формы вещества VMU-2012-05. Для исходного вещества и его полиморфов определена чистота методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Образцы исследованы на рентгеновском дифрактометре для определения кристалличности.

Ключевые слова: *пиримидиновые производные бензофенона, анти-ВИЧ-1 активность, ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, полиморфизм, метод перекристаллизации, ВЭЖХ.*

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения на 2017 год во всем мире количество людей, живущих с вирусом иммунодефицита человека, составляет 36,9 миллионов, количество недавно заразившихся ВИЧ – 1,8 миллионов человек, количество смертей от ВИЧ – 0,9 миллионов человек [1].

Используемые в терапии лекарственные средства – антиретровирусные препараты подразделяются на несколько групп: ингибиторы протеазы, ингибиторы проникновения, нуклеозидные и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы [2].

Успехи в химиотерапии ВИЧ-инфекции связаны в настоящее время с созданием и применением в клинике ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) [3]. Они обладают меньшей токсичностью и более высокой специфичностью, однако к ним быстро развивается устойчивость вируса.

Субстанция VMU-2012-05 представляет собой новое пиримидиновое производное бензофенона и обладает анти-ВИЧ-1 активностью [4].

Способность органических веществ существовать в виде двух и более кристаллических форм называется полиморфизмом. Метастабильные формы, как правило, характеризуются большей скоростью растворения по сравнению со стабильной кристаллической полиморфной формой. Различия между растворимостью полиморфных форм могут оказывать существенное влияние на биодоступность, и, соответственно, терапевтическую эффективность [5].

Цель: получение полиморфов пиримидинового производного бензофенона и изучение их свойств.

Материалы и методы исследования

Объект исследования: пиримидиновое производное бензофенона VMU-2012-05 (ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России).

Растворители. Метанол > 99,5, ЗАО «Вектон», РФ. Этанол 95%, ПАО «Брынцалов-А», РФ. Дихлорметан ≥ 99,9%, Sigma-Aldrich, США. Этилацетат 99,70%, ООО «Нева-Реактив», РФ.

Перекристаллизация. Субстанцию VMU-2012-05 0,400 г растворяли в кипящем растворителе, фильтровали, охлаждали раствор, осадок отфильтровывали и сушили.

Исходную и перекристаллизованные субстанции исследовали на микроскопе «Carl Zeiss» (Германия) в отраженном свете с камерой «AxioCamERc 5s» с увеличением в 100 и 200 раз.

Качественное и количественное определение VMU-2012-05 проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе Shimadzu LC-20AD с автодозатором Shimadzu SIL-20A/20C (Япония) с прямым механизмом дозирования. Хроматографические условия: колонка – 4,6×150 мм, Luna C18 (2), 5 мкм (Phenomenex, USA); подвижная фаза – 0,03% раствор трифторуксусной кислоты и ацетонитрил для жидкостной хроматографии в соотношении 60:40; режим элюирования – градиентный; скорость потока – 1,0 мл/мин; температура колонки – комнатная; детектирование при 254 нм; объем вводимой пробы – 20 мкл. При проведении анализа на чистоту субстанции и примеси около 0,010 г субстанции помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяли в 80 мл метанола при температуре 60 °С, охлаждали до комнатной температуры, доводили объем раствора до метки тем же растворителем, перемешивали. 5 мл полученного раствора доводили до 10 мл метанолом, перемешивал (испытуемый раствор). Раствор использовали свежеприготовленным. Пробы отфильтровали через фильтр типа Phenex PTFE с диаметром пор 0,45 мкм.

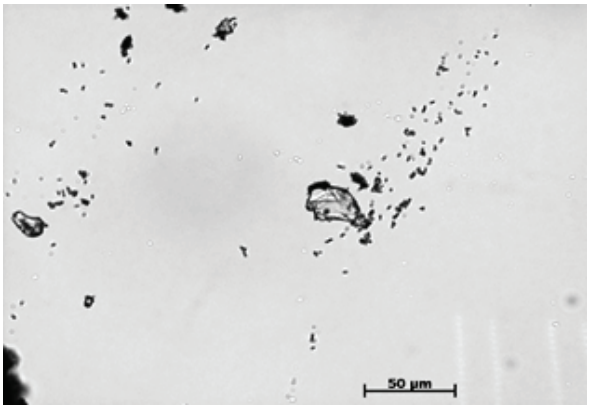
Образцы анализировали на рентгеновском дифрактометре Bruker D8 Advance (Германия), оборудованном никелевым β-фильтром и системой управляемых щелей для монохроматизации (λ[CuKα] = 1.5418 Å) и позиционно-чувствительным детектором LynxEye в угловом диапазоне 4-60 ° с шагом 0,02 ° по углу 2θ. Фазовый анализ проводили методом Ритвельда.

Результаты и их обсуждение

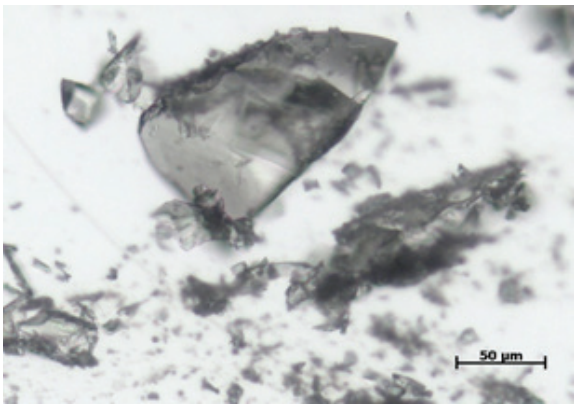
Перекристаллизованные формы получили из следующих растворителей: метанол, этанол, этилацетат, дихлорметан.

Исходное вещество является мелкодисперсным порошком кремового цвета. Кристаллы субстанций, перекристаллизованных из метанола и этанола, схожи по размеру и цвету с кристаллами тростникового сахара. Кристаллы полиморфа, полученного из этилацетата, напоминают хлопья пушистого снега и имеют желтоватый цвет. Кристаллы кремового цвета полиморфной формы, полученной из дихлорметана, имеют схожую с предыдущей полиморфной формой структуру, но меньше по размеру.

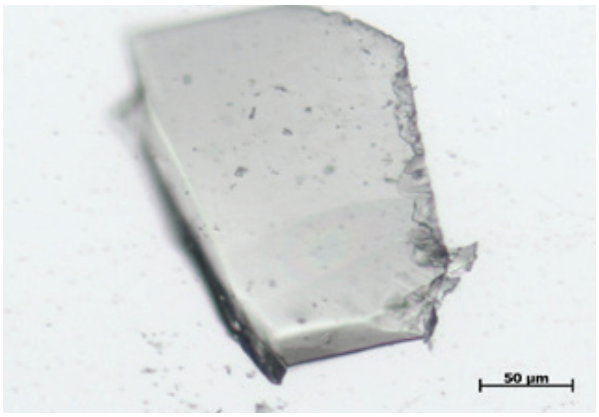
На рисунке 1 представлены кристаллы исходного вещества и его полиморфов.



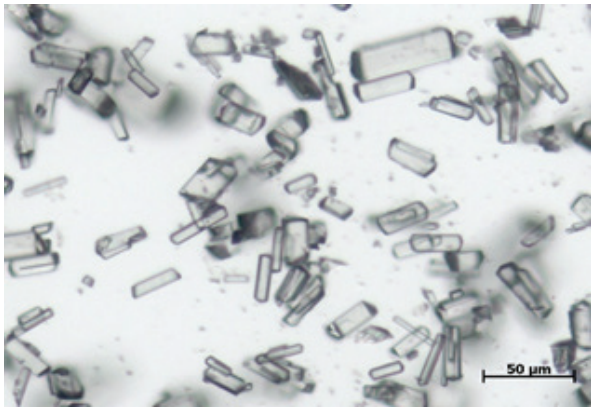
а) исходное вещество



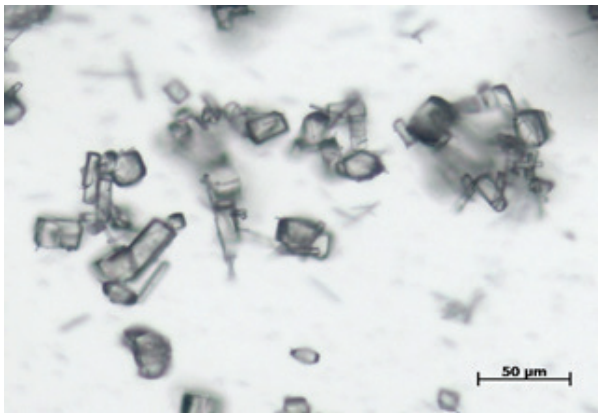
б) перекристаллизованное из метанола



в) перекристаллизованное из этанола



г) перекристаллизованное из этилацетата



д) перекристаллизованное из дихлорметана

Рис. 1. Кристаллы исходного вещества (а) и его полиморфов (б-д)

В таблице 1 представлены данные по выходу и чистоте исходного вещества VMU-2012-05 и его полиморфов методом перекристаллизации.

На хроматограмме исходной субстанции зафиксированы три примеси: одна не идентифицированная примесь – t_R ~ 6,4 мин; n-толуолсульфонат 2-бензоилфенола – t_R ~ 14,9 мин; 1,3-ди[2-(2-бензоилфенокси) этил]-6-метилурацил – t_R ~ 14,6 мин. На хроматограммах перекристаллизованных субстанций зафиксирована только примесь 1,3-ди[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацил, так же установлено меньшее ее содержание в пробе вещества. За счет этого повысилась чистота перекристаллизованных субстанций.

Таблица 1

Данные по выходу и чистоте исходного вещества VMU-2012-05 и его полиморфов

Вещество	Чистота вещества, %	Выход перекристаллизации, %
Исходная субстанция	82,93 ± 0,06	
Перекристаллизованная из метанола	96.07 ± 0.03	46
Перекристаллизованная из этанола	96,19 ± 0.03	57,8
Перекристаллизованная из этилацетата	99,68 ± 0.04	37,8
Перекристаллизованная из дихлорметана	98.61 ± 0.02	23,9

Наиболее чистым является полиморф, перекристаллизованный из этилацетата, однако он имеет наименьший выход после перекристаллизации. Наибольший выход имеет полиморфная форма, полученная из этанола.

По дифрактограммам исходного вещества и его полиморфов можно судить об уменьшении кристалличности. Однако ни один из полученных полиморфов не является аморфным. Для сравнения на рисунке 2 и 3 приведены дифрактограммы исходного вещества и полиморфа, полученного из этанола, соответственно.

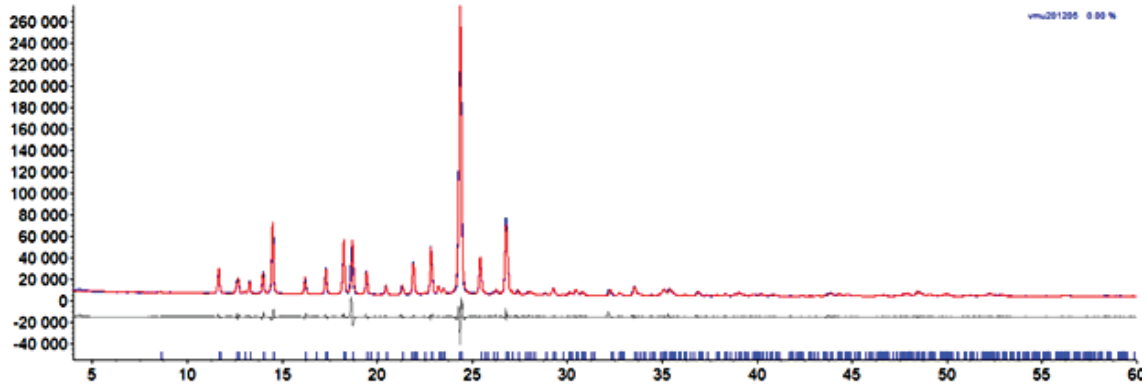


Рис. 2. Дифрактограмма исходного вещества VMU-2012-05

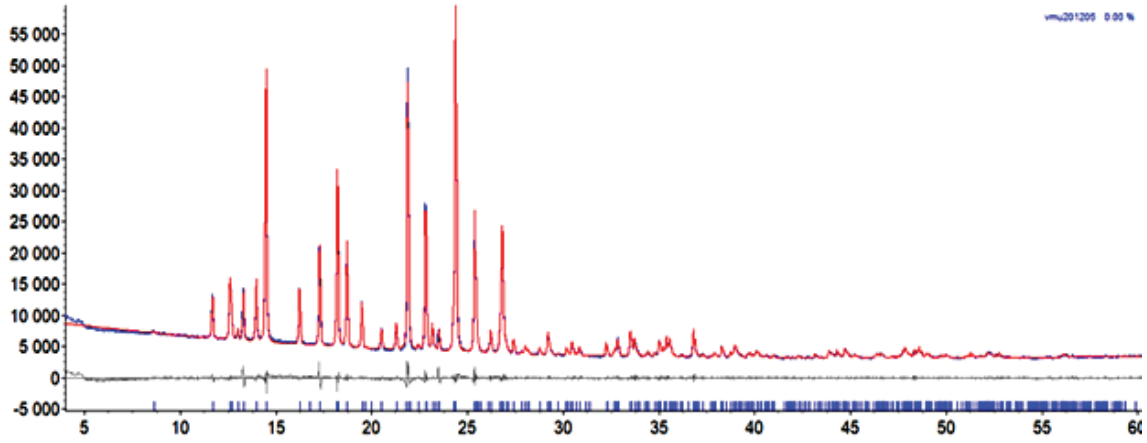


Рис. 3. Дифрактограмма полиморфа, полученного из этанола

Выводы

Получены пять полиморфный форм вещества VMU-2012-05. В результате перекристаллизации субстанции из этилацетата удалось повысить чистоту до 99,68 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. HIV / AIDS data and statistics. Доступно на: https://www.who.int/hiv/data/en/; [Дата обращения – 07.02.2019].

2. Чернявская, О. А. Лечение ВИЧ-инфекции / О. А. Чернявская, Е. А. Иоанниди, И. В. Макарова, М. С. Тимонова // Лекарственный вестник. – 2010. – № 6. – С. 1-9.

3. Novikov, M. S. 1-[2-(2-Benzoyl- and 2-benzylphenoxy)ethyl]uracils as potent anti-HIV-1 agents / M. S. Novikov, O. N. Ivanova, A. V. Ivanov, A. A. Ozerov, V. T. Valuev-Elliston, K. Temburnikar, G. V. Gurskaya, S. N. Kochetkov, C. Pannecouque, J. Balzarini, K. L. Seley-Radtke // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2011. – No. 19. – P. 5794-5802.

4. Сысуева, Ю. В. Синтез и количественное определение 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила методом спектрофотометрии / Ю. В. Сысуева, А. И. Луганченко, Г. Н. Солодунова, А. А. Озеров // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 8. – С. 113-115.

5. Сеткина, С. Б. Биофармацевтические аспекты технологии лекарственных средств и пути модификации биодоступности / С. Б. Сеткина, О. М. Хишова // Вестник ВГМУ. – 2014. – № 4. – С. 162-172.

SUMMARY

STUDYING THE POLYMORPHIC STATES
OF THE NEW PYRIMIDINE DERIVATIVE BENZOPHENON

Nanako K.D., 2nd year master student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Polymorphic forms of the substance VMU-2012-05 were obtained. For the initial substance and its polymorphs purity was determined by high-performance liquid chromatography (HPLC). The samples were examined on an x-ray diffractometer to determine crystallinity.

Key words: *pyrimidine derivative benzophenon, anti-HIV-1 activity, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, polymorphism, recrystallization method, HPLC.*

REFERENCES

1. World Health Organization. HIV / AIDS data and statistics. Available at: https://www.who.int/hiv/data/en/; [Accessed – 07 February, 2019].

2. Chernyavskaya, O. A. Treatment of HIV infection / O. A. Chernyavskaya, E. A. Ioannidi, I. V. Makarova, M. S. Timonova // Drug Bulletin. – 2010. – № 6. – P. 1-9.

3. Novikov, M. S. 1-[2-(2-Benzoyl- and 2-benzylphenoxy)ethyl]uracils as potent anti-HIV-1 agents / M. S. Novikov, O. N. Ivanova, A. V. Ivanov, A. A. Ozerov, V. T. Valuev-Elliston, K. Temburnikar, G. V. Gurskaya, S. N. Kochetkov, C. Pannecouque, J. Balzarini, K. L. Seley-Radtke // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2011. – No. 19. – P. 5794-5802.

4. Sysueva, Yu.V. Synthesis and quantitative determination of 1- [2- (2-benzoylphenoxy) ethyl] -6-methyluracil by spectrophotometry / Yu. V. Sysueva, A.I. Luganchenko, G.N. Solodunova, A. A. Ozerov // International Journal of Applied and Basic Research. – 2015. – № 8. – P. 113-115.

5. Setkina, S. B. Biopharmaceutical Aspects of Drug Technology and Ways to Modify Bioavailability / S. B. Setkina, O. M. Khishova // Vestnik VSMU. – 2014. – № 4. – p. 162-172.

СИНТЕЗ НОВЫХ 6S-ЗАМЕЩЕННЫХ 4-ХЛОР-1*H*-ПИРАЗОЛО[3,4-*D*]ПИРИМИДИНОВ

Офицерова Е.С., асп. 4 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: OfizerovaES@mail.ru

Изучена реакция конденсации новых 6S-замещенных 4-хлор-*1H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов. Подобраны оптимальные условия проведения реакции для получения индивидуального соединения.

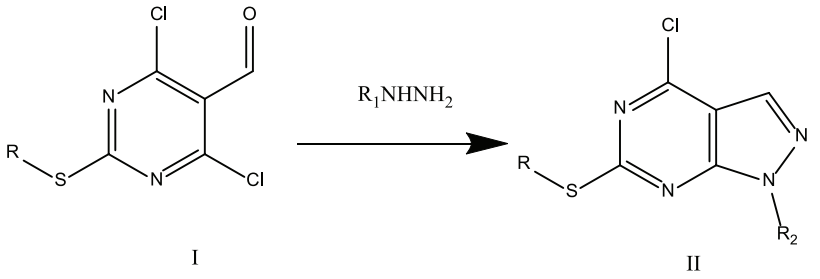
Ключевые слова: *1H-пиразоло[3,4-d]пиримидины, основания Шиффа.*

Синтез гетероциклических соединений привлекает особый интерес медицинских химиков в основном из-за структурного разнообразия в сочетании с их терапевтическими свойствами. Было обнаружено, что производные *1H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов обладают широким спектром биологических свойств [1-2]. Пиразоло[3,4-*d*]пиримидиновое кольцо входит в состав большого количества лекарственных препаратов. В связи с чем был разработан способ синтеза, позволяющий получить целевое соединение.

В качестве исходного соединения для синтеза 6S-замещенных 4-хлор-*1H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов **I** (схема 1) был взят 2S-замещенный 4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегид, полученный формилированием соответствующего 2S-замещенного пиримидин-4,6-диола [3].

Схема 1

Схема получения 6S-замещенных 4-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидинов.



I II

Было установлено, что направление реакции напрямую зависит от природы выбранного растворителя. В случае, когда в качестве растворителя был взят этиловый спирт, в результате образуется соответствующее основание Шиффа, при этом реакция протекает за 2 ч. Выход составляет 60-70 %. Замена растворителя с предварительной абсолютизацией приводит к образованию конденсированного продукта **II** согласно схеме 1. Таким растворителем является диметилформамид. Выход реакции составляет всего 20-25 %.

Экспериментальная часть

Общая методика получения 6S-замещенных 4-хлор-*1H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов. К суспензии 0.2 г соединения **(I)** (0,9 ммоль) в 5 мл диметилформамида добавили 0,9 ммоль гидразина. Реакционную массу нагрели до 78-80 ºС и выдержали 6 ч. Охладили, добавили 10 мл воды и перемешивали 1 ч. Выпавший осадок фильтровали, сушили, перекристаллизовывали из этилового спирта.

Спектры ЯМР 1H растворов образцов в DMSO-d6 регистрировали на спектрометре Bruker в DPX-400 с рабочей частотой 400 МГц, используя в качестве стандарта сигнал растворителя. ИК спектры регистрировали в KBr дисках в виде суспензии на спектрометре Shimadzu FTIR-8400S. Масс-спектр регистрировали на жидкостном хроматографе Accela 1250, Thermo scientific, с масс-селективным детектором Thermo scientific TSQ Ountum AccessTM, и компьютерной системой для сбора и обработки данных Xcalibur (Thermo scientific).

Выводы

Изучена реакция конденсации 6S-замещенных 4-хлор-*1H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов. Было установлено, что на направление реакции влияет природа растворителя. Синтезируемый пиразоло[3,4-*d*]пиримидин был получен в присутствии предварительно очищенного диметилформамида с выходом 20-25 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. El-Sayed Ali T. Synthesis of some novel pyrazolo[3,4-b]pyridine and pyrazolo[3,4-d]pyrimidine derivatives bearing 5,6-diphenyl1,2,4-triazine moiety as potential antimicrobial agents. Eur. J. Med. Chem. 2009; 44: 4385–4392.

2. Bernardino AMR, de Azevedo AR, Pinheiro LCS, Borges JC, Carvalho VL, Miranda MD, de Meneses MDF, Nascimento M, Ferreira D, Rebello MA, Da Silva VAGG, de Frugulhetti ICPP. Syntehsis and antiviral activity of new 4(phenylamino)/4-[(methylpidin-2yl)amino]-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid derivatives. Med. Chem. Res. 2007; 16: 352–369.

3. Офицерова, Е.С. Формилирование 2-(метилтио)пиримидин-4,6-диола в условиях реакции Вильсмейра-Хаака. Журнал регистрации и разработки лекарственных средств. 2017; 1: 108-110.

SUMMARY

SYNTHESIS OF NEW 6S-SUBSTITUTED 4-CHLOR-1*H*-PYRAZOLO[3,4-*D*]- PYRIMIDINES

Ofitserova E.S., 4th year postgraduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutial Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The condensation reaction of new 6S-substituted 4-chloro-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]- pyrimidines was studied. Optimal conditions for the reaction to obtain individual compounds.

Key words: *1H-pyrazolo [3,4-d] pyrimidines, Schiff bases.*

REFERENCES

1. El-Sayed Ali T. Synthesis of some novel pyrazolo[3,4-b]pyridine and pyrazolo[3,4-d]pyrimidine derivatives bearing 5,6-diphenyl1,2,4-triazine moiety as potential antimicrobial agents. Eur. J. Med. Chem. 2009; 44: 4385–4392.

2. Bernardino AMR, de Azevedo AR, Pinheiro LCS, Borges JC, Carvalho VL, Miranda MD, de Meneses MDF, Nascimento M, Ferreira D, Rebello MA, Da Silva VAGG, de Frugulhetti ICPP. Syntehsis and antiviral activity of new 4(phenylamino)/4-[(methylpidin-2yl)amino]-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carboxylic acid derivatives. Med. Chem. Res. 2007; 16: 352–369.

3. Офицерова, Е.С. Формилирование 2-(метилтио)пиримидин-4,6-диола в условиях реакции Вильсмейра-Хаака. Журнал регистрации и разработки лекарственных средств. 2017; 1: 108-110.

ВЛИЯНИЕ ВРЕМЕНИ НА РЕАКЦИЮ КАРБОКСИМЕТИЛДЕКСТРАНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ С О-ФЕНИЛЕНДИАМИНОМ

Пащенко М.А., магистрант 1 года обучения, Косарева Д.Н., 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: daria.kutkina@pharminnotech.com

Осуществлена химическая модификация декстрана с получением карбоксиметилдекстрана и его этилового эфира. Проведены реакции синтезированных веществ с *о*-фенилендиамином. Исследовано влияние времени реакции на результаты *N*-ацилирования.

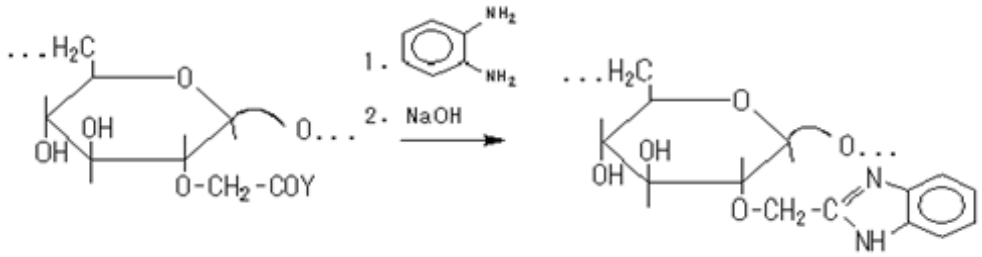
Ключевые слова*: декстран, карбоксиметилдекстран, о-фенилендиамин, бензимидазол.*

Введение

Большая часть лекарственных средств являются гетероциклическими соединениями. Использование их в составе полисахаридной матрицы позволяет пролонгировать действие лекарственных субстанций, улучшать физико-химические свойства и снижать токсичность [1]. С этой целью используются реакции полисахаридальдегидов или полисахаридкарбоновых кислот и их ацильных производных с гетероциклическими аминами и гидразидами гетероциклических карбоновых кислот. При этом связывание гетероцикла с полисахаридом осуществляется за счет образования азометиновой, амидной, гидразоновой и других связей. Однако синтез самих ароматических гетероциклов во время модификации полисахарида в доступной нам литературе мы не обнаружили. Поэтому целью данной работы является исследование реакций карбоксиметилдекстана, её этилового эфира с о-фенилендиамином.

Экспериментальная часть

Химическую модификацию карбоксиметилдекстрана (КМД) с *о*-фенилендиамином (*о*-ФДА) осуществляли по следующей схеме:



где Y = OH; OC_2H_5

На кафедре ХТЛВ были проведены исследования реакций карбоксиметилальгиновой кислоты (КМАК) и ее производных с *о*-фенилендиамином с целью синтеза 2-бензимидозолилметилкарбоксиметилальгиновой кислоты [2]. Поэтому синтез осуществляли по методикам, разработанным на кафедре ХТЛВ:

К КМД приливали раствор *о*-фенилендиамина в растворителе и реакционную массу выдерживали при кипении от 4 до 12 часов. По окончании выдержки, центрифугировали и очищали от ионносвязанного амина переосаждением из водного раствора щелочи спиртом, промывали этанолом и сушили в вакууме.

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) и степенью превращения ($C_п$ – процентную долю 2-бензимидозолилметилкарбоксиметильных групп в образце). Число гетероциклических фрагментов в производных декстрана определяли спектрофотометрическим методом (для калибровки использовали 2-метилбензимидазол).

При проведении реакции КМД с *о*-фенилендиамином при 120 °С в 1-бутаноле был получен образец со степенью замещения менее 10 %. При ацилировании карбоксиметилальгиновой кислотой в тех же условиях выход составлял 21,3 % [2]. Поэтому реакцию вели в 1-пропаноле при 100 °С.

При исследовании влиянии времени на результаты реакции КМД с *о*-фенилендиамином, при которых выход бензимидазольного производного продукта будет максимальный (таблица 1), оказалось, что наибольшая степень замещения достигается за 8 часов (до 0,17 моль гетероцикла на моль монозвена полисахарида). Далее с увеличением времени она уменьшается, что можно объяснить частичной деструкцией полисахарида и отщеплением гетероцикла от него в связи с жесткими условиями реакции.

Используя разные методы при количественном определении введенных групп, оказалось, что содержание бензимидазольного фрагмента, рассчитанное по содержанию азота в некоторых случаях выше, чем по УФ-спектрофотометрии (таблица 1). Это, вероятно, можно объяснить тем, что в образцах есть очень небольшое количество промежуточного вещества – амида, которое сложно определить методом УФ-спектрофотометрии.

Таблица 1

Влияние времени на результаты реакции О-ФДА с КМД
($C_{км}$ = 0,70; 1-ПРОПАНОЛ; 100 °С)

Время реакции, ч	$C_з$, моль/моль*		$c_п$, % (УФ)
	С использованием реактива Несслера	УФ спектроскопия	
4	0,10	0,10	14,3
6	0,10	0,10	14,2
8	0,17	0,17	23,4
10	0,13	0,12	17,1
12	0,091	0,071	10,1

При исследовании времени на реакцию этилового эфира КМД с *о*-фенилендиамином, оказалось, что с увеличением времени реакции число бензимидазольных фрагментов в этиловом эфире карбокиметилдекстране повышается до 0,25 моль гетероцикла на моль монозвена полисахарида. При этом не происходит деструкции полисахарида. Следует также отметить, что за 12 часов выдержки степень превращения этилового эфира КМД достигает почти 100% (рисунок 1). В это же время выход бензимидазольного производного альгиновой кислоты составляет всего лишь 56 %. Данная реакция еще раз показывает, что структура полисахарида сильно влияет на его реакционную способность [3].

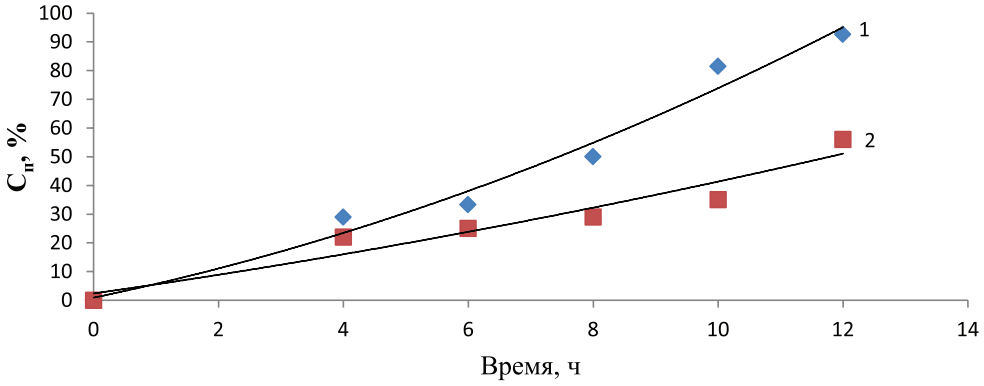


Рис. 1. Влияние времени реакции этиловых эфиров КМД (1) и КМАК (2) с *о*-фенилендиамином на степень превращения

Вывод

Таким образом, при ацилировании *о*-фенилендиамина карбоксиметилдекстраном и его этиловым эфиром при температурах выше 80°С идет образование бензимидазолилметил производного полисахарида. При использовании этилового эфира КМД степень превращения достигает практически 100%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Серебренникова Е.С., Давыдова В.Л., Гурина С.В., Иозеп А.А. Изучение антимикробной активности некоторых производных альгиновой кислоты. Проблемы медицинской микологии. 2013; 15 (№4): 60-62.

2. Беляева А.В., Кутькина Д.Н., Иозеп А.А. Синтез и анализ продуктов реакции карбоксиметилальгиновой кислоты и её производных с *о*-фенилендиамином. Сборник материалов VIII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего». 2018; 28-30.

3. Михайлова П.А., Кутькина Д.Н., Иозеп А.А. Сравнение реакционной способности декстрана и альгиновой кислоты. Сборник материалов VIII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего». 2018; 93-96.

SUMMARY

THE INFLUENCE OF TIME ON A REACTION OF CARBOXYMETHYLDEXTRAN AND ITS ETHYL ETHER WITH ORTHO-FENYLENEDIAMINE

Pashchenko M.A., Master of the 1 year of education,
Kosareva D.N., post-graduate of the 4 year of studying
Supervisor: Iozep A.A., Doctor of Pharmacy, Professor
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The modification of dextran by with usage of carboxymethyldextran and ethyl ether of carboxymethyldextran was implemented. The modification of dextran by ortho-phenylenediamine was implemented. The influence of time and the results of *N*-acylation were investigated.

Key words: *dextran, carboxymethyldextran, ortho-phenylenediamine, benzimidazol.*

REFERENCES

1. Serebrennikova E.S., Davydova V.L., Gurina S.V., Iozep A.A. Izuchenie antimikrobnoy aktivnosti nekotorykh proizvodnykh al'ginovoy kisloty. Problemy meditsinskoy mikologii. 2013; 15 (№4): 60-62. (in Russian).

2. Belyaeva A.V., Kutkina D.N., Iozep A.A. Sintez i analiz produktov reaktsii karboksimetilal'ginovoy kisloty i ee proizvodnykh – potentsial budushchego».2018; 28-30. (in Russian).

3. Mikhaylova P.A., Kutkina D.N., Iozep A.A. Sravnenie reaktsionnoy sposobnosti dekstrana i al'ginovoy kisloty. Sbornik materialov VIII Vserossiyskoy nauchnoy konferentsii studentov i aspirantov s mezhdunarodnym uchastiem «Molodaya farmatsiya – potentsial budushchego». 2018; 93-96. (in Russian).

СТРУКТУРА ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫХ КОМПЛЕКСОВ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И КАТИОННОГО ПРОИЗВОДНОГО ХИТОЗАНА

Раик С.В., магистрант 2 года
Руководитель: **Скорик Ю.А.**, канд. хим. наук, рук. лаб. ИВС РАН
Санкт-Петербургский государственный университет,
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб. 7/9, Российская Федерация

E-mail: raiksv@gmail.com

Получены полиэлектролитные комплексы гиалуроновой кислоты и катионного производного хитозана – N-[4-(N',N',N'-триметиламмоний)бензил]хитозан хлорида. Изучено влияние условий получения на коллоидные свойства частиц и сделаны выводы о внутренней динамике полиплексов.

Ключевые слова: *хитозан, гиалуроновая кислота, полиэлектролитные комплексы.*

В последние десятилетия значительный интерес научной общественности прикован к разработке эффективных и безопасных средств направленной доставки лекарственных веществ. Среди них такие лекарственные формы, как конъюгаты, полимеросомы, мицеллоподобные полимерные структуры и полиэлектролитные комплексы (ПЭК). К преимуществам последних относят простоту получения и возможность управлять физико-химическими свойствами частиц и профилем высвобождения лекарственных веществ, изменяя количество и природу ионогенных групп в структуре, строение полимерной цепи и соотношение полимеров [1]. Помимо этого, одной из важных характеристик ПЭК является фазовое строение, определяющее внутреннюю динамику частиц.

В настоящей работе нами был изучен процесс образования ПЭК катионного производного хитозана – N-[4-(N',N',N'-триметиламмоний)бензил]хитозан хлорида (ТМАБХ) и полианиона – гиалуроновой кислоты (ГК).

Экспериментальная часть

В работе использовали ТМАБХ со степенью замещения 65 %, полученный по опубликованной ранее методике [2] из крабового хитозана с молекулярной массой $3{,}7\times10^4$ и степенью ацетилирования 26%. Гиалуронат натрия с молекулярной массой $8{,}0\times10^5$ использовали без дополнительной очистки. Измерение гидродинамического радиуса и ζ-потенциала проводили на приборе Photocor Compact-Z.

Структуру ПЭК ТМАБХ–ГК изучали методом динамического рассеяния света. К 300 мкл раствора ТМАБХ (0.5 мг/мл) при перемешивании быстро добавляли 1500 мкл раствора ГК (0.5 мг/мл). При этом наблюдалось возникновение опалесценции. К полученной суспензии наночастиц добавляли порции более концентрированного раствора ТМАБХ (10 мг/мл), измеряя при этом гидродинамический радиус и ζ-потенциал. После этого повторяли эксперимент, применяя противоположный порядок смешения полиэлектролитов.

При титровании заряженных ПЭК раствором противоположно заряженного полиэлектролита происходит плавное изменение ζ-потенциала, сопровождающееся перезарядкой ПЭК (рис. 1). При этом, значения ζ-потенциала в целом и, в частности, точка нулевого ζ-потенциала не зависит от порядка смешения полиэлектролитов, а зависит исключительно от массового соотношения полимеров. Нулевой ζ-потенциал достигается при соотношении ТМАБХ:ГК 0.85:1, что объясняется высокой плотностью катионных групп в макромолекуле ТМАБХ.

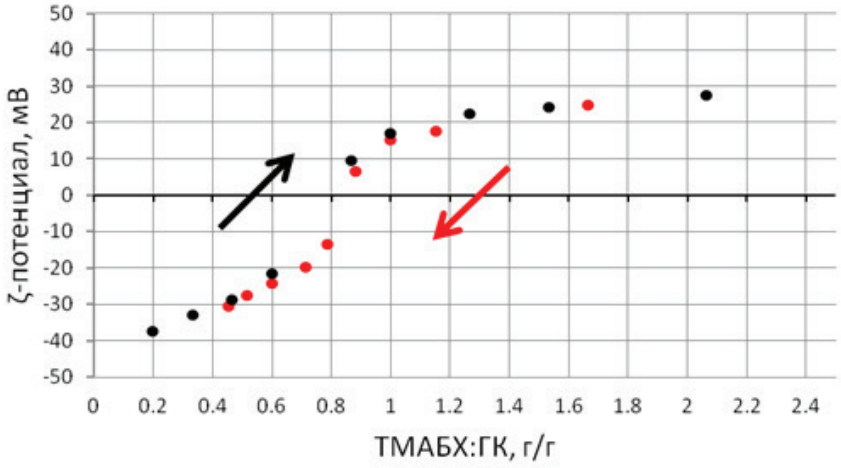


Рис. 1. Зависимость ζ-потенциала от соотношения полимеров при титровании отрицательно заряженных частиц раствором ТМАБХ (черные точки) и положительно заряженных частиц раствором ГК (красные точки)

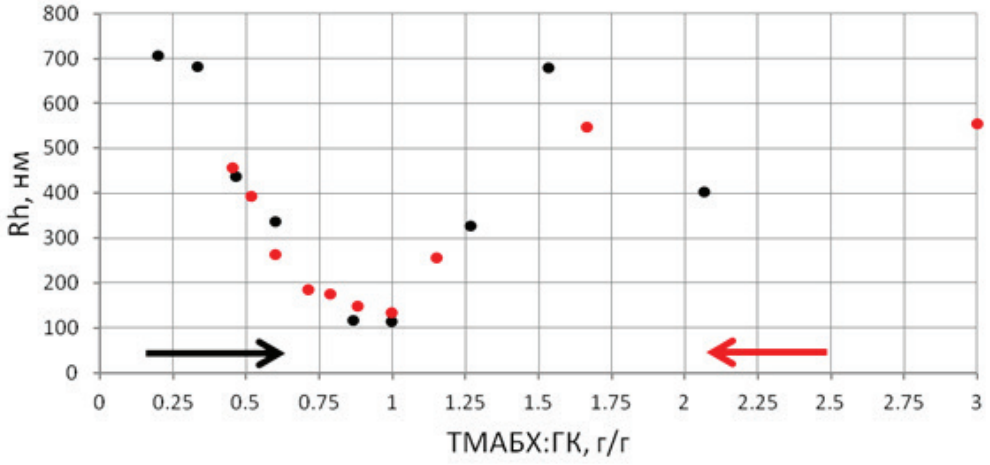


Рис. 2. Зависимость гидродинамического радиуса от соотношения полимеров при титровании отрицательно заряженных частиц раствором ТМАБХ (черные точки)
и положительно заряженных частиц раствором ГК (красные точки)

Измерения гидродинамического радиуса (рис. 2) также показали, что размер ПЭК зависит от соотношения полимеров в растворе и не зависит от порядка смешения. На основании этого можно предположить, что ПЭК ТМАБХ–ГК образуют псевдожидкую фазу [3], подверженную структурным трансформациям в результате добавления одного из полиэлектролитов. Примечательно также, что гидродинамический радиус ПЭК достигает своего минимума при массовом соотношении полимеров, соответствующем нулевому ζ-потенциалу, что идет вразрез с классическим представлением о том, что коллоидные структуры теряют агрегативную устойчивость при приближении ζ-потенциала к нулю и образуют более крупные ассоциаты. Объяснением наблюдаемому поведению системы может служить замедленная кинетика агрегации ПЭК, не успевающая себя проявить в шкале времени эксперимента. Увеличение же гидродинамического радиуса ПЭК при избытке одного из полиэлектролитов связано с образованием «короны» из участков полимерных цепей, не связанных в ПЭК.

Выводы

Изучено влияние порядка смешения полиэлектролитов – ТМАБХ и ГК на свойства получаемых ПЭК. Показано, что гидродинамический радиус и ζ-потенциал при прочих равных условиях не зависят от порядка смешения растворов, а зависят только от соотношения полимеров в растворе. Из этого может быть сделан вывод об образовании псевдожидкой фазы в структуре ПЭК и высокой подвижности полимерных цепей.

Работа выполнена при поддержке мегагранта правительства РФ № 14.W03.31.0025.

ЛИТЕРАТУРА

1. Luo Y., Wang Q. Recent development of chitosan-based polyelectrolyte complexes with natural polysaccharides for drug delivery //International journal of biological macromolecules. – 2014. – Т. 64. – С. 353-367.

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. – Т. 181. – С. 693-700.

3. Tirrell M. Polyelectrolyte Complexes: Fluid or Solid? // ACS Central Science. – 2018. –С. 532-533.

SUMMARY

STRUCTURE OF POLYELECTROLYTE COMPLEXES OF HYALURONIC ACID AND CATIONIC CHITOSAN DERIVATIVE

Raik S.V., 2nd year MS student
St. Petersburg State University;
7/9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russian Federation

Polyelectrolyte complexes of hyaluronic acid and cationic chitosan derivative – N-[4-(N, N, N-trimethylammonium) benzyl] chitosan chloride – were obtained. The effect of the preparation conditions on the colloidal properties of the particles has been studied and conclusions has been drawn about the internal dynamics of the polyelectrolyte complexes.

Key words: *chitosan, hyaluronic acid, polyelectrolyte complexes.*

REFERENCES

1. Luo Y., Wang Q. Recent development of chitosan-based polyelectrolyte complexes with natural polysaccharides for drug delivery // International journal of biological macromolecules. – 2014. – V. 64. – P. 353-367.

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.

3. Tirrell M. Polyelectrolyte Complexes: Fluid or Solid? // ACS Central Science. – 2018. – V. 4. – P. 532-533.

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КОМПЛЕКСОВ НОВЫХ АКТИВНЫХ АНАЛОГОВ ТУБУЛОКЛАСТИНА С ТУБУЛИНОВЫМ ДИМЕРОМ

Фаткулин А.Р., студ. 5 курса
Руководители: **Зефиров Н.А.**, к.х.н., м.н.с.; **Зефирова О.Н.**, д.х.н., проф.
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
119991, Москва, Ленинские Горы, д. 1, стр. 3, Российская Федерация

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

Проведен компьютерный докинг серии новых производных *N*-(7-адамант-2-илокси-7-оксогептаноил)-*N*-дезацетилколхицина (тубулокластина) с модифицированной адамантановой группировкой в модель колхицинового домена димерного белка α, β-тубулина. Предложено объяснение наблюдаемых для указанной серии соотношений *структура – цитотоксичность и эффект на сеть микротрубочек* клеток легочной карциномы A549. Объяснено небольшое уменьшение активности при замене адамантановой группировки бицикло[3.3.1]нонановой и при введении гидрофильных заместителей в адамантан. Сделан прогноз структур новых аналогов тубулокластина с улучшенной водорастворимостью.

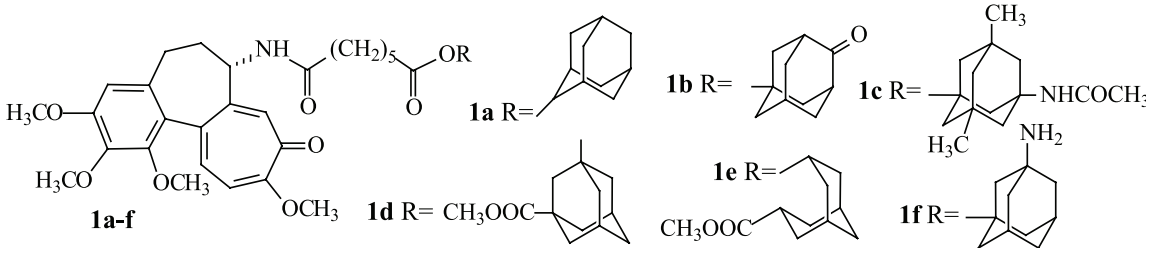
Ключевые слова: *компьютерное молекулярное моделирование, тубулин, замещенные адамантаны, соотношение структура – активность.*

Введение

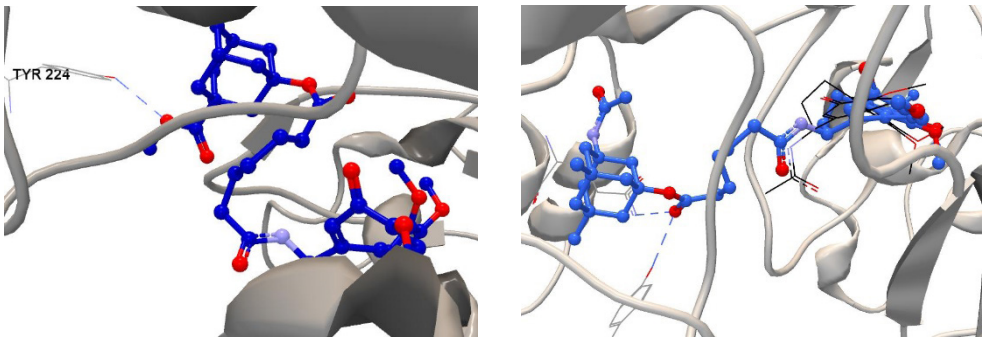
Противоопухолевая активность колхицина (алкалоида *Colchicum speciosum*) во многом обусловлена его способностью связываться с определенной областью α,β-тубулина. Сам колхицин не используется в клинической практике из-за высокой общей токсичности при эффективных дозах, в связи с чем активно изучаются его самые разнообразные производные и аналоги [1]. К ним относится, в частности, *N*-(7-адамант-2-илокси-7-оксогептаноил)-*N*-дезацетилколхицин (**1a**, тубулокластин), более активный по отношению к опухолевым клеткам, чем исходная молекула *in vitro* [2], и способный в низких дозах приводить к увеличению продолжительности жизни экспериментальных животных с лимфолейкозом P388 [3]. В опухолевых клетках соединение **1a** не только ингибирует полимеризацию тубулина до микротрубочек, но и вызывает его кластеризацию, коррелирующую с цитотоксичностью [2]. Целью данной работы стала интерпретация соотношений «структура – цитотоксичность» для новой серии высоко активных аналогов тубулокластина с модифицированной адамантановой группировкой [4] методом компьютерного моделирования.

Экспериментальная часть

Автоматический докинг тубулокластина (**1a**) и ранее синтезированных соединений **1b–f** [4] проводили в трехмерную модель колхицинового сайта связывания в α,β-тубулине (PDB ID: 4O2B). Ионизуемые фрагменты аминокислотных остатков протонированы или депротонированы (для pH 7.4) с помощью программы AutoDock 4.2. Двумерные структуры лигандов преобразовывали в трехмерные в программе USCF Chimera и оптимизировали методом силового поля (Amber ff 14SB; charge method: Gasteiger). Докинг проводили с помощью программы AutoDock 4.2 (grid box 20.25×20.25×21Å, grid center size x=20.550, y=69.278, z=45.414; exhaustiveness = 50); отбирали комплексы лиганд – белок с наилучшими значениями скоринг-функций. Результаты визуализированы с помощью программы CLC Drug Discovery Workbench (Limited mode, Version 1.5).



Согласно данным моделирования максимальное связывание должно наблюдаться для конъюгатов **1c**, **1d** и **1f** с заместителями в узловых положениях адамантанового ядра. Карбонильный атом кислорода метоксикарбонильной группы соединения **1d** и атом водорода группы NH ацетамидного фрагмента соединения **1c** дают водородные связи с остатками αTyr224 и αGln11 соответственно (см. рис 1, а и б). Адамантановое ядро конъюгата **1c** попадает в гидрофобную область, образованную радикалами остатков αAla12, αTyr224 и αPro473.



а) б)

Рис. 1. Расположение структур **1d** (а) и **1c** (б) в α,β-тубулиновом димере (β-субъединица представлена сверху, водородные связи показаны пунктирными линиями, большинство атомов водорода не показано для ясности)

Данные моделирования для соединений **1c** и **1d** полностью подтверждаются данными биотестирования: оба конъюгата обладают цитотоксичностью в низком наномолярном интервале концентраций (см. [4]). Значение энергии связывания для **1d** (–7.0 ккал/моль) совпадает с таковым для бицикло[3.3.1]нонанового производного **1e**, так что незначительное уменьшение цитотоксичности и кластеризующего действия последнего [4], по всей вероятности, связано с его большей конформационной гибкостью.

Цитотоксичность аналога тубулокластина с аминоадамантановой группировкой **1f** оказывается существенно меньшей [4], чем предсказывают результаты докинга (эн. св. –8.5 ккал/моль, см. рис. 2), что, по всей вероятности, объясняется низкой способностью проникновения в клетку из-за высокой степени его ионизации при pH 7.4 (при этом конъюгат **1b** с неионизуемым гидрофильным заместителем существенно более активен).

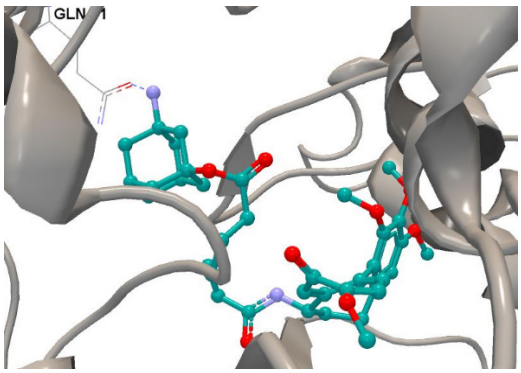


Рис. 2. Расположение структуры **1f** в α,β-тубулиновом димере (β-субъединица представлена сверху, водородная связь с αGln11 показана пунктирной линией, большинство атомов водорода не показано для ясности)

Данные моделирования свидетельствуют о том, что при связывании всех рассмотренных соединений с белком адамантановый фрагмент оказывается внутри объемной полости, что, во-первых, косвенно подтверждает высказанное нами ранее предположение о её расположении в области на границе между α- и β-субъединицами тубулинового димера [2], а во-вторых, позволяет предложить структуры новых высокоактивных производных тубулокластина с улучшенной водорастворимостью. В качестве таких соединений нами предложены аналоги тубулокластина с «укороченными» линкерными группировками, а также с углеводными фрагментами. Возможности их синтеза в настоящее время изучаются.

Выводы

На основании результатов изучения методом компьютерного моделирования комплексов лигандов новых аналогов тубулокластина с тубулиновым димером, предложено объяснение закономерностей структура – цитотоксичность – кластеризующий эффект, сделан прогноз новых высокоактивных производных тубулокластина с улучшенной водорастворимостью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lu Y., Chen J., Xiao M., Li W.D., Miller D., Lu Y. An overview of tubulin inhibitors that interact with the colchicine binding site. Pharm. Res. 2012; 29: 2943–2971.

2. Zefirova O.N., Lemcke H., Lantow M., Nurieva E.V., Wobith B., Onishchenko G.E., Hoenen A., Griffiths G., Zefirov N.S., Kuznetsov S.A. Unusual tubulin-clustering ability of definitely C7-modified colchicine analogues. ChemBioChem. 2013; 14: 1444–1449.

3. Zefirova O.N., Nurieva E.V., Shishov D.V., Baskin I.I., Fuchs F., Lemcke H., Schröder F., Weiss D.G., Zefirov N.S., Kuznetsov S.A. Synthesis and SAR requirements of adamantane – colchicine conjugates with both microtubule depolymerizing and tubulin clustering activities. Bioorg. Med. Chem. 2011; 19: 5529–5538.

4. Zefirova O.N., Nurieva E.V., Wobith B., Gogol V.V., Zefirov N.A., Ogonkov A.V., Zefirov N.S., Kuznetsov S.A. Novel antimitotic agents related to tubuloclustin: synthesis and biological evaluation. Mol. Divers. 2017; 21: 547–564.

5. Выполнено в рамках гос. задания АААА-А16-116032250004-2.

SUMMARY

COMPUTER MOLECULAR MODELING OF NOVEL ACTIVE ANALOGUES OF TUBULOCLUSTIN WITH TUBULIN DIMER

Fatkulin A. R., 5th year student
Supervisors: Zefirov N.A., researcher; Zefiorva O.N., professor
M.V. Lomonosov Moscow State University;
1/3, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation

Computer docking of a series of novel derivatives of *N*-(7-adamant-2-yloxy-7-oxoheptanoyl)-*N*-deacetylcolchicine (tubuloclustin) with modified adamantane moiety into the model of colchicine domain of tubulin was carried out. An explanation of the observed relationship *structure – cytotoxicity – effect on microtubule net* of the lung carcinoma cells A549 was proposed. Possibility of additional hydrogen bonding with protein was demonstrated for highly active compounds with substituted adamantane core. Slightly diminished activity of the analogues with adamantane group replaced by bicyclo[3.3.1]nonane fragment or with introduced hydrophilic substituents was also explained. The prediction of novel active and more water-soluble tubuloclustin derivatives was made.

Key words: computer molecular modeling, tubulin, substituted adamantanes, structure – activity relationship.

REFERENCES

1. Lu Y., Chen J., Xiao M., Li W.D., Miller D., Lu Y. An overview of tubulin inhibitors that interact with the colchicine binding site. Pharm. Res. 2012; 29: 2943–2971.

2. Zefirova O.N., Lemcke H., Lantow M., Nurieva E.V., Wobith B., Onishchenko G.E., Hoenen A., Griffiths G., Zefirov N.S., Kuznetsov S.A. Unusual tubulin-clustering ability of definitely C7-modified colchicine analogues. ChemBioChem. 2013; 14: 1444–1449.

3. Zefirova O.N., Nurieva E.V., Shishov D.V., Baskin I.I., Fuchs F., Lemcke H., Schröder F., Weiss D.G., Zefirov N.S., Kuznetsov S.A. Synthesis and SAR requirements of adamantane – colchicine conjugates with both microtubule depolymerizing and tubulin clustering activities. Bioorg. Med. Chem. 2011; 19: 5529–5538.

4. Zefirova O.N., Nurieva E.V., Wobith B., Gogol V.V., Zefirov N.A., Ogonkov A.V., Zefirov N.S., Kuznetsov S.A. Novel antimitotic agents related to tubuloclustin: synthesis and biological evaluation. Mol. Divers. 2017; 21: 547–564.

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ 1-(ХРОМОНИЛАЛЛИЛ)ПИПЕРАЗИНОВ

Филиппова П.В., магистрант 2 года обучения
Руководитель: **Лалаев Б.Ю.**, канд. хим. наук, **Яковлев И.П.**, докт. хим. наук
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: sleepyowl95@gmail.com

Оптимизирован метод синтеза хромонсодержащих аллилпиперазинов. Изучено влияние условий протекания реакции и природы заместителей на строение конечного продукта.

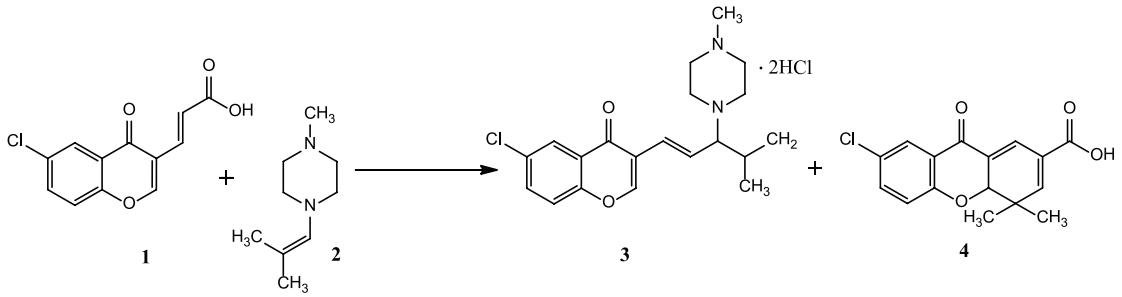
Ключевые слова: *хромон, енамин, аллиламин, реакция Морита-Бейлиса-Хильмана.*

Хромонсодержащие структуры представляют собой перспективную основу для получения новых биологически активных веществ [1]. Важными особенностями хромонового цикла являются его электронодефицитность и высокий синтетический потенциал, что позволяет использовать соединения данной группы в качестве предшественников при получении азолов, азинов, пирролов и полициклических О-содержащих гетероциклов, таких как ксантоны [2].

Результаты и их обсуждение

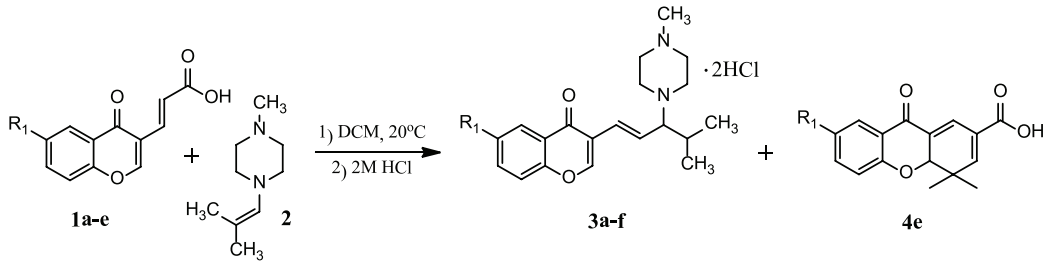
Ранее нами было показано, что взаимодействие хромонилакриловых кислот с енаминами приводит к образованию продуктов, имеющих линейное строение [3]. Продолжая эти исследования, мы решили изучить влияние условий на протекание модельной реакции 6-хлорзамещенной кислоты **1** с пиперазинсодержащим енамином **2** (схема 1). Процесс вели в среде апротонных растворителей, а также в метаноле. Оптимальным при этом оказалось ведение процесса при комнатной температуре в среде дихлорметана, выход целевого продукта в котором составил 62%. В то же время, нагревание реакционной массы приводило к резкому снижению выхода соединения **3**, а при использовании в качестве растворителя полярного метанола был получен 4,4а-дигидроксантон **4**.

Схема 1



Далее в подобранных оптимальных условиях (дихлорметан, 20°С) исследовалось влияние заместителей в ароматическом ядре хромона на протекание реакции (схема 2). Было показано, что при наличии акцепторных заместителей в 6 положении хромонового цикла в качестве продукта реакции в основном образуются хромонилаллилпиперазины **3a-f**. В то же время, при взаимодействии енамина **2** с метилзамещенной хромонилакриловой кислотой был получен дигидроксантон **4e**.

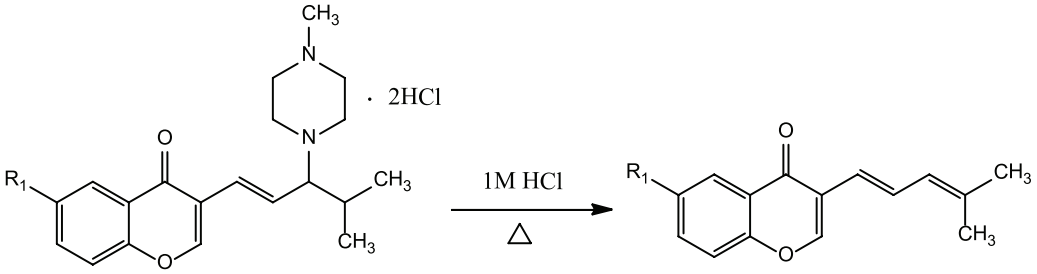
Схема 2



R_1= Cl (a), Br (b), F (c), H (d), AcO (f), Me (e)

Также нами было отмечено, что в отличии от производных морфолина аллилметилпиперазины термически нестабильны. Так, при их кипячении в 1М HCl протекало дезаминирование, приводящее к образованию продуктов **5a-d** (схема 3). Реакция протекает с высокими, близкими к количественным, выходами. Данную реакцию можно охарактеризовать как вариант расщепления аминов по Гоффману, движущей силой которого является удлинение системы сопряжения.

Схема 3



3a-d
R_1 = Cl (a), Br (b), F (c), H (d)

5a-d

Вывод

Таким образом, нами был оптимизирован метод синтеза хромонсодержащего аллилпиперазина. Изучено влияние условий проведения реакции и природы заместителей на строение конечного продукта. Показано, что полученные хромонилаллилпиперазины термически нестабильны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chernov N.M., Shutov R.V., Barygin O.I., Dron M.Y., Starova G.L., Kuz'mich N.N., Yakovlev I.P. Synthesis of Chromone-Containing Allylmorpholines through a Morita–Baylis–Hillman-Type Reaction. Eur. J. Org. Chem., 2018; 6304-6313. DOI: 10.1002/ejoc.201801159

2. Santos C. M. M., Silva A. M. S., Cavaleiro J. A. S. Efficient Syntheses of New Polyhydroxylated 2,3-Diaryl-9H-xanthen-9-ones. Eur. J. Org. Chem., 2009; 2642-2660. DOI: 10.1002/ejoc.200900026

3. Филиппова П.В., Лалаев Б.Ю., Чернов Н.М. Синтез хромонзамещенных аллиламинов – нового класса антихолинэстеразных средств. Сборник материалов VIII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», 2018; 144-146.

SUMMARY

SYNTHESIS AND CHEMICAL PROPERTIES OF BIOLOGICAL ACTIVE CHROMONE-CONTAINING ALLYLAMINES

Philippova P.V., 2nd year master
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

In the series of experiments we find out optimal conditions for the synthesis of cromone-containing allylamines. Some chemical properties of allylamines were studied.

Keywords: *chromone, enamine, allylamine, Morita-Baylis-Hillman reaction.*

REFERENCES

1. Chernov N.M., Shutov R.V., Barygin O.I., Dron M.Y., Starova G.L., Kuz'mich N.N., Yakovlev I.P. Synthesis of Chromone-Containing Allylmorpholines through a Morita–Baylis–Hillman-Type Reaction. Eur. J. Org. Chem., 2018; 6304-6313. DOI: 10.1002/ejoc.201801159

2. Santos C. M. M., Silva A. M. S., Cavaleiro J. A. S. Efficient Syntheses of New Polyhydroxylated 2,3-Diaryl-9H-xanthen-9-ones. Eur. J. Org. Chem., 2009; 2642-2660. DOI: 10.1002/ejoc.200900026

3. Philippova P.V., Lalaev B.Y., Chernov N.M. Synthesis of chromone-containing allylamines – new group of anticholinesterase agents. Conference information package of VIII Russian Scientific Conference for students "Young Pharmacy – Potential of Future", 2018; 144-146.

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 4,4А-ДИГИДРОКСАНТОНА НА ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ БАКТЕРИИ

Фролова В.В., асп. 3 года обучения, Мороз Т.В., студ. 5 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

Осуществлен синтез ряда замещенных 4,4а-дигидроксантонов и изучена антимикробная активность полученных соединений в отношении грамположительных бактерий: *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Mycobacterium sp.* и *Corynebacterium glutamicum*. Выявлено наиболее активное соединение – 5-бром-7-хлор-4,4а-дигидроксантон. Ранее нами было описано, что дигидроксантоны оказались малоактивны в отношении грамотрицательной культуры *Escherichia coli* и дрожжей *Candida albicans*.

***Ключевые слова**: дигидроксантоны, противомикробная активность, грамположительные бактерии.*

Введение

Распространение антимикробной резистентности является одной из самых острых проблем современности, несущей биологические и экономические угрозы для всех стран. Антимикробная резистентность снижает эффективность мероприятий по профилактике и лечению инфекционных болезней человека, животных и растений [1].

Разработка новых противомикробных препаратов по-прежнему является одной из задач в борьбе с инфекционными болезнями.

Одной из перспективных групп противомикробных веществ являются производные ксантона. Малоизученной группой среди ксантонов являются их частично гидрированные производные – дигидроксантоны [2]. Из литературных данных известно, что из культур Гавайского изолята *Phoma sp.* выделен фомалевон А (рис. 1) – производное 4,4а-дигидроксантона, обладающий противомикробной активностью против культур *Bacillus subtilis* and *Staphylococcus aureus* [3].

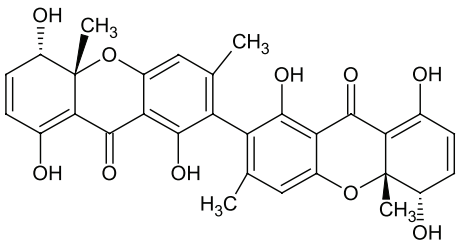


Рис. 1. Фомалевон А

Экспериментальная часть

Семнадцать производных 4,4а-дигидроксантона **(3 a-q)** были синтезированы из хромонил-3-акриловых кислот **(1)** путем взаимодействия с енамином (изобутиленпирролидином) **(2)** по реакции Дильса-Альдера (рис. 2) [4].

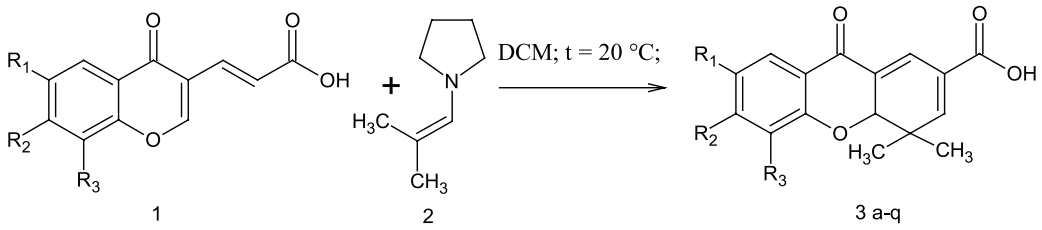


Рис. 2. Схема получения производных 4,4а-дигидроксантонов 3а-q, где
3a: R_1=NO_2, R_2=H, R_3=H; **3b**: R_1=Br, R_2=H, R_3=H; **3c**: R_1=Cl, R_2=H, R_3=H; **3d**: R_1=F, R_2=H, R_3=H; **3e**: R_1=H, R_2=H, R_3=H; **3f**: R_1=CH_3, R_2=H, R_3=H;
3g: R_1=H, R_2=CH_3, R_3=H; **3h**: R_1=CH_3, R_2=CH_3, R_3=H; **3i**: R_1=OCH_3, R_2=H, R_3=H; **3j**: R_1=F, R_2=F, R_3=H; **3k**: R_1=Br, R_2=H, R_3=Br; **3l**: R_1=Cl, R_2=H, R_3=Br; **3m**: R_1=CH_3, R_2=H, R_3=NO_2; **3n**: R_1=CH_3, R_2=H, R_3=Br; **3o**: R_1=CH_3, R_2=CH_3, R_3=Br; **3p**: R_1=Br, R_2=OCH_3, R_3=H; **3q**: R_1=Br, R_2=OCH_3, R_3=Br

Строение и индивидуальность соединений установлена с помощью физико-химических методов анализа (^{1}H, ^{13}C ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и тонкослойной хроматографии).

Антимикробную активность производных 4,4а-дигидроксантона исследовали методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде – мясопептонном бульоне – с последующим высевом на плотную питательную среду [5].

Определяли минимальные ингибирующие цидные (МЦК) и статические концентрации (МСК) соединений. В качестве тест-культур использовали грамположительные бактерии *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Bacillus cereus* ATCC 10702, *Mycobacterium sp.* K8, *Corynebacterium glutamicum* H-46. Результаты исследования представлены в таблице.

Таблица

Противомикробная активность производных 4,4а-дигидроксантона в отношении грамположительных бактерий

Производные 4,4а-дигидро-ксантона	Минимальная ингибирующая концентрация, мкг/мл							
	S. aureus		*B. cereus*		*M. sp.*		*C. glutamicum*	
	МСК	МЦК	МСК	МЦК	МСК	МЦК	МСК	МЦК
3a	8	32	-	62,5	-	16	32	62,5
3b	8	32	-	32	8	32	32	62,5
3c	16	32	-	32	16	32	32	62,5
3d	62,5	125	-	62,5	16	32	32	62,5
3e	32	62,5	-	32	-	62,5	-	125
3f	62,5	125	62,5	125	-	62,5	-	125
3g	62,5	250	62,5	125	16	32	-	62,5
3h	62,5	250	-	62,5	32	62,5	62,5	125
3i	16	32	-	62,5	-	62,5	-	62,5
3j	32	62,5	-	32	-	16	16	32
3k	4	8	-	8	-	2	4	8
3l	2	4	-	4	1	2	2	4
3m	16	32	-	32	8	16	32	62,5
3n	4	32	16	32	-	8	16	32
3o	4	16	-	4	4	8	8	16
3p	-	62,5	-	62,5	-	62,5	-	62,5
3q	4	32	-	16	-	8	8	16
Ванкомицин	-	2	-	2	-	2	-	2

Ранее нами было описано, что дигидроксантоны оказались малоактивны в отношении грамотрицательной культуры *Escherichia coli* и дрожжей *Candida albicans*.

При исследовании антимикробного действия 4,4а-дигидроксантонов в отношении *Staphylococcus aureus* установлено, что соединение 3l (5-бром-7-хлор-4,4а-дигидроксантон) оказывало выраженное статическое (МСК – 2 мкг/мл) и цидное (МЦК – 4 мкг/мл) антистафилококковое действие, схожее с активностью препарата сравнения.

В качестве препарата сравнения был выбран антибиотик ванкомицин, обладающий выраженной антистафилококковой активностью (МЦК – 2 мкг/мл).

Соединения 3k (5,7-дибром-4,4а-дигидроксантон) и 3o (5-бром-6,7-диметил-4,4а-дигидроксантон) оказывали заметное статическое и цидное действие на стафилококк (МСК – 4 мкг/мл, МЦК – 8-16 мкг/мл).

При исследовании антимикробной активности в отношении *Bacillus cereus* установлено, что соединения 3k (5,7-дибром-4,4а-дигидроксантон), 3l (5-бром-7-хлор-4,4а-дигидроксантон) и 3o (5-бром-6,7-диметил-4,4а-дигидроксантон) оказывали выраженное цидное действие (МЦК – 8 мкг/мл, 4 мкг/мл и 4 мкг/мл соответственно). Соединение 3q (5,7-дибром-6- метокси-4,4а-дигидроксантон) проявляло умеренное подавляющее действие на *Bacillus cereus* в концентрации 16 мкг/мл. Остальные дигидроксантоны были менее активны (МЦК – 32-125 мкг/мл).

Выявлено, что производные 4,4а-дигидроксантона 3k (5,7-дибром-4,4а-дигидроксантон) и 3l (5-бром-7-хлор-4,4а-дигидроксантон) оказывали выраженное статическое (МСК – 1-4 мкг/мл) и цидное (МЦК – 2-8 мкг/мл) действие на низшие актинобактерии – *Mycobacterium sp.* и *Corynebacterium glutamicum*. Остальные соединения были менее активны (МЦК – 16-125 мкг/мл).

Выводы

Таким образом, были синтезированы производные 4,4а-дигидроксантона с разными заместителями в 5, 6 и 7 положениях.

Изучена их антимикробная активность в отношении культур бактерий *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Mycobacterium sp.* и *Corynebacterium glutamicum.*

Выявлено наиболее активное соединение – 3l (5-бром-7-хлор-4,4а-дигидроксантон) – в отношении исследуемых грамположительных бактерий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения. Доступно на: http://www.who.int/ru [Дата обращения – 1.02.2019]

2. Kye-Simeon Masters, Bräse S. Xanthones from Fungi, Lichens, and Bacteria: The Natural Products and Their Synthesis. Chemical Reviews. 2012. 112 (7): 3717-3776. DOI: 10.1021/cr100446h.

3. Shim S.H., Baltrusaitis J., Gloer J.B. et al. Phomalevones A−C: Dimeric and Pseudodimeric Polyketides from a Fungicolous Hawaiian Isolate of Phoma sp. (Cucurbitariaceae). Joutnal of Natural Products. 2011. 74 (3): 395-401. DOI: 10.1021/np100791b.

4. Chernov N.M., Shutov R.V., Sharoyko V.V. et al. Synthetic Route to 4,4a- and 3,4-Dihydroxanthones through [4+2] Cycloaddition and Base-Assisted Sigmatropic Rearrangement. European Journal of Organic Chemistry. 2017. 19: 2836-2841. doi.org/10.1002/ejoc.201700310.

5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К; 2012: 944.

SUMMARY

INFLUENCE OF DERIVATIVES OF 4,4A-DIHYDROXANTHONE ON GRAM-POSITIVE BACTERIA

Frolova V.V., post-graduate of the 3d year of studying, Moroz T.V., 5th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The synthesis of some substituted derivatives of 4,4a-dihydroxanthone was carried out and antimicrobial activity of the prepared compounds against gram-positive bacteria: *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*,

Mycobacterium sp. and *Corynebacterium glutamicum* was studied. The most active compound is 5-bromo-7-chloro-4,4a-dihydroxanthone. Earlier, we described that dihydroxanthones was inactive against gram-negative culture of *Escherichia coli* and the yeast *Candida albicans*.

Key words: *dihydroxanthones, antimicrobial activity, gram-positive bacteria.*

REFERENCES

1. Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya. Available at: http://www.who.int/ru [Accessed – 1 February, 2019] (in Russian).

2. Kye-Simeon Masters, Bräse S. Xanthones from Fungi, Lichens, and Bacteria: The Natural Products and Their Synthesis. Chemical Reviews. 2012. 112 (7): 3717-3776. DOI: 10.1021/cr100446h.

3. Shim S.H., Baltrusaitis J., Gloer J.B. et al. Phomalevones A–C: Dimeric and Pseudodimeric Polyketides from a Fungicolous Hawaiian Isolate of Phoma sp. (Cucurbitariaceae). Joutnal of Natural Products. 2011. 74 (3): 395-401. DOI: 10.1021/np100791b.

4. Chernov N.M., Shutov R.V., Sharoyko V.V. et al. Synthetic Route to 4,4a- and 3,4-Dihydroxanthones through [4+2] Cycloaddition and Base-Assisted Sigmatropic Rearrangement. European Journal of Organic Chemistry. 2017. 19: 2836-2841. doi.org/10.1002/ejoc.201700310.

5. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanii lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya. M.: Grif and K; 2012: 944. (in Russian).

ПОЛУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ *N*-АРИЛИДЕНГИДРАЗИДОВ КАРБОКСИЭТИЛДЕКСТРАНА

Щукина А.В., магистрант 2 года обучения, Косарева Д.Н., аспирант 4 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: anastasiya.schukina@pharminnotech.com

Исследована реакция гидразида карбоксиэтилдекстрана с 5-нитрофурфуролом и *β*-(5-нитро-2-фурил) акролеином.

Ключевые слова: *декстран, гидразид карбоксиэтилдекстрана, ацилгидразоны.*

Введение

Модификация полисахаридов биологически активными веществами, в том числе химическая фиксация лекарственных субстанций на полисахаридной матрице, является одним из актуальных направлений в химии полимерных соединений, так как позволяет совершенствовать известные препараты и создавать новые лекарственные средства пролонгированного действия с низкой токсичностью и необходимым балансом липофильно-гидрофильных свойств [1].

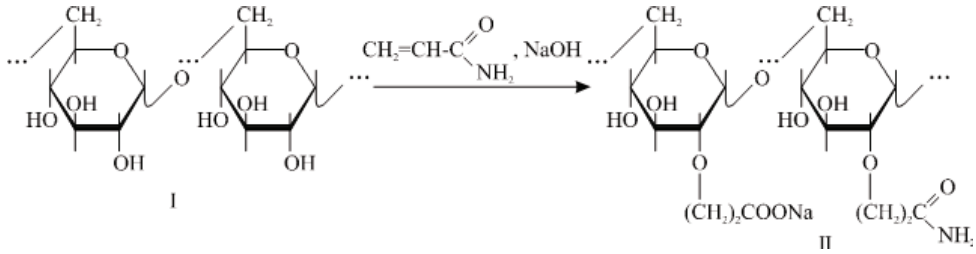
По химическому строению некоторые лекарственные субстанции представляют собой альдегиды, кетоны или их производные (гидразоны, семикарбазоны, тиосемикарбазоны и др.). В ряде случаев это эффективные, но токсичные лекарственные препараты, что ограничивает их применение.

Создание полимерных аналогов противомикробных веществ является одним из путей преодоления возникающей резистентности микроорганизмов к действию существующих лекарственных препаратов [2].

В связи с этим интерес представляют продукты взаимодействия декстрана с биологически активными альдегидами. Поэтому целью нашей работы было получение ацилгидразонов и исследование их биологической активности.

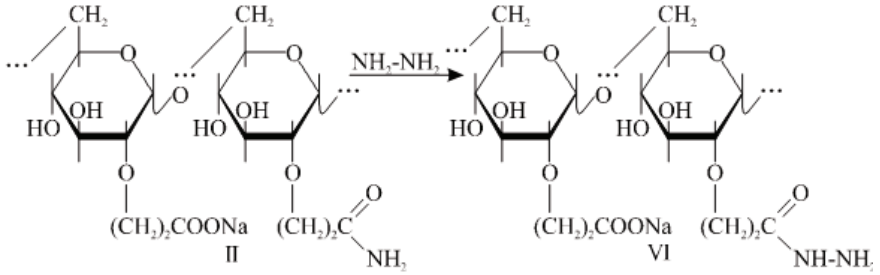
Экспериментальная часть

Химическую модификацию декстрана осуществляли по следующей карбоксиэтильной схеме:



Декстран (I) алкилировали избытком акриламида в 10% водном растворе NaOH, при 40° С 4 часа. Условия реакции меняли с целью получения образцов амидов карбоксиэтилдекстрана (КЭД) (II) с различным соотношением амидных и карбоксильных групп. Реакционную массу подкисляли уксусной кислотой и продукт реакции осаждали этанолом после концентрирования раствора в вакууме [3].

Гидразиды карбоксиэтилдекстрана (VI) синтезировали из амидов (II), которые образуются на первой стадии «карбоксиэтильной» схемы модификации полисахаридов:



Гидразин гидрат ацилировали амидами КЭД при комнатной температуре 20° С в течение от 2 до 4 суток. Продукт осаждали этанолом, переосаждали из водной щелочи для удаления ионносвязанного гидразина [3].

Гидразиды КЭД (VI) представляют собой белые аморфные порошки, хорошо растворимые в воде, нерастворимые в спирте, эфире и других органических растворителях.

В качестве биологически активных соединений нами были выбраны 5-нитрофурфурол и *β*-(5-нитро-2-фурил)акролеин, обладающие противомикробным действием.

Реакцию проводили в среде этанола и уксусной кислоты при температуре 40° С, при перемешивании в течение 1 часа.

Полученные ацилгидразоны осаждали этанолом и переосаждали из воды. Образцы характеризовали степенью замещения $C_з$ – число моль гидразонов, приходящихся на моносахаридный фрагмент полимера, $C_{акэ}$ – число моль аминокарбонилэтильных групп приходящихся на моносахаридный фрагмент полимера, $C_{кэ}$ – число моль карбоксиэтильных групп приходящихся на моносахаридный фрагмент полимера, $C_г$ – число моль гидразинокарбонилэтильных групп приходящихся на моносахаридный фрагмент полимера. А реакцию оценивали по степени превращения гидразинокарбонилэтильных групп $C_п$ – процент гидразидных групп, прореагировавших с карбонильными соединениями.

Качественный и количественный анализ продукта проводили методом УФ-спектрофотометрии.

Образцы гидролизовали в 0,2 н. уксусной кислоте в присутствии формальдегида при комнатной температуре.

После завершения гидролиза в УФ спектре обнаружена полоса поглощения только исходного альдегида. Это позволяет считать, что гидролиз ацилгидразона прошел нацело и найденное количество альдегида в растворе соответствует связанному альдегиду в синтезированных образцах ацилгидразонов.

В данных условиях реакция проходит на 100 % [Таблица], что говорит о высокой реакционной активности 5-нитрофурфурола и *β*-(5-нитро-2-фурил)акролеина.

Таблица

Результаты реакции ацилгидразонов с гидразидами карбоксиэтилдекстрана (избыток 5 моль арилиденгидразона на моль гидразидных групп в полисахариде)

Время, ч	Характеристика исходного гидразида КЭД, моль/моль			$C_з$, моль/моль	$C_п$, %
	$C_{акэ}$, моль/моль	$C_{кэ}$, моль/моль	$C_г$, моль/моль		
Результаты реакции с 5-нитрофурфуролом					
1	1,61	0,38	0,53	0,53	100
	1,6	0,47	0,37	0,37	100
Результаты реакции с *β*-(5-нитро-2-фурил)акролеином					
1	1,24	0,14	0,29	0,29	100
	1,63	0,28	0,56	0,56	100

При взаимодействии гидразидов карбоксиэтилальгиновой (КАЭК) кислоты с соответствующими альдегидами (5-нитрофурфуролом и 3-(5-нитро-1-фурил)-2-пропеналем) так же образуются продукты с высокой степенью превращения гидразидных групп до 97,1% и 95,6% [4], несмотря на то, что гидразиды КАЭК обладают меньшей реакционной способностью из-за наличия в полисахариде уроновых кислот.

Вывод

В результате выполнения работы были получены полимерные ацилгидразоны из гидразидов карбоксиэтилдекстрана со степенью превращения 100%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алюшин М.Т., Грицаенко И.С., Каменская М.В. Современное состояние научных исследований по применению полимеров в фармации – М.: Науч. тр. ВНИИ Фармации, 1990. № 28. С. 5-11.

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

3. Иозеп А. А., Бессонова Н. К., Пассет Б. В. Синтез гидразидов, азидов и замещенных амидов карбоксиэтилполисахаридов // ЖПХ. – 1998. – т.71 №6. – С.998-1003.

4. Тарадейко Т.И., Галашева С.Н., Кутькина Д.Н., Щенникова О.Б., Иозеп А.А. Синтез N-арилиденгидразидов карбоксиэтилальгиновой кислоты // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018. №3 (20). С. 110-114.

SUMMARY

OBTAINING BIOLOGICALLY ACTIVE N-ARYLIDENEHUDRASIDUMS OF CARBOXYETHYLDEXTRAN

Schukina A.V, Master student of the 2 year of education
Kutkina D.N., post-graduate student of the 4rd year
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University,
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Reaction of hydrazidum of a carboxyethyldextran with 5-nitrofurfural and β-(5-nitro-2-furyl)acrolein was investigated.

Key words: *dextran, hydrazide of carboxyethyldextran, acylhydrozone.*

REFERENCES

1. Alyushin M.T., Gritsaenko I.S., Kamenskaya M.V. Modern state of scientific research on the use of polymers in pharmacy – M.: Nauch. tr. All-Union Scientific Research Institute of Pharmacy, 1990. No. 28. p. 5-11.

2. Platje N. A., Vasilyev A. E. Physiologically active polymers. – M .: Chemistry, 1986. – 296 p.

3. Iozep A. A., Bessonova N. K., Passet B.V. Synthesis of hydrazides, azides and substituted amides of carboxyethyl polysaccharides // J. of AS. – 1998. – t.71 No. 6. – S. 998-1003.

4. Taradeiko T.I., Galasheva S.N., Kutkina D.N., Schennikova O.B., Iozep A.A. Synthesis of N-arylidenehydrazides of carboxyethylalginic acid // Development and registration of drugs. 2018. No. 3 (20). Pp. 110-114.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ КИСЛОТНОГО КАТАЛИЗА В РЕАКЦИИ АЦИЛИРОВАНИЯ 4-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ КАРБОКСИМЕТИЛДЕКСТРАНОМ

Яковлева А.О., магистрант 2 года обучения, Косарева Д.Н., 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: daria.kutkina@pharminnotech.com

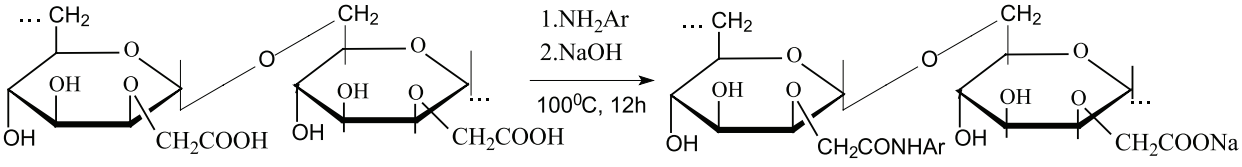
Изучено влияние температуры и времени реакции на результаты ацилирования 4-аминобензойной кислоты карбоксиметилдекстраном, а также возможность каталитического ускорения прохождения реакции.

Ключевые слова: *карбоксиметилдекстран, ацилирование, 4-аминобензойная кислота.*

Введение

При конструировании физиологически активных полимеров в полисахарид вводят несколько низкомолекулярных фрагментов, которые отвечают за их биологическую активность, растворимость, доставку к органу-мишени и другие свойства [1]. Процесс сложен и многостадиен, при этом структура ацилирующего агента сильно усложняется. Так, карбоксиметилдекстран, его сложные эфиры и азиды с успехом используются для модификации полисахарида биологически активными веществами, однако для реакции с несколькими разными нуклеофилами они не всегда пригодны. Для этих целей нами предлагается использовать низкозамещенные N-ариламиды карбоксиметилдекстрана, ацилирующая активность которых не изучена. Поэтому целью данного исследования было изучить реакцию ацилирования 4-аминобензойной кислоты карбоксиметилдекстраном для получения образцов с необходимыми характеристиками для их дальнейшего использования в реакциях модификации полимеров несколькими фрагментами биологически активных веществ.

Экспериментальная часть



Химическую модификацию полисахарида осуществляли по следующей схеме:

Ацилирование 4-аминобензойной кислоты (4-АБК) проводили в среде 1-пропанола и 1-бутанола, содержащих 5% воды. 5-кратный избыток амина растворяли в спирте при нагревании, добавляли к раствору ранее синтезированный нами карбоксиметилдекстран (КМД) [2], и выдерживали при температуре 100 и 120 ˚С от 8 до 12 часов. По окончании выдержки полисахарид осаждали водным раствором щелочи и центрифугировали. Для очистки продукта от ионносвязанного амина его переосаждали из водной щелочи спиртом [3].

Полученный продукт характеризовали количеством амидных групп в полимере ($C_{ам}$ – число амидных групп, приходящихся на моносахаридный фрагмент полимера), а реакцию – по степени превращения карбоксильных групп в амидные ($C_{п}$ – процент карбоксильных групп, вступивших в реакцию).

Качественный и количественный анализ проводили с помощью УФ спектроскопии. Калибровочный график строили по модельным соединениям – N-ацетиламинам [4].

Таблица 1

Влияние растворителя на результаты реакции 4-аминобензойной кислоты с КМД ($C_{км}^{*}$ = 1,0)

Растворитель	Температура, °С	Время реакции, ч	$C_{ам}$, моль/моль	$C_{п}$,%
1-бутанол	120	8	0,07	7
1-пропанол	100	8	0,14	14
		12	0,21	21
			0,19	19

* – $C_{км}$ – степень карбоксиметилирования, число моль карбоксиметильных групп, приходящееся на моль моносахаридного фрагмента.

Введение в полисахарид амидных групп в среде 1-бутанола оказалось не целесообразным. Низкий выход обусловлен жесткими условиями проведения реакции и частичной деструкцией полисахарида (таблица 1). При замене растворителя и снижении температуры выход увеличился в 2 раза, а увеличение времени реакции в среде 1-пропанола повышает степень превращения карбоксильных групп в амидные до 21%.

Также была изучена возможность каталитического увеличения скорости реакции. Для создания условий, близких к условиям ацилирования карбоксиметилальгиновой кислотой [4], к реакционной массе добавляли каталитические количества уксусной кислоты и катионита КУ-2-8.

Таблица 2

Влияние катализатора на результаты реакции 4-аминобензойной кислоты с КМД ($C_{км}$ = 1,0; 12 ч; 1-пропанол)

Катализатор	$C_{ам}$, моль/моль	$C_{п}$, %
Без катализатора	0,19	19
Катионит КУ-2-8	0,24	24
Уксусная кислота	0,41	41

Экспериментально доказано, что наличие в реакционной массе слабой кислоты увеличивает степень превращения карбоксиметильных групп в амидные более чем в 2 раза (таблица 2). Однако для необходимых нам последующих модификаций полисахарида такое большое количество амидных групп будет являться стерическим препятствием, поэтому реакции получения амидов КМД проводились без применения катализатора.

Вывод

Выход продукта реакции карбоксиметилполисахарида с 4-аминобензойной кислотой в наибольшей степени зависит от времени и температуры реакции. Так, при изменении условий образуются N-(4-карбоксифенил)амиды КМД со $C_{ам}$ от 0,14 до 0,41.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иозеп А. А. Разработка путей модификации природных полисахаридов с целью создания новых биологически активных веществ: диссертация … доктора фармацевтических наук: 15.00.02. СПб, СПХФА; 1999: 410 с.

2. Иозеп А.А., Сибикина О.В., Кузнецова Т.Е., Пассет Б.В. Реакции карбоксиметилдекстрана и его сложных эфиров с ароматическими аминами. Ж. прикл. Химии. 1995; 68 (2): 307–311.

3. Иозеп А.А., Ильина Т.Ю., Пассет Б.В. Синтез замещенных амидов карбоксиметилдекстрана. Ж. прикл. Химии. 1994; 67 (3): 470 – 474.

4. Яковлева А.О., Кутькина Д.Н., Иозеп А.А. Исследование реакции ацилирования п-аминобензойной кислоты карбоксиметилальгиновой кислотой. Сборник материалов VIII Всероссийской научной конфе-

ренции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 23-24 апреля 2018 г. СПб.: СПХФА; 2018: С. 163-166.

SUMMARY

INVESTIGATION OF THE ACTION OF THE ACID CATALYSIS IN THE REACTION OF ACYLATION OF 4-AMINOBENZOIC ACID CARBOXYMETHELDEXTRAN

Yakovleva A.O., graduate of the 2 year of studying
Kosareva D.N., post-graduate of the 4 year of studying
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

It was studied the influence of the temperature and reaction time on the results of acylation of 4-aminobenzoic acid with carboxymethyldextran, as well as the possibility of catalytic acceleration of the passage of the reaction.

Key words: *carboxymethylalginic acid, acylation, p-aminobenzoic acid.*

REFERENCES

1. Iozep A.A. Razrabotka putej modifikacii prirodnyh polisaharidov s cel'ju sozdanija novyh biologicheski aktivnyh veshhestv: dissertacija … doktora farmacevticheskih nauk: 15.00.02. SPb, SPHFA; 1999: 410. (in Russian).

2. Iozep A.A., Sibikina O.V., Kuznecova T.E., Passet B.V. Reakcii karboksimetildekstrana i ego slozhnyh jefirov s aromaticheskimi aminami. Zh. prikl. Himii. 1995; 68 (2): 307–311. (in Russian).

3. Iozep A.A., Il'ina T.Ju., Passet B.V. Sintez zameshhennyh amidov karboksimetildekstrana. Zh. prikl. Himii. 1994; 67 (3): 470 – 474. (in Russian).

4. Jakovleva A.O., Kut'kina D.N., Iozep A.A. Issledovanie reakcii acilirovanija p-aminobenzojnoj kisloty karboksimetilal'ginovoj kislotoj. Sbornik materialov VIII Vserossijskoj nauchnoj konferencii studentov i aspirantov s mezhdunarodnym uchastiem «Molodaja farmacija – potencial budushhego», Sankt-Peterburg, 23-24 aprelja 2018 g. SPb.: SPHFA; 2018:163-166. (in Russian).

СЕКЦИЯ 2. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА И СТАНДАРТИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТОЧКИ НУЛЕВОГО ЗАРЯДА ЛИПОСОМ, СИНТЕЗИРОВАННЫХ НА ОСНОВЕ ФОСФАТИДИЛХОЛИНА

Акимова Н.О., Овчаренко Н.К., студ. 2 курса
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*:* nikondrus@yandex.ru

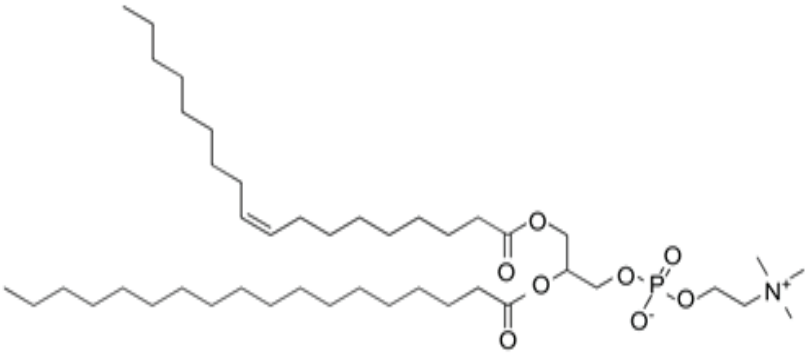
Методом непрерывного потенциометрического титрования определена точка нулевого заряда липосом на основе фосфатидилхолин.

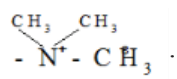
Ключевые слова: *липосомы, фосфатидилхолин, точка нулевого заряда, потенциометрическое титрование.*

Липосомы – это везикулы сферической формы, имеющие в своем составе один или более билипидных слоёв. Липосомы находят широкое применение в качестве моделей при изучении воздействия на мембраны клеток витаминов, антибиотиков, гормонов и других препаратов, так как они имеют сходное строение с мембранами клеток. Они так же используются в качестве контейнеров для ядовитых лекарственных средств, а также для малоустойчивых веществ, которые могут разрушиться по пути к больному органу или ткани. Также липосомы нашли широкое применение в дерматологии медицинской косметологии. На основе исследований было установлено, что липосомы активно реагируют с эпидермоцитами, они легко проникают в кожу (даже способны достигать подкожной клетчатки) и усваиваются при взаимодействии с липидами мембран клеток и белками клеток кожи. На данный момент производится большое количество кремов и гелей на основе липосомальных везикул.

Липосомы представлены в виде билипидного слоя, главным компонентом которого являются фосфолипиды. В клетках организмов главным компонентом практически всех мембран являются фосфолипиды, которые обладают амфифильными свойствами, т.е. имеют лиофильные и лиофобные свойства, обладая полярными головками и неполярными хвостиками. Неполярные хвостики максимально стремятся уменьшить контакт с водой и в результате замыкаются на себя, образуя полые везикулы – липосомы.

Основным структурным компонентом липосом являются фосфолипиды. Фосфолипиды – это сложные эфиры многоатомного спирта глицерина и высших карбоновых кислот, содержащих остаток фосфорной кислоты. Довольно просто формируются липосомы из фосфатидилхолина, их взвеси сохраняют свою стабильность в течение долгого промежутка времени.



В молекуле фосфатидилхолина есть кислотные  и основные группы  .

С ростом pH диссоциация кислотных групп увеличивается, а протонизация аминогрупп уменьшается. В щелочной области преобладает диссоциация кислотных групп – белок заряжен отрицательно. В кислой

области преобладает протонизация аминогрупп – белок заряжен положительно. Значение pH при котором количество диссоциированных кислотных групп равняется количеству протонированных аминогрупп называется точкой нулдевого заряда – pHтнз. Положение точки нулевого заряда зависит от соотношения кислотных и основных групп в молекуле фосфолипида. pHтнз является важной характеристикой липосом, так как в области pH > pHтнз липосома заряжена отрицательно, а при pH < меньше pHтнз – положительно. Знак заряда липосомы определяет, с какими лекарственными веществами лучше будут взаимодействовать липосоимы. В связи с выше сказанным цель настоящей работы состояла в определении pHтнз липосом, синтезиролванных на основе фосфатидилхолина.

Экспериментальная часть

В качестве исходного фосфолипида для получения липосом в работе использовался фосфатидилхолин. Липосомы синтезировались методом ультразвукового диспергирования водной суспензии фосфатидилхолина. Далее готовились два раствора: фоновый – без липосом и с липосомами. Для приготовления фонового раствора к 10 мл дистиллированной воды добавляли 40 мл раствора соляной кислоты с концентрацией 0,001 моль/л. Для приготовления раствора с липосомами к 10 мл исходного раствора липосом добавляли 40 мл раствора соляной кислоты с концентрацией 0,001 моль/л. Затем вначале титровали фоновый раствор КОН с концентрацией 0,011 моль/л, а потом раствор с липосомами. Титрование проводили в системе, освобожденной от CO_2 воздуха. По результатам титрования строили кривые титрования, приведенные на рис. 1. Точка пересечения фоновой кривой – раствора без липосом и раствора с липосомами соответствует pHтнз. В области pH > pHтнз кривая для раствора липосом идет ниже за счет сорбции OH^- на липосомах. В результате липосомы заряжаются отрицательно, а при pH < pHтнз – положительно, за счет сорбции ионов H^+ (протонизация основных групп).

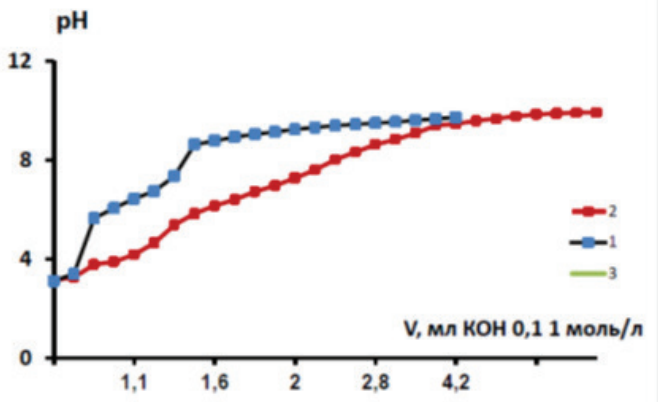


Рис. 1. Кривые потенциометрического титрования: 1 – фоновый раствор без липосом; 2 – раствор с липосомами; 3 – точка пересечения кривых. Значение pH в этой точке соответствует pHтнз ≈ 3,2 ÷3,4

Из литературных данных известно, что pHтнз для простых белков обычно находиться в области pH 3-8. Точка нулевого заряда у фосфолипидов находится при более низких значениях pH, чем например, для желатина, казеина, так как фосфо – группы являются производными более сильной кислоты, чем карбоксильные.

Выводы

В работе определена точка нулевого заряда липосом синтезированных на основе фосфатидилхолин – pHтнз ≈ 3,2 ÷3,4. Показано, что липосомы в области pH > pHтнз заряжены отрицательно, а при pH < pHтнз – положительно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Швец В.И., Краснопольский Ю.М. Липосомы в фармации. Продукты нанобиотехнологии. Провизор. 2008; 3: 18-24.

2. Алексеев К.В., Аляутдин Р.Н., Блынская Е.В., Квинь Б.Т. Наноразмерные системы доставки лекарственных веществ. Вестник новых медицинских технологий.2009; 16 (2): 17–20.

3. Физическая и коллоидная химия. Практикум. / Под ред. *Беляева А.П.* – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2012, 350 с.

SUMMARY

DETERMINATION OF THE POINT OF THE ZERO CHARGE LIPOSOM, SYNTHESIZED ON THE BASIS OF PHOSPHATIDYLCHOLINE

Akimova N.O., Ovcharenko N.K., stud. 2 courses
Head: Dmitrieva IB, Dr. Chem. Sci., associate professor
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University,
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The method of continuous potentiometric titration determined the point of zero charge of liposomes based on phosphatidylcholine.

Key words: *liposomes, phosphatidylcholine, zero charge point, potentiometric titration.*

REFERENCES

1. Shvets V.I., Krasnopolsky Yu.M. Liposomes in pharmacy. Products nanobiotechnology. Pharmacist. 2008; 3: 18-24.

2. Alekseev K.V., Alyautdin R.N., Blynskaya E.V., Kvin B.T. Nanoscale drug delivery systems. Bulletin of new medical technologies.2009; 16 (2): 17–20.

3. Physical and colloid chemistry. Workshop. Ed. Belyaeva A.P. \ Moscow:GEOTAR-MEDIA, 2012, 350 s.

СРАВНЕНИЕ СОСТАВА ПОЛИГИДРОКСИНАФТОХИНОНОВЫХ ПИГМЕНТОВ В ПАНЦИРЯХ И ЦЕЛОМИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ ЗЕЛЕНЫХ МОРСКИХ ЕЖЕЙ *STRONGULOCENTROTUS DROEBACHIENSIS*

Ананикова Н.А., маг. 2 года обучения
Руководитель: **Шиков А.Н.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** nataliya.ananikova@pharminnotech.com

Осуществлен сравнительный анализ пигментных комплексов Этилиден-6,6-бис-(2,3,7-тригидроксинафтазарина) и Спинохрома А из целомической жидкости и панцирей промысловых морских ежей *Strongulocentrotus droebachiensis.*

Ключевые слова: *полигидроксинафтохиноны, морской ёж, S. droebachiensis, целомическая жидкость, ВЭЖХ.*

Введение

Гонады морских ежей являются популярным пищевым продуктом, в связи с чем ежегодно увеличивается вылов этих морских организмов. В процессе их переработки образуется более 80% отходов (панцири, целомическая жидкость и внутренние органы) [1]. Из панцирей морских ежей выделяют полигидроксинафтохиноны (ПГНХ), которые обладают подтвержденными фармакологическими эффектами (антиоксидантным, антибактериальным, противоаллергическим, кардиопротективным, антидиабетическим и другими) [2]. «Гистохром» является перспективным лекарственным средством, содержащем пигмент Эхинохром А, которое применяется при дистрофических заболеваниях сетчатки и роговицы [3]. ПГНХ подвержены окислительно – восстановительным превращениям, в связи с чем необходима их стабилизация [4]. ПГНХ содержатся в панцирях и иглах (в виде их кальциевых солей), а также в целомической жидкости. Очевидно, что целомическая жидкость является оптимальной средой, в которой ПГНХ стабильны в растворе. Однако, в доступной нам литературе мы не обнаружили информации о содержании ПГНХ в целомической жидкости морских ежей *S. droebachiensis.* Таким образом, целью данной исследовательской работы является извлечение ПГНХ из панцирей и целомической жидкости морских ежей и осуществление сравнительного анализа пигментных комплексов в них.

Материалы и методы

Объект исследования: морские ежи *S. droebachiensis,* были собраны в Баренцевом море в октябре 2018 г. В работе использовали: спирт этиловый 95% (Ферейн, Россия), кислота молочная 80% (ЛР, Китай), хлороводородная кислота 35-38% (Вектон, Россия), хлорид натрия (Вектон, Россия), гексан (Вектон, Россия), диэтиловый эфир (Вектон, Россия), метанол (Вектон, Россия).

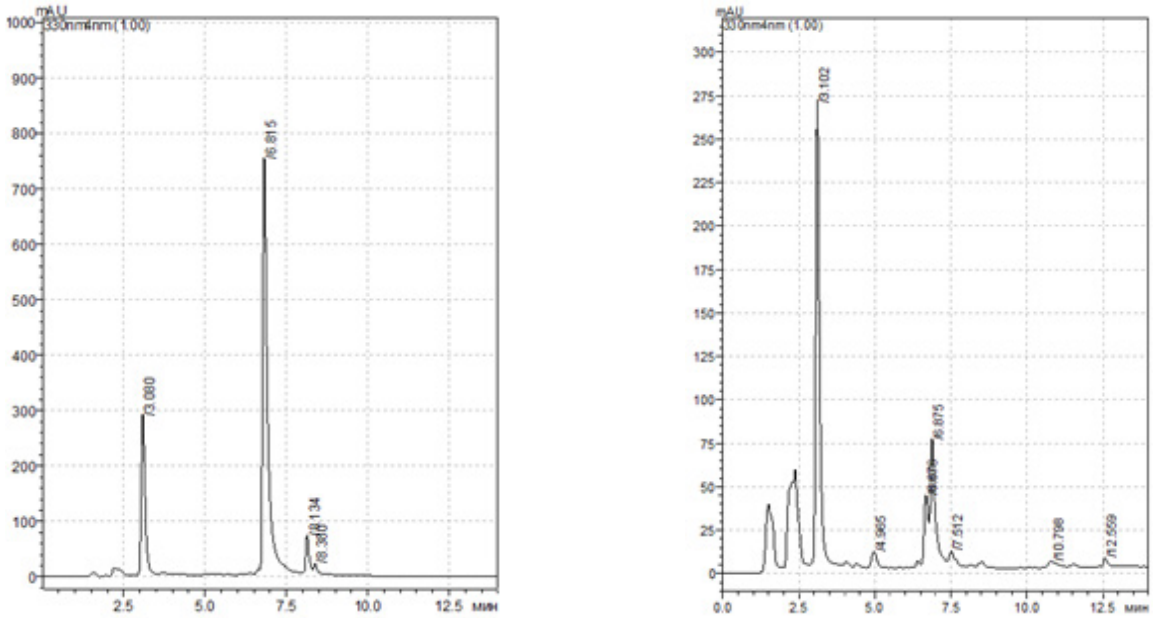
Морских ежей рассекали, отделяли гонады и целомическую жидкость. Панцири промывали водой, высушивали и измельчали. Полученный порошок настаивали со спиртом этиловым 95% при температуре 55 °С в течение 3 ч [5], деминерализовали спиртовым 40% раствором молочной кислоты, фильтровали, фильтрат концентрировали и сушили под вакуумом. Концентрированный фильтрат ресуспендировали в воде, центрифугировали, отделяли осадок, который затем отмывали от мономеров и молочной кислоты. Полученный осадок ресуспендировали в воде и подкисляли хлороводородной кислотой, после чего центрифугировали и отмывали водой от хлороводородной кислоты (pH 3.5). Полученный вновь осадок суспендировали в спирте этиловом 95% при нагревании и центрифугировали. Полученную надосадочную жидкость концентрировали и сушили под вакуумом. Масса готовой субстанции нафтохиноновых пигментов из панцирей: m = 0,03 г, выход: φ = 0,05%.

Целомическую жидкость обрабатывали трижды 20 мл гексана, далее пигментный комплекс выделяли по методике Brasseur et al. [6]. Масса готовой субстанции нафтохиноновых пиментов из целомической жидкости: m = 0,04 г, выход: φ = 0,8%.

Качественное и количественное определение пигментов проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на хроматографе Shimadzu LC – 20AD с диодно-матричным детектором и колонкой Luna C_{18} (2) 4,6×250 мм (размер частиц сорбента 5 мкм) (Phenomenex, США). Осуществлялся градиентный режим элюирования: от 30% ацетонитрила в 0,03% растворе трифторуксусной кислоты до 100% ацетонитрила за 14 минут, скорость подачи элюента: 1,0 мл/мин. 0,005 г пигментного комплекса растворяли в 0,16% растворе хлороводородной кислоты в спирте этиловом 95%.

Результаты и обсуждение

На хроматограмме пигментов, выделенных из панцирей морских ежей (Рис. 1а), обнаружен мажорный пик (R_t = 6,8 минут) Этилиден-6,6-бис(2,3,7-тригидроксинафтазарина) с относительным содержанием 73% от суммы ПГНХ. Согласно литературным данным второй пик (R_t = 3,1 минут) принадлежит Спинохрому А (его УФ спектр имеет характеристические максимумы при длинах волн λ: 250, 327, 462 нм [7]). Относительное содержание Спинохрома А в смеси пигментов – 21%.



а **б**

Рис. 1. ВЭЖХ ПГНХ, выделенных из панцирей (а) и целомической жидкости (б)

На хроматограмме пигментного комплекса, выделенного из целомической жидкости (Рис. 1б), мажорный пик принадлежит Спинохрому А (R_t = 3,1 минут) с относительным содержанием 61% от суммы ПГНХ. В области времен удерживания R_t 6,7-6,9 минут обнаружены два пика, которые принадлежат Ангидроэтилиден-6,6-бис-(2,3,7-тригидроксинафтазарину) и Этилиден-6,6-бис-(2,3,7-тригидроксинафтазарину) с суммарным относительным содержание 21%.

Содержание пигментов в панцирях соответствует литературным данным [5]. Спинохром А и смесь димерных ПГНХ обнаружены в целомической жидкости морских ежей *S. droebachiensis* впервые. Ранее два димера Спинохрома А были обнаружены в целомической жидкости зеленых, фиолетовых, коричных и черных морских ежей *E. mathaei:* относительное содержание: 0,8%, 1,3%, 1,3%, 3,4% [6].

Выводы

В результате проделанной работы нами были выделены пигментные комплексы из панцирей и целомической жидкости зеленых морских ежей *S. droebachiensis*. Мы впервые обнаружили Спинохром А и димеры ПГНХ в целомической жидкости, что дает основания полагать, что целомическая жидкость является идеальным растворителем для ПГНХ пигментов. Изучение состава целомической жидкости и моделирование близких растворителей может позволить повысить стабильность ПГНХ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shikov A.N., Pozharitskaya O.N., Krishtopina A.S., Makarov V.G. Naphthoquinone pigments from sea urchins: chemistry and pharmacology. Phytochem Rev, 2018; 29 (17): 509-534. DOI: 10.1007/s11101-018-9547-3.

2. Pozharitskaya O.N., Shikov A.N., Makarova M.N. et al. Antiallergic effects of pigments isolated from green sea urchin (*Strongylocentrotus droebachiensis*) shells. Planta Med, 2013; 79: 1698–1704. DOI: 10.1055/s-0033-1351098.

3. Регистр лекарственных средств России РЛС. Гистохром (Histochrom). Available at: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_12710.htm [Accessed 19 February, 2019].

4. Shikov A.N., Ossipov V.I., Karonen M. et al. Comparative stability of dimeric and monomeric pigments extracted from sea urchin *Strongylocentrotus droebachiensis*. Nat Prod Res, 2017; 31(15): 1747–1751. DOI: 10.1080/14786419.2017.1290617

5. Krishtopina A.S., Urakova I.N., Pozharitskaya O.N. et al. Optimization of extraction of polyhydroxynaphtoquinone from shell of sea urchins *Strongylocentrotus droebachiensis*. Pharm Chem, 2017; 51: 407-410. DOI: 10.1007/s11094-017-1623-2

6. Brasseur L., Demeyer M., Decroo C. et al. Identification and quantification of spinochromes in body compartments of *Echinometra mathaei's* coloured types. Royal Society Open Science, 2018; 5: 1-20. DOI: 10.1098/rsos.171213

7. Zhou D.Y., Qin L., Zhu B.W. et al. Extraction and antioxidant property of polyhydroxylated naphthoquinone pigments from spines of purple sea urchin *Strongylocentrotus nudus*. Food Chem, 2011; 129: 1591 – 1597

SUMMARY

COMPARISON OF THE POLYHYDROXYNAPTOQUINONES PIGMENT'S COMPOSITION IN SHELLS AND COELOMIC LIQUID OF GREEN SEA URCHIN STRONGULOCENTROTUS DROEBACHIENSIS

Ananikova N.A., 2nd year undergraduate student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A comparative analysis of the Ethylidene-6,6-bis(2,3,7-trihydroxynaphthazarin) and Spinochrome A pigment extraction from the coelomic fluid and shells of the sea urchins *Strongulocentrotus droebachiensis* was realized.

Key words: *polyhydroxynaphthoquinones, HPLC, sea urchin, S. droebachiensis, coelomic fluid.*

REFERENCES

1. Shikov A.N., Pozharitskaya O.N., Krishtopina A.S., Makarov V.G. Naphthoquinone pigments from sea urchins: chemistry and pharmacology. Phytochem Rev, 2018; 29 (17): 509-534. DOI: 10.1007/s11101-018-9547-3.

2. Pozharitskaya O.N., Shikov A.N., Makarova M.N. et al. Antiallergic effects of pigments isolated from green sea urchin (*Strongylocentrotus droebachiensis*) shells. Planta Med, 2013; 79: 1698–1704. DOI: 10.1055/s-0033-1351098.

3. Registr lekarstvennyh sredstv RLS. Histochrome. Available at: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_12710.htm [Accessed 19 February, 2019].

4. Shikov A.N., Ossipov V.I., Karonen M. et al. Comparative stability of dimeric and monomeric pigments extracted from sea urchin *Strongylocentrotus droebachiensis*. Nat Prod Res, 2017; 31(15): 1747–1751. DOI: 10.1080/14786419.2017.1290617

5. Krishtopina A.S., Urakova I.N., Pozharitskaya O.N. et al. Optimization of extraction of polyhydroxynaphtoquinone from shell of sea urchins *Strongylocentrotus droebachiensis*. Pharm Chem, 2017; 51: 407-410. DOI: 10.1007/s11094-017-1623-2

6. Brasseur L., Demeyer M., Decroo C. et al. Identification and quantification of spinochromes in body compartments of *Echinometra mathaei's* coloured types. Royal Society Open Science, 2018; 5: 1-20. DOI: 10.1098/rsos.171213

7. Zhou D.Y., Qin L., Zhu B.W. et al. Extraction and antioxidant property of polyhydroxylated naphthoquinone pigments from spines of purple sea urchin *Strongylocentrotus nudus*. Food Chem, 2011; 129: 1591-1597.

ТРАНСФЕКЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ КАТИОННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИТОЗАНА, СОДЕРЖАЩИХ ВИТАМИН В6

Бадажкова В.Д., магистрант 1 года обучения

Руководитель: **Скорик Ю.А.**, канд. хим. наук, рук. лаб. ИВС РАН

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет;

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

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

Изучена трансфекционная активность нового катионного производного хитозана – ***N-[4-(N',N',N'-триметиламмоний)бензил]-N-[(3-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2-метилпиридин-4-ил)метил]хитозан хлорид***а (ТМАБПХ), которое представляет интерес в качестве потенциального генно-терапевтического вектора.

Ключевые слова: *хитозан, пиридоксаль, трансфекционная активность, HEK293, генная терапия.*

Введение

Генная терапия является одним из самых перспективных и активно развивающихся направлений в современной медицине. Применение нуклеиновых кислот (НК) в терапевтических целях основано на их влиянии на экспрессию генов. В частности, плазмидные ДНК могут провоцировать экспрессию белков в клетке-мишени, а малые интерферирующие РНК наоборот, понижать уровень экспрессии генов из-за РНК-интерференции. Однако для доставки НК в клетку требуется безопасный носитель, обладающий необходимыми параметрами. Среди всех существующих векторов наиболее выгодно выделяются катионные полимеры природного происхождения. Преимущество катионных полимеров заключается в разнообразии их химических структур и возможности химической модификации для придания вектору определенных свойств. К таким полимерам относится хитозан – катионный линейный полисахарид, состоящий из статистически распределенных звеньев N-ацетилглюкозамина и глюкозамина. Основными достоинствами хитозана являются низкая токсичность и биодеградируемость. К недостаткам хитозана относятся низкая растворимость в воде при физиологическом значении pH и относительно низкая эффективность трансфекции. Однако эти недостатки могут быть устранены путем химической модификации [1].

На эффективность трансфекции влияют такие факторы, как молекулярная масса хитозана, катионная плотность и буферная емкость полимера. Ранее было установлено [2], что введение в хитозан N-[4-(N,N,N-триметиламмоний)бензильного заместителя повышает катионную плотность полимера, что увеличивает устойчивость образующегося комплекса с ДНК и эффективность трансфекции по сравнению с исходным хитозаном. В настоящей работе для увеличения буферной емкости катионного вектора N-[4-(N',N',N'-триметиламмо-

ний)бензил]-хитозан хлорид (ТМАБХ) был вовлечен в реакцию с пиридоксалем (одна из форм витамина В6) и изучена трансфекционная активность полученного производного – N-[4-(N',N',N' N'-триметиламмоний) бензил]-N-[(3-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2-метилпиридин-4-ил)метил]хитозан хлорида (ТМАБПХ) по отношению к клеткам HEK293 (клетки почки человеческого эмбриона).

Экспериментальная часть

ТМАБПХ получали реакцией восстановительного алкилирования (Схема 1), для модификации использовали хитозан с средневязкостной молекулярной массой 37 000 и степенью дезацетилирования 75%.На первом этапе получали ТМАБХ со степенью замещения ($СЗ_1$) равной 10%. На втором этапе ТМАБХ вовлекали в реакцию с эквимолярным количеством или двукратным избытком пиридоксаль гидрохлорида с последующим восстановлением основания Шиффа $NaBH_4$ (Схема 1). Степень замещения ($СЗ_2$) в первом случае составила 20%, во втором случае – 30%. Определение химического строения и степени замещения полученных полимеров проводили с помощью ЯМР ^1H спектроскопии (Рис. 1). Подробное описание синтеза и подтверждение строения приведено в предыдущей работе [3].

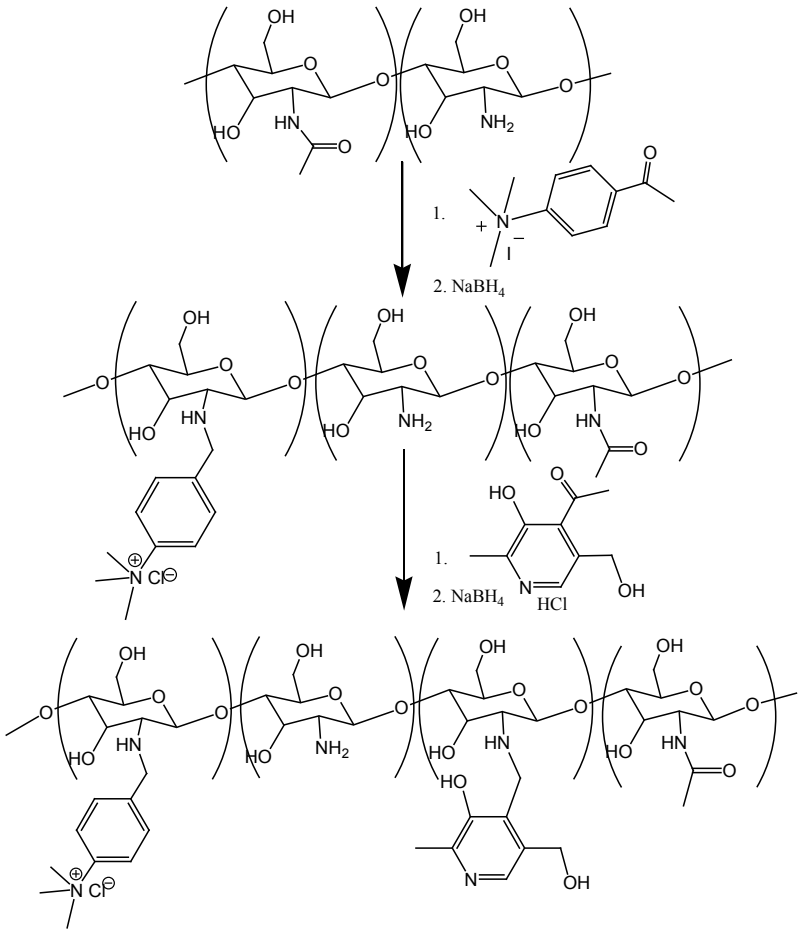


Схема 1. Синтез ***ТМАБПХ***

Изучение трансфекционной активности полиплексов ТМАБПХ:ДНК проведено в Институте экспериментальной медицины (к.м.н. Поляков Д.С.) на клеточной линии HEK293 (клетки почки человеческого эмбриона). В эксперименте использовали образец ТМАБХ ($СЗ_1$=0,10) и два образца ТМАБПХ с низкой и средней степенью замещения ($СЗ_1$=0,10 и $СЗ_2$=0,20; 0,30;). Для получения полиплексов использовали плазмидную ДНК pEGFP-N3, кодирующую зеленый флуоресцентный белок. Клетки HEK293 засевали в луночные планшеты с питательной средой DMEM/F12 в количестве 1 мл на лунку и культивировали при 37 °С в атмосфере с содержанием 5 % CO_2. По достижении культурой плотности 30 % в питательную среду добавляли определенный объем раствора полиплексов ТМАБПХ:ДНК, инкубировали в течение 4 ч,

затем заменяли питательную среду на свежую и продолжали поддерживать культуру. По прошествии 72 ч трансфекционную активность оценивали подсчетом клеток, экспрессирующих зеленый флуоресцирующий белок.

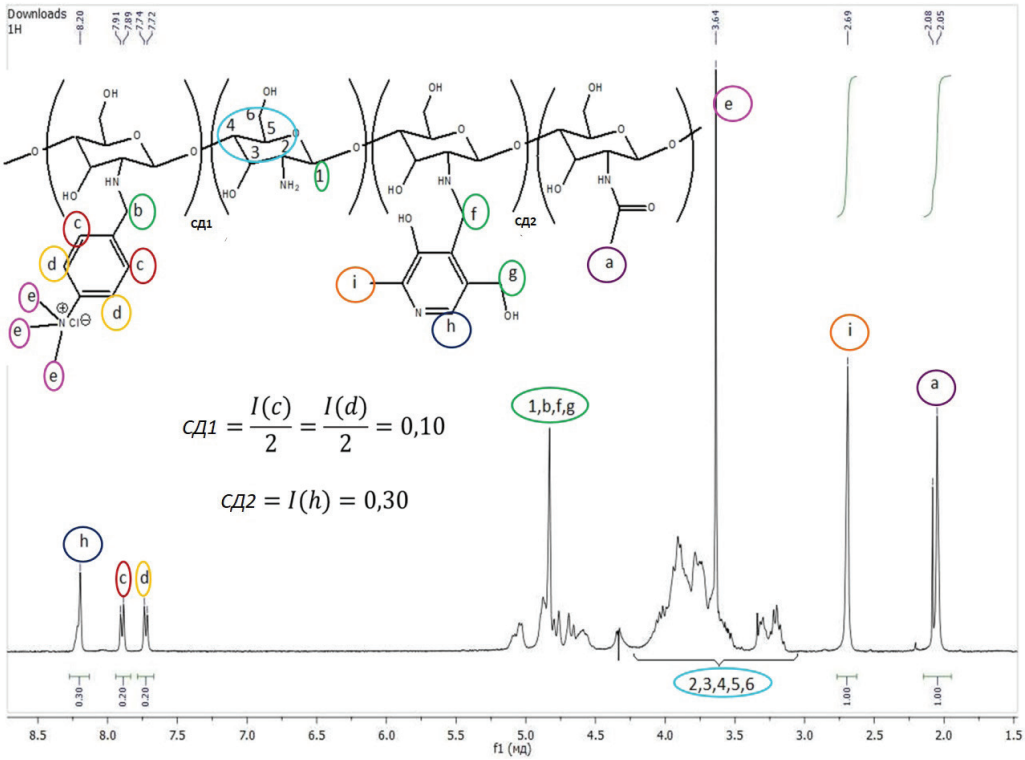


Рис. 1. Спектр ЯМР ^{1}H ТМАБПХ

После 4 ч инкубирования среду с полиплексами удаляли и культуру поддерживали по стандартным протоколам. Эффективность трансфекции оценивали подсчетом количества клеток, экспрессирующих зеленый флуоресцирующий белок в поле зрения микроскопа и усреднением трех полей зрения. Результаты представлены на рис. 2.

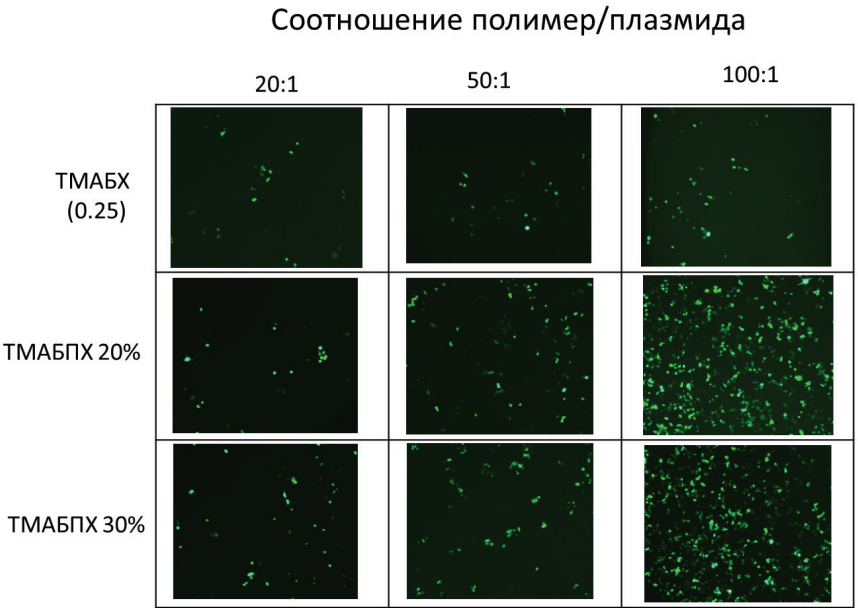


Рис. 2. Культура клеток HEK293 через 72 ч после трансфекции

Также была исследована цитотоксичность новых производных (ТМАБХ и ТМАБПХ). При концентрациях полимеров от 20 мкг/мл до 500 мкг/мл цитотоксичность не была обнаружена.

Выводы

Получено новое производное хитозана, содержащее два катионных заместителя (с кватернизованной аминогруппой и с гетероциклическим амином), обладает улучшенной трансфекционной активностью по сравнению с исходным хитозаном, что связано с одновременным повышением катионной плотности и буферной емкости полимерного вектора. Цитотоксичность полученных производных не превышает цитотоксичность хитозана.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kritchenkov A.S., Andranovitš S., Skorik Y.A. Chitosan and its derivatives: vectors in gene therapy // Russian Chemical Reviews. – 2017. – Т. 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.

3. Бадажкова В.Д. Геннотерапевтические векторы на основе катионных производных хитозана // 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. – С. 22-25.

SUMMARY

TRANSFER ACTIVITY OF CATIONION DERIVATIVES OF CHITOSANS CONTAINING VITAMIN B6

Badazhkova V.D., 1st year MS student
Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
14 Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The transfection activity of a novel cationic chitosan derivative, N-[4-(N',N',N'-trimethylammonium)benzyl]-N-[(3-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-2-methyl-4-pyridine)methyl]chitosan chloride (TMABPC) was studied, and it is of interest as a potential gene therapy vector.

Key words: *chitosan, pyridoxal, transfection, HEK293, gene therapy.*

REFERENCES

1. Kritchenkov A.S., Andranovitš S., Skorik Y.A. Chitosan and its derivatives: vectors in gene therapy // Russian Chemical Reviews. – 2017. – Т. 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.

3. Badazhkova V.D. Gene therapy vectors based on cationic chitosan derivatives // Farmatsiya. Young pharmacy conference proceedings. – 2018. – P. 22-25.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ИОДА В МЕДИЦИНСКИХ ПРЕПАРАТАХ ХИМИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

Большакова С.Э., студ. 3 курса
Руководитель: **Береснева Е.В.**, к. п. н., проф.
ФГБОУ ВО «Вятский государственный университет»
610007, Кировская область, г. Киров, ул. Ленина, д. 198, Российская Федерация

***E-mail*:** *bs563368@gmail.com*

Доказана достоверность результатов, полученных методом Фаянса, на импортные препараты «Йодомарин®200» и «Йодбаланс®200» с помощью метода «Введено-найдено».

Ключевые слова: *иодид калия, количественное определение иода, аргентометрическое титрование, метод «Введено-найдено».*

Введение

По Кировской области иоддефицитные заболевания являются одними из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний человека. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) показатель заболеваемости патологиями щитовидной железы вырос на 12,1%. В связи с ростом проблемы иододефицита, возрастает и число потребителей лекарственных препаратов (ЛП), применяемых для коррекции дефицита иода и лечения заболеваний щитовидной железы [1].

На современном фармацевтическом рынке наблюдается повышенный спрос на иодсодержащие ЛП. По данным маркетинговых исследований наиболее популярными среди населения являются такие препараты, как «Йодомарин®100», «Йодомарин®200», «Йодбаланс®100», «Йодбаланс®200», «Йодид калия 200» и биологически активные добавки, содержащие иод. Простому потребителю сложно разобраться в том, какой препарат лучше использовать, и часто он берет дорогое лекарственное средство, считая, что «чем дороже, тем лучше».

Фармакологический рынок предлагает огромный ассортимент препаратов иода как импортных, так и их аналогов отечественного производства. В таблице 1 представлена сравнительная стоимость препаратов, которые мы взяли для исследования.

Таблица 1

Сравнительная стоимость оригинального лекарственного средства и его аналога

Категория препарата	Название	Состав	Цена (руб.)
Оригинал (Германия)	Йодомарин®100	Калия йодид + вспомогательные вещества	100 шт. – 130
	Йодомарин®200		100 шт. – 245
	Йодбаланс®100		100 шт. – 120
	Йодбаланс®200		100 шт. – 170
Аналог Оболенское фармацевтическое предприятие ЗАО (Россия)	Калия йодид 100	Калия йодид	100 шт. – 76
	Калия йодид 200		100 шт. – 118

По результатам таблицы 1 видим, что «Йодомарин®100, 200» и «Йодобаланс®100, 200» по стоимости превышают отечественные аналоги почти в два раза.

Чтобы проверить, всегда ли дорогой препарат содержит больше активного компонента и является более ценным, мы поставили цель – исследовать количественное содержание иодида калия в лекарственных препаратах, содержащих калия иодид в качестве активного вещества.

Определение содержания иода выполняют разнообразными методами: титриметрическим, фотометрическим, потенциометрическим, хроматографическим, амперометрическим, но МЗ РФ рекомендует титриметрический метод [3, 4].

Одним из наиболее распространенных способов количественного определения иодида калия в ЛП является Метод Фаянса [2, 5] – аргентометрическое титрование с применением адсорбционного индикатора (эозината натрия). Иодид серебра адсорбирует на себе одноименные ионы, появляется ярко-розовая окраска.

Экспериментальная часть

Объектами исследования служили 3 ЛП: «Калия йодид 200», «Йодбаланс®200», «Йодомарин®200».

В ходе определения иода в лекарственных средствах (ЛС) получились результаты, которые представлены в таблице 2.

Таблица 2

Содержание иода в лекарственных препаратах

Параметры	Йодид калия 200	Йодомарин®200	Йодбаланс®200
m(KI) – в 1 таблетке по результатам эксперимента, мг	0,263±0,001	0,265±0,017	0,262±0,002
$m(I^-)$ – в 1 таблетке в пересчёте по результатам эксперимента, мг	0,201±0,002	0,203±0,002	0,202±0,003
Номинальное значение, мкг	m(KI) = 262 $m(I^-)$ = 200	m(KI) = 262 $m(I^-)$ = 200	m(KI) = 261,6 $m(I^-)$ = 200

По полученным результатам, представленным в таблице 2, можно сделать вывод, что экспериментально найденное содержание действующего вещества иодида калия в ЛП незначительно отличается от указанного на упаковке. Это свидетельствует о том, что на упаковке ЛП содержание действующего вещества указано верно.

Известно, что на импортные препараты нет методики по определению количественного содержания иода, регламентированной фармакопейной статьей, поэтому мы доказываем правильность полученных результатов для препаратов «Йодомарин®200» и «Йодбаланс®200» методом «Введено-найдено» [2, 3, 5].

Метод основан на анализе образца с известным содержанием определяемого компонента. В нашем случае +20% от количества действующего вещества. Полученный результат («найдено») сравнивают с заданным содержанием («введено»).

В ходе проведения анализа с известной добавкой получились результаты, которые представлены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3

Препарат «Йдомарин®200»

Введено, мкг	Найдено, мкг	$X_{ср.}$найдено,мкг	σ	$t_{экспр.}$	$t_{табл.}$ (p = 0,9; n=3)	Вывод
78,9	66,4	70,0	3,76	1,37	4,3	1
	69,7					
	73,9					

Таблица 4

Препарат «Йодбаланс®200»

Введено, мкг	Найдено, мкг	$X_{ср.}$найдено, мкг	σ	$t_{экспр.}$	$t_{табл.}$ (p = 0,95; n=3)	Вывод
78,9	69,8	71,8	1,76	2,33	4,3	1
	72,5					
	73,1					

По результатам таблиц делаем вывод, что метод Фаянса для обоих препаратов пригоден, так как экспериментальное количество («найдено») входит в область с допустимой погрешностью к заданной добавке («введено»), удовлетворяя всем требованиям.

Выводы

По выбранным методикам экспериментально доказали количественное содержание иода в ЛП. Эксперимент проводился на разных препаратах в нескольких повторностях, были исключены промахи и недостоверные результаты в выборках. Такой экспериментальный план повышает точность оценки интересующего нас параметра, а именно содержание иодид-иона.

Применили данную методику на препараты «Йодбаланс®200» и «Йодомарин®200», проверив ее методом «Введено-найдено». Данный метод показал, что методика может быть использована на импортные иодсодержащие препараты.

Оригиналы препаратов вполне можно заменить продукцией отечественных фармацевтических заводов, так как у них одинаковый состав и одинаковые фармакологические свойства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов Г.А., Фадеев В.В. Йододефицитные заболевания в России. Простое решение сложной проблемы. М: Адамантъ, 2002: 168.

2. Государственная фармакопея X изд. ФС 42-3805-99 «Калия йодид» [Электронное издание] Режим доступа: http://farmstudent.ru/fs-2-2-0008-15-kaliya-jodid

3. Жебентяев А.И. Аналитическая химия. Химические методы анализа. Минск: Новое знание; Москва: Инфра–М, 2011: 542.

4. Золотов Ю.А. Основы аналитической химии. 6-е изд. М.: Изд. центр «Академия», 2014: 416.

5. Фокина А.И., Лялина Е.И. Курс лекций по аналитической химии (химические методы анализа). Киров: ВятГУ, 2017: 308.

SUMMARY

DETERMINATION OF IODINE IN PHARMACEUTICALS BY CHEMICAL METHODS

Bolshakova S. E., 5th year student;
Vyatka state University
610007, Kirov region, Kirov, 198, Lenin St., Russian Federation

The proven reliability of the results obtained by Earthenware, imported products, «Iodomarin®200» and «Iodbulance®200» using the method «introduced-found».

Key words: potassium iodide, quantitative determination of iodine, argentometric titration, the method «introduced-found».

REFERENCES

1. Gerasimov G.A., Fadeyev V.V. Iodine deficiency diseases in Russia. Simplesolutionof a complex problem. M: Adamant, 2002: 168. (in Russian).

2. State pharmacopeia of the X prod. FS 42-3805-99 «Potassium iodide» [Electronic edition] access Mode: http://farmstudent.ru/fs-2-2-0008-15-kaliya-jodid (in Russian).

3. Zhebentyaev A.I. Analytical chemistry. Chemical methods of analysis. Minsk: New knowledge; Moscow: Infra-M, 2011: 542. (in Russian).

4. Zolotov Y.A. Fundamentals of analytical chemistry. 6-e Izd. M.: Izd. Akademiya center, 2014: 416. (in Russian).

5. Fokina A.I., Lyalina E.I. A course of lectures in analytical chemistry (chemical analysis methods). Kirov: Vyatgu, 2017: 308. (in Russian).

РАЗРАБОТКА ИНФУЗИОННОГО РАСТВОРА ЭТАНОЛА В РАСТВОРЕ ГЛЮКОЗЫ В КАЧЕСТВЕ АНТИДОТА ПРИ ОТРАВЛЕНИИ МЕТАНОЛОМ И ЭТИЛЕНГЛИКОЛЕМ

Григорьева М.А., студ. 5 курса
Руководители: **Абросимова О.Н.,** к.фарм.н., доцент.,
Гребенюк А.Н. д.м.н., профессор.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: marija.grigoreva@pharminnotech.com

В реестре лекарственных средств РФ антидота, используемого при отравлении суррогатами алкоголя, не зарегистрировано. Вследствие чего на первом этапе разработали методики оценки качества инфузион-

ного раствора 5% раствора этанола в 5% растворе глюкозы в качестве антидота метанола и этиленгликоля. На втором этапе было необходимо изучить стабильность этого раствора и установить предположительный срок годности.

Ключевые слова: *антидот, суррогаты алкоголя, стабильность, этанол, глюкоза, инфузионный раствор.*

В общей структуре смертности острых отравлений в России первое место занимают суррогаты алкоголя (около 52%) [3]. На рисунке 1 представлены данные Центра разработки национальной алкогольной политики о числе умерших от случайных отравлений суррогатами алкоголя [2].

Основным антидотом при отравлении метанолом и этиленгликолем (суррогатами алкоголя) является этанол, как раствор для приема внутрь или парентерального применения [4]. Поэтому разработка параметров стандартизации, определение стабильности и сроков годности данного антидота в настоящее время актуальна.

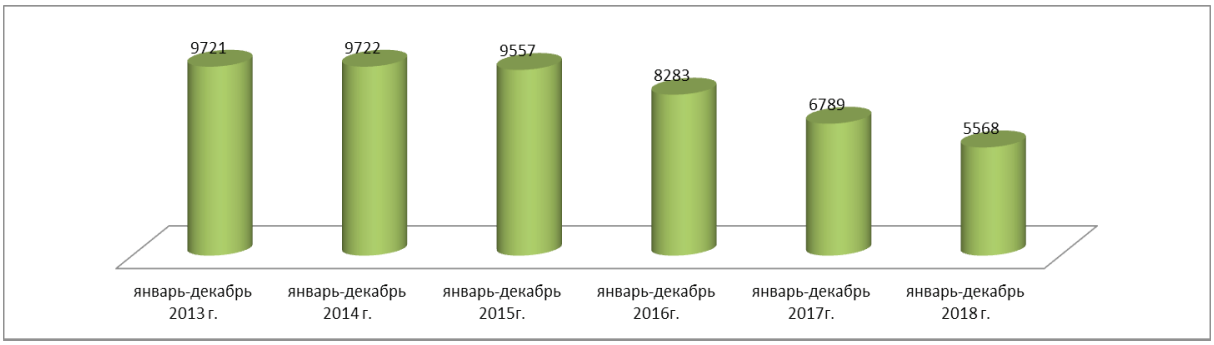


Рис. 1. Сведения о числе умерших от случайных отравлений суррогатами алкоголя в РФ

Экспериментальная часть

Из данных литературы известно, что в качестве антидота при отравлениях метанолом и этиленгликолем может использоваться этиловый спирт [4]. Нами был приготовлен 5% раствор этанола в 5% растворе глюкозы для инфузионного применения. На первом этапе эксперимента оценку качества этого раствора проводили по показателям: описание, pH, видимые механические включения, прозрачность, цветность, качественный и количественный анализ действующих веществ. На втором этапе эксперимента проводили оценку стабильности раствора при помощи ускоренного испытания (при T = 40±2^{0}C, относительной влажности воздуха 75±5%), контрольные пробы отбирали каждые 12 дней, что соответствуют 6 месяцам хранения при обычных условиях. Общая продолжительность эксперимента составляла 72 дня. На протяжении всего эксперимента данный препарат соответствовал требованиям Государственной Фармакопеи по выбранным показателям [1].

Количественный анализ этилового спирта описан в Государственной Фармакопее для водных растворов. Для данного раствора, содержащего глюкозу, метод был модифицирован. Методика проводилась на хроматографе «Кристаллюкс 4000М», детектор – пламенно-ионизационный, колонка DF-FFAD, температура колонки – 90^{0}C, температура испарителя – 170ºC, температура детектора – 170 ºC, давление газа носителя – 1,6 атм, сброс пробы – 50 см^3/мин, поддув – 20 см^3/мин, скорость водорода 30 см^3/мин, воздух – 250 см^3/мин. В мерную колбу на 100 мл помещают 5 мл испытуемого раствора, 5 мл 5% раствора пропанола (внутренний стандарт), раствор доводят до метки водой очищенной. Отбирают 2 мкл полученного раствора и вводят в хроматограф. Расчет проводится по градуировочной кривой. Допустимый предел 4,85 – 5,15%. Количественное определение глюкозы в растворе проводили рефрактометрически, допустимый предел 4,85 – 5,15%. Динамика показателей в процессе ускоренного хранения образцов представлена в Таблице 1.

Таблица 1

Результаты рн и количественного определения глюкозы и этанола в растворе для инфузий при изучении стабильности в условиях ускоренного испытания на 3-х сериях

Срок хранения раствора, день	Серия	$pH_{средн.}$	$C_{ср\ спирта,}$ %	$C_{ср\ глюкозы,}$ %
0	1;2;3	3,17±0,03	5,01±0,03	5,10±0,01
12	1;2;3	3,19±0,03	5,10±0,01	5,02±0,03
24	1;2;3	3,20±0,04	5,00±0,01	4,92±0,03
36	1;2;3	3,25±0,04	5,05±0,05	4,90±0,01
48	1;2;3	3,30±0,05	5,04±0,04	4,90±0,01
60	1;2;3	3,35±0,05	5,03±0,07	4,90±0,01
72	1;2;3	3,41±0,07	5,01±0,02	4,90±0,01

Выводы

Подобраны методики качественного и количественного определения этанола и глюкозы в данном растворе, проведена оценка стабильности препарата в условиях ускоренного испытания. Раствор оказался стабильным в течение всего периода эксперимента. Установлен предположительный срок годности 5% инфузионного раствора этанола в 5% растворе глюкозы, который составил 3 года. В дальнейшем планируется провести валидацию методик количественного определения и приступить к испытанию данного препарата на животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Т. 1. ОФС.1.1.0009.18 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

2. Центр разработки национальной алкогольной политики. Доступно на http://www.alcomarket.info/CRNAP/. [Дата обращения – 17.02.2019].

3. Федеральные клинические рекомендации «Токсическое действие алкоголя». [Электронное издание]. Режим доступа: http://oms.karelia.ru/docs/federal_zakon/files/.

4. Гребенюк А.Н. и др. Токсикология и медицинская защита: Учебник / Под ред. А.Н. Гребенюка. – СПб: Фолиант, 2016. – 672 с.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF ETHANOL INFUSION SOLUTION IN SOLUTION OF GLUCOSE AS ANTIDOT IN POISONING WITH METHANOL AND ETHYLENE GLYCOL

Grigoreva M.A., 5th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The absence of a registered antidote of alcohol surrogates was revealed. The quality, stability and standardization of a 5% ethanol solution in a 5% glucose solution as an antidote of methanol and ethylene glycol was evaluated. Selected methods for the qualitative and quantitative determination of active substances and set the shelf life of the solution.

Key words: *antidote, alcohol surrogates, ethanol, glucose, infusion solution, stability.*

REFERENCES

1. Gosudarstvennaya farmakopeya RF XIV izd. Tom 1. OFS.1.1.0009.18 «Stabil’nost’ i sroki godnosti lekarstvennyh sredstv». [EHlektronnoe izdanie]. Rezhim dostupa: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php. (in Russian).

2. Centr razrabotki nacional'noj alkogol'noj politiki. Dostupno na http://www.alcomarket.info/CRNAP/. [Data obrashcheniya – 17.02.2019]. (in Russian).

3. Federal'nye klinicheskie rekomendacii «Toksicheskoe dejstvie alkogolya». [EHlektronnoe izdanie]. Rezhim dostupa: http://oms.karelia.ru/docs/federal_zakon/files/.(in Russian).

4. Grebenyuk A.N. et al. Toksikologiya i medicinskaya zashchita: Uchebnik / Pod red. A.N. Grebenyuk. SPb: Foliant, 2016. – 672 p.

ПРИМЕНЕНИЕ ИК-СПЕКТРОСКОПИИ ДЛЯ КАЧЕСТВЕННОГО ЭКСПРЕСС-АНАЛИЗА НА ПРИМЕРЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, В СОСТАВ КОТОРЫХ ВХОДИТ ПАРАЦЕТАМОЛ И ИБУПРОФЕН

Денисов М.А., асп. 2 года обучения, Гаврилов Л.А., студ. 4 курса

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 лекарственных средств, содержащих парацетамол и ибупрофен, изучена возможность использования суммарных ИК-спектров в качестве экспресс-метода идентификации лекарственных средств.

Ключевые слова: *инфракрасная спектроскопия, суммарные ИК-спектры, ибупрофен, парацетамол.*

Метод инфракрасной спектроскопии в фармацевтическом анализе применяется для качественного и количественного анализа, проверки доброкачественности лекарственных субстанций и лекарственных средств.

В настоящее время возможно использоватьинфракрасный спектр не только для идентификации лекарственных субстанций, но и в некоторых лекарственных препаратах без предварительного отделениядействующего вещества от вспомогательных веществ и наполнителей. Такой вариант идентификации фармацевтической субстанции в лекарственном препарате по ИК-спектру возможен, если полосы поглощения наполнителей незначительны по величине или удалены от полосы поглощения фармацевтической субстанции, не подавляют ее и не суммируются с ней.

Цель исследования заключалась в изучении возможности идентификации лекарственных средств по суммарным ИК-спектрам, представляющим собой результат наложения полос поглощения всех фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ.

Экспериментальная часть

Объектами исследования служили соответствующие требованиям действующих нормативных документов серийно выпускаемые таблетки «Ибуклин», «Некст» и «Нурофен», а так же индивидуальные субстанции парацетамола и ибупрофена.

Предварительно были сняты ИК-спектры индивидуальных субстанций (рис. 1), и выделены их полосы поглощения в таблице 1.

Таблица 1

Характеристики ИК-спектров субстанций в дисках калия бромида

Фармацевтическая субстанция	Полосы поглощения, $см^{-1}$	Свободные полосы поглощения, $см^{-1}$
Ибупрофен	1227; 2922; 2864; 1420; 691; 480; 1507; 968	2954; 1066; 1720; 779; 936
Парацетамол	1442; 1260; 1507; 1226; 3161; 968; 1011	1655; 3327; 1564; 1106; 504; 1611

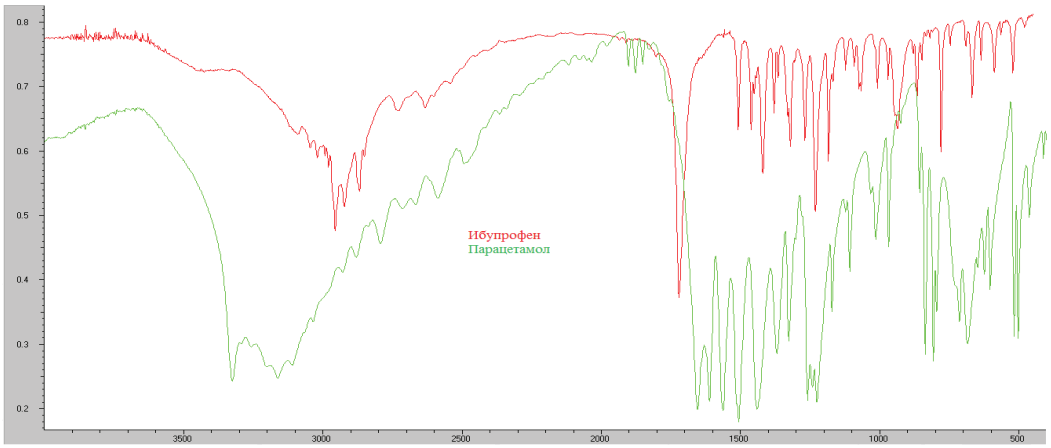


Рис. 1. ИК-спектры парацетамола и ибупрофена

Пробоподготовку проводили по следующей методике:0,002 г препарата растираем с 0,100 г, тщательно измельченного и высушенного калия бромида. Смесь тщательно перетираем, добиваясь необходимой однородности, и прессуем диск при давлении около 800 МПа в вакууме в течение 5 мин.

Затем для подтверждения нашего предположения были изучены суммарные ИК-спектры из этих таблеток по той же методике, что и индивидуальные субстанции.

Состав лекарственных средств приведен в таблице 2.

Таблица 2

Лекарственные средства и их качественный и количественный состав

№	Лекарственный препарат	Ибупрофен	Парацетамол
1	Ибуклин	400 мг	325 мг
2	Некст	400 мг	200 мг
3	Нурофен Лонг	200 мг	500 мг

Измеряли ИК-спектры полученных дисков на инфракрасном Фурье-спектрометре в интервале длин волн от 4000 $см^{-1}$ до 450 $см^{-1}$ (рис. 2).

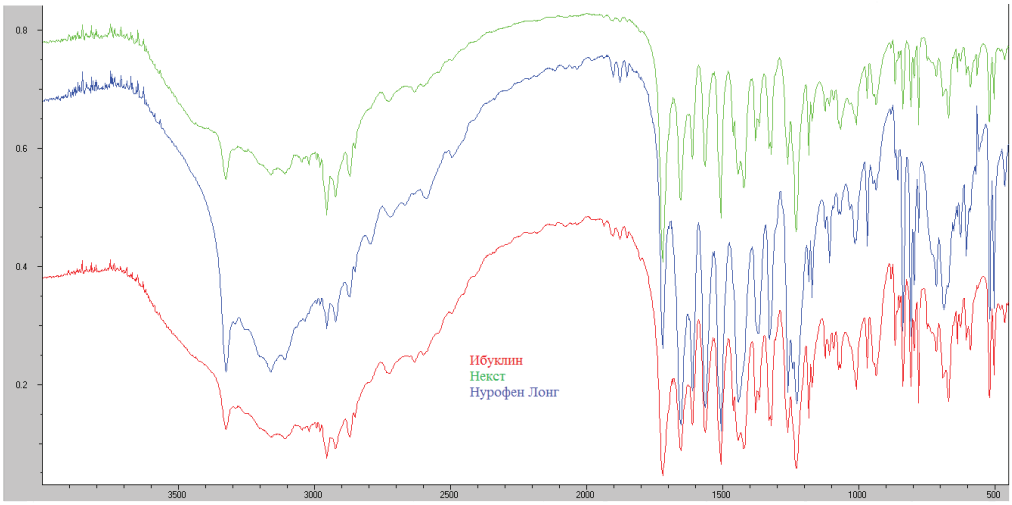


Рис. 2. ИК-спектры таблеток «Ибуклин», «Некст», «Нурофен Лонг»

Изучение суммарныхИК-спектровиз таблеток показало, что суммарные спектры незначительно отличаются друг от друга, за счет содержания различных вспомогательных веществ, и разницы состава действующих веществ в препарате. Для полного объяснения рассмотрим суммарный спектр каждого препарата и сравним его с спектрами субстанций, находящихся в его составе.

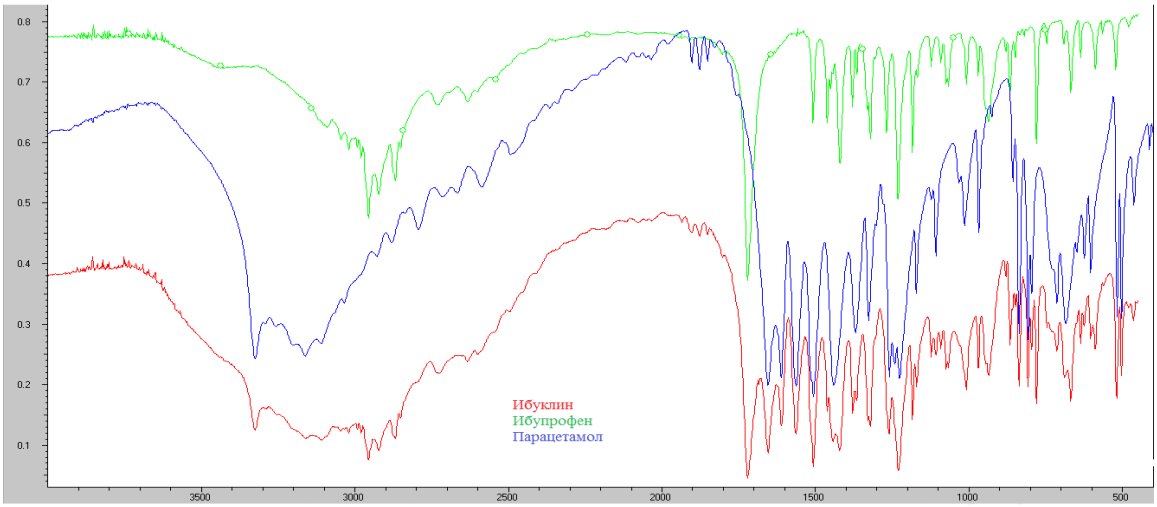


Рис. 3. ИК-спектры таблеток «Ибуклин» и субстанций ибупрофена, парацетамола

Сравнение с максимумами поглощения лекарственных веществ (рис. 3), входящих в состав таблеток указанного наименования, позволяет однозначно идентифицировать полосу поглощения суммарного-ИК-спектра с максимумами при 1655; 3327; 1564; 1106; 504; 1611 $см^{-1}$принадлежащую парацетамолу, а 2954; 1066; 1720; 779; 936 $см^{-1}$ибупрофену. Они проявляются несмотря на разницу в количественном содержании указанных субстанций и подтверждают их содержание в таблетках.

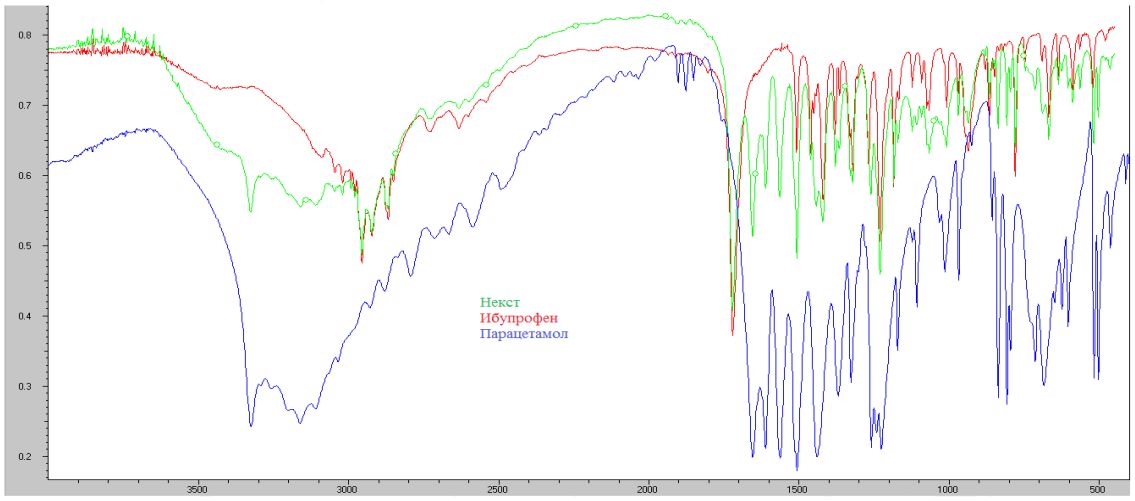


Рис. 4. ИК-спектры таблеток «Некст» и субстанций ибупрофена, парацетамола

Сравнение с максимумами поглощения лекарственных веществ (рис. 4), входящих в состав таблеток указанного наименования (ибупрофен и парацетамол), позволяет идентифицировать полосу поглощения суммарного ИК-спектра с максимумами при 1655; 3327; 1564; 1106; 504; 1611 $см^{-1}$ принадлежащую парацетамолу, а 2954; 1066; 1720; 779; 936 $см^{-1}$ ибупрофену.

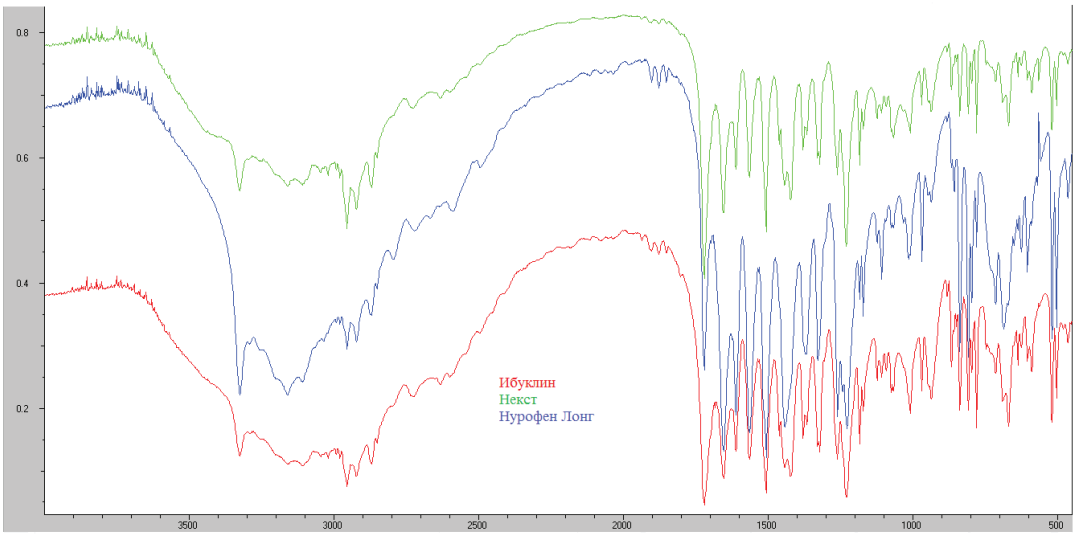


Рис. 5. ИК-спектры таблеток «Нурофен Лонг»и субстанций ибупрофена, парацетамола

Сравнение с максимумами поглощения лекарственных веществ (рис. 5), входящих в состав таблеток указанного наименования (парацетамол и ибупрофен), позволяет точно определить полосу поглощения суммарного ИК-спектра с максимумами при 1655; 3327; 1564; 1106; 504; 1611 $см^{-1}$ принадлежащую парацетамолу, а 2954; 1066; 1720; 779; 936 $см^{-1}$ ибупрофену.

Рассмотрев суммарные инфракрасные спектры, мы можем сделать вывод, что их возможно использовать в экспресс-анализе для идентификации лекарственных средств. В тоже время суммарные спектры не могут однозначно помочь в идентификации каждой отдельно взятой субстанции, для этого можно воспользоваться другими более точными физико-химическими методами анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации / МЗ РФ. – XVI изд. – Т.1. – Москва, 2018. – 1814 с.

2. Государственная фармакопея Российской Федерации / МЗ РФ. – XIII изд. – Т.1. – Москва, 2015. – 1470 с.

3. Справочник лекарств РЛС® [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/, свободный – (16.02.2019).

SUMMARY

THE USE OF IR-SPECTROSCOPY FOR HIGH-QUALITY RAPID ANALYSIS ON THE EXAMPLE OF DRUGS, WHICH INCLUDE PARACETAMOL AND IBUPROFEN

Denisov M.A., 2nd year postgraduate student, Gavrilov L.A., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

On the example of drugs containing paracetamol and ibuprofen, the possibility of using totalIR spectra as a rapid method for identifying drugs has been studied.

Key words: *infrared spectroscopy, total IR spectrum, ibuprofen, paracetamol.*

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the Russian Federation / Ministry of Health of the Russian Federation. – XVI ed. – T.1. – Moscow, 2018. – 1814 p.

2. State Pharmacopoeia of the Russian Federation / Ministry of Health of the Russian Federation. – XIII ed. – T.1. – Moscow, 2015. – 1470 p.

3. The reference book of medicines РЛС® [the Electronic resource]. – Access mode: https://www.rlsnet.ru/, free – (February 16, 2019).

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К СТАНДАРТИЗАЦИИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Дитковский Г.А., магистрант 2 курса
Руководитель: **Царева С.А.**, канд. хим. наук, доцент
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 стандартизации лекарственных средств по требованиям GMP в условиях современного фармацевтического производства.

Ключевые слова: *правила надлежащей производственной практики (GMP), стандартизация, производство биологических субстанций.*

В фармацевтической промышленности стандартизация лекарственных средств является одним из основных гарантов высокого качества при серийном производстве и обеспечивает эффективность и безопасность их применения. Управление качеством достигается путем осуществления комплекса мероприятий, методов и средств, которые обеспечивают и поддерживают качество продукции.

В мировой практике одним из важных документов, определяющих требования к производству и контролю качества лекарственных средств, являются Правила производства лекарственных средств (GMP).

Вектор развития стандартизации в последние годы направлен на гармонизацию нормативных документов и устранение технических барьеров в торговле, создание единого международного аппарата технического регулирования. Этот процесс также охватил и нормирование в области производства лекарственных средств.

Первые правила GMP появились в Европе и США в начале 60-х годов прошлого столетия. Первоначально это были национальные правила, которые разрабатывала и принимала каждая страна.

В конце 2002 г. Минздравом России совместно с Госстандартом России было принято решение введении в Российской Федерации правил GMP ЕС. В последствии Госстандартом России был утвержден национальный стандарт ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» [1]. В настоящее время в РФ действуют более 200 актов федерального уровня, которые относятся к различным аспектам деятельности, связанной с обращением лекарственных средств. Нормы, касающиеся лекарственных средств, представлены более чем в 700 актах [2].

Для управления производством лекарственных средств используют две наиболее распространенные модели:

a) систему менеджмента качества, построенную на основе требований стандарта ISO 9001 [3].;

b) систему обеспечения безопасности лекарственных средств на основе принципов GMP.

Нормы GMP разрабатывались и разрабатываются только для фармацевтической продукции, в то время как требования стандартов ISO серии 9000 должны распространяться и на все остальные отрасли. В отличие от серии ISO 9000 стандарты, GMP более конкретны: в них прописано, как должны быть организованны процессы на предприятиях, производящих фармацевтическую продукцию. Также, в правилах GMP не предполагается постоянное расширение ассортимента и внесение изменений в производство продукции. Далее рассмотрим приложение 2 к Правилам надлежащей производственной практики[4].

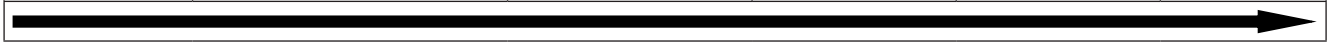
Приложение № 2 Производство биологических (в том числе иммунобиологических) фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, служащее руководством для спектра биологических фармацевтических субстанций и биологических лекарственных препаратов и распространяется, на антибиотики на биологических стадиях их производства.

Аспекты применения данного приложения представлены в таблице ниже, где уровень требований усиливается по мере перехода от ранних к поздним стадиям производства биологических фармацевтических субстанций, однако принципы настоящих Правил должны соблюдаться всегда.

Производство биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов имеет свою специфику, определяемую характером продукции и технологией производства.

СХЕМАТИЧНОЕ РУКОВОДСТВО ПО НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКЕ GMP

Тип источника материалов	Пример продукции	Применение настоящих Правил к стадиям производства (выделено серым фоном)			
1. Животного или растительног происхождения: не трансгенные	Гепарин, инсулин, ферменты, белки, экстракты аллергенов, высокотехнологичные лекарственные средства (ATMP), иммунные сыворотки	Сбор растений, органов, тканей или жидкостей	Измельчение, смешивание и/или первичная обработка	Изоляция и очистка	Приготовление, наполнение
2. Вирусы или бактерии/ферментация/ культуры клеток	Вирусные или бактериальные вакцины, ферменты, белки	Создание и поддержание главного и рабочего банков клеток, главного и рабочего вирусных посевных материалов	Культура клеток и/или ферментация	Инактивация при необходимости, изоляция и очистка	Приготовление, наполнение
3. Биотехнология /ферментация/ культуры клеток	Рекомбинантные продукты, моноклональные антитела, аллергены, вакцины, лекарственные препараты генной терапии (вирусные и невирусные векторы, плазмиды)	Создание и поддержание главного и рабочего банков клеток, главной и рабочей посевных культур	Культура клеток и/или ферментация	Изоляция, очистка, модификация	Приготовление, наполнение
4.Животного происхождения: трансгенные	Рекомбинантные белки, высокотехнологичные лекарственные средства (ATMP)	Главный и рабочий трансгенный банк	Измельчение, смешивание и/или первичная обработка	Изоляция, очистка и модификация	Приготовление, наполнение
5. Растительного происхождения: трансгенные	Рекомбинантные белки, вакцины, аллергены	Главный и рабочий трансгенный банк	Выращивание, сбор растений	Первичная, экстракция, изоляция, очистка, модификация	Приготовление, наполнение
6. Человеческого происхождения	Ферменты, полученные из мочи, гормоны	Сбор жидкостей	Смешивание и/или первичная обработка	Изоляция и очистка	Приготовление, наполнение
7. Человеческого и/или животного происхождения	Лекарственные препараты генной терапии: генетически модифицированные клетки	Донация, поставка и испытания исходных тканей/ клеток	Производство векторов, очистка клеток и обработка Очистка и обработка производственных векторов и клеток	Генетическая модификация клеток вне организма, создание главного и рабочего банков клеток или клеточного запаса	Приготовление, наполнение
	Лекарственные препараты терапии соматическими клетками	Донация, поставка и испытания исходных тканей/ клеток	Создание главного и рабочего банков клеток или клеточного запаса	Изоляция клеток, очистка культур, соединение с неклеточными компонентами	Приготовление, соединение, наполнение
	Лекарственные препараты тканевой инженерии	Донация, поставка и испытания исходных тканей/ клеток	Первичная обработка, изоляция и очистка, создание главного и рабочего банков клеток, запаса первичных клеток	Изоляция клеток, очистка культур, соединение с неклеточными компонентами	Приготовление, соединение, наполнение



Характер производства, контроля и применения биологических лекарственных препаратов требует особых мер предосторожности.

Контроль включает в себя биологические аналитические методы, которые характеризуются более высокой степенью вариабельности, чем физико-химические методы. Поэтому при производстве биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов ключевую роль играет надежный производственный процесс, и особое значение имеет контроль в процессе производства.

Вывод

Таким образом, можно сделать вывод что, производство продукции с точки зрения обеспечения ее качества, следует жестко подчинять требованиям стандарта GMP и при этом необходимо гармонизировать с ISO серии 9000 в свете управления фармацевтическим производством для достижения конкурентных преимуществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. ГОСТ Р 52249-2004. Правила производства и контроля качества лекарственных средств.

2. Мешковский А.П., Быков А.В., Васильев С.В. О концепции и внедрении правил GMP в России // Новости фармацевтических предприятий и производств, 2009 Доступно на https://gmpnews.ru/2010/03/o-koncepcii-i-vnedrenii-pravil-gmp-v-rossii-chast-1/ [Дата обращения – 20.01.2019]

3. ГОСТ Р ИСО 9001-2015 Системы менеджмента качества. Требования.

4. Правила надлежащей производственной практики. Утверждены приказом Министерства промышленности и торговли РФ от 14 июня 2013 г. № 916.

SUMMARY

MODERN APPROACH TO STANDARDIZATION OF THE ENSURANCE OF PRODUCTION OF MEDICINES

Ditkovsky G.A., 2th year student
Yaroslavl State Technical University
150023, Yaroslavl, Moskovsky Prospect, 88, Russian Federation

The article summarizes the analytical materials on the standardization of drugs according to the requirements of GMP in the conditions of modern pharmaceutical production.

Key words: *Good Manufacturing Practices (GMP), Standardization, Biological Substance Production.*

REFERENCES

1. GOST R 52249-2004. Rules of production and quality control of medicines.

2. Meshkovsky A.P., Bykov A.V., Vasilyev S.V. On the concept and implementation of GMP rules in Russia // News of pharmaceutical enterprises and industries, 2009. Available at https://gmpnews.ru/2010/03/o-koncepcii-i-vnedrenii-pravil-gmp-v-rossii-chast-1/ [Accessed 20.01.2019]

3. GOST R ISO 9001-2015 Quality Management Systems. Requirements.

4. 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 s.

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ ПОГЛОЩЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ СОРБЕНТАМИ

Жигалина А.А., студ. 5 курса
Руководители: **Арсениев Н.А.**, доцент, к.б.н., **Степанова Е.Н.**, доцент, к.х.н.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: anna.zhigalina.97@mail.ru

Предложен метод оценки эффективности удаления (элиминации) тяжелых металлов из водных растворов.

Ключевые слова: *сорбция, тяжелые металлы, свинец, спектрофотометрия.*

Ухудшение экологической обстановки влияет как на растения и животных, так и на человека, поэтому продолжаются поиски эффективного способа удаления тяжелых металлов, как одного из источников экологических загрязнений и отравлений [1]. Активно ведутся разработки новых сорбентов, способных наиболее результативно связывать как двухвалентные катионы тяжелых металлов, так одно- и трехвалентные. В литературе представлены способы статической и динамической сорбции тяжелых металлов [2].

В настоящее время изучена способность Полисорба и Ваулена (активированного углеволокнистого сорбента) к поглощению бактериальных токсинов и различных белков из организма и очистки сточных вод от ароматических углеводородов [3].

В работе представлены исследования взаимодействия данных сорбентов с тяжелыми металлами на примере Pb^{2+}. Изучение сорбции проводили в статическом режиме в зависимости от времени сорбции. В коническую пробирку вводили 10мл раствора точно известной концентрации $Pb(CH_3COOH)_2$ (0,1 мг/мл), устанавливали pH 7,5 – 8,0, вносили 0,1 г сорбента, плотно закрывали крышкой и перемешивали 30 – 120 мин в зависимости от поставленной задачи. После сорбции сорбент отделяли центрифугированием и фильтрацией. Измерение оптической плотности фильтрата проводили спектрофотометрическим методом в видимой области спектра по реакции образования комплекса дитизоната свинца. Параллельно проводили 5 опытов, полученные данные математически обрабатывали. Концентрацию Pb^{2+} в фильтрате после сорбции определяли по построенному ранее калибровочному графику [4] (рис. 1).

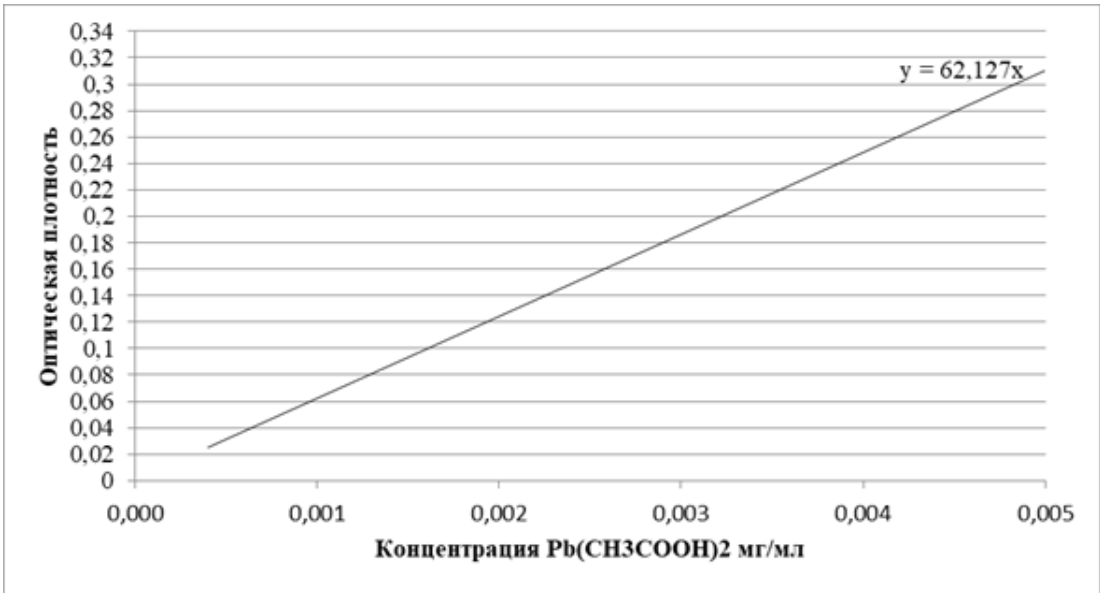


Рис. 1. Калибровочный график для определения концентрации Pb^{2+} в исследуемых растворах

Изменение концентрации свинца в зависимости от времени по сравнению с исходным раствором ($Pb(CH_3COOH)_2$ 0.1 мг/10 мл) для Полисорба представлены в таблице 1.

Таблица 1

Зависимость концентрации Pb^{2+} после сорбции от времени сорбции (Полисорб)

Время, мин	Концентрация, мг/10мл
30	0,0193
60	0,0081
90	0,0036
120	0,0076

Более наглядно данная зависимость представлена на рис. 2.

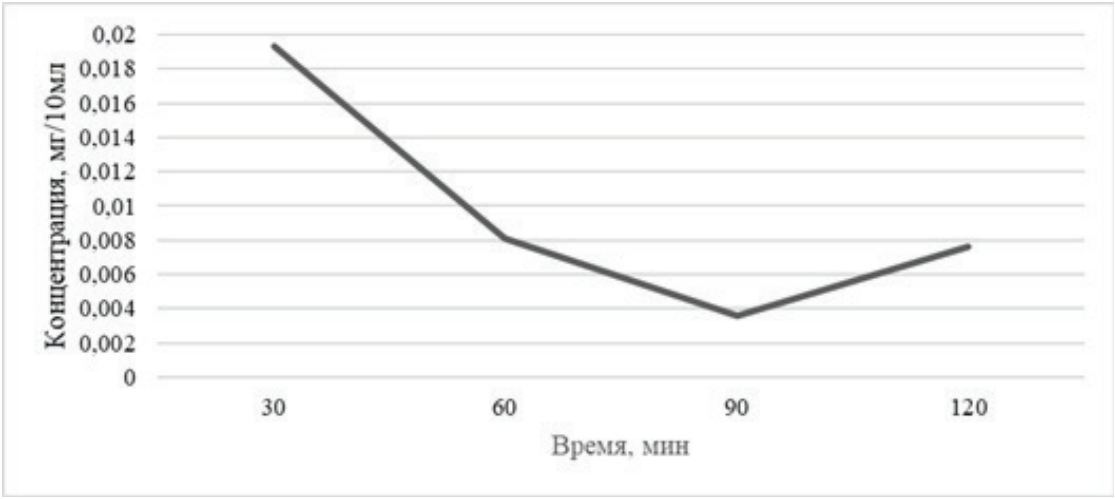


Рис. 2. Изменение концентрации Pb^{2+} в зависимости от времени сорбции (Полисорб)

Изменение концентрации свинца в зависимости от времени по сравнению с исходным раствором ($Pb(CH_3COOH)_2$ 0.1 мг/10 мл) для Ваулена представлены в таблице 2.

Таблица 2

Зависимость концентрации Pb^{2+} после сорбции от времени сорбции (Ваулен)

Время, мин	Концентрация мг/10мл
30	0,0576
60	0,0324
90	0,0474
120	0,0585

Так же данную зависимость можно представить графически (рис. 3).

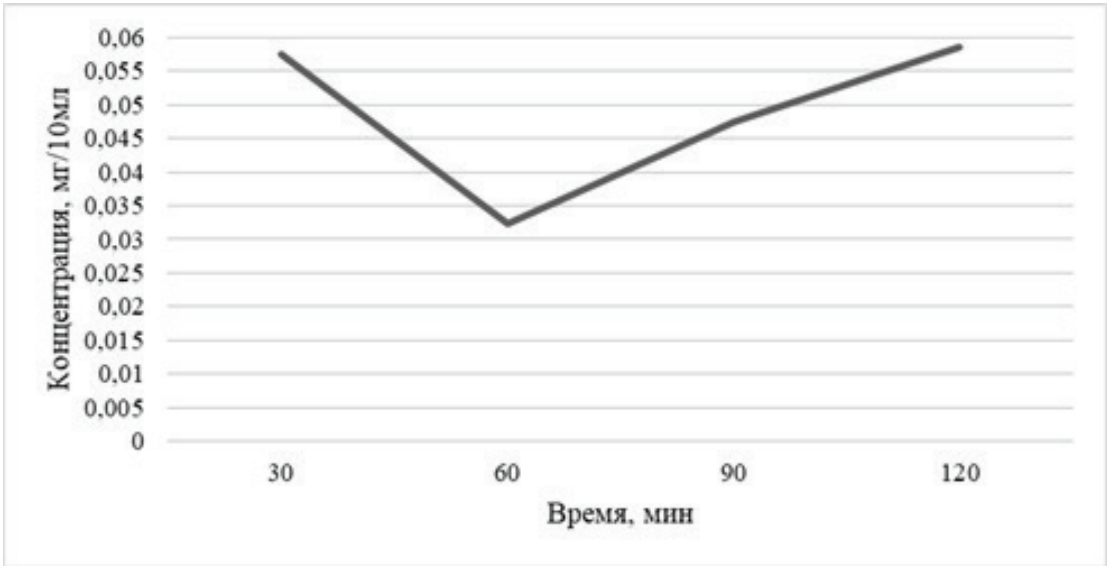


Рис. 3. Изменение концентрации Pb^{2+} в зависимости от времени сорбции (Ваулен)

По полученным данным можно сделать вывод, что скорость снижения концентрации Pb^{2+} существенно отличается: за первые 30 минут сорбции Полисорб способен уменьшить исходную концентрацию в 5 раз, в то время как Ваулен в 2 раза; по истечении 90 мин проба с Полисорбом демонстрирует снижение концентрации ионов свинца практически в 28 раз по сравнению с исходной, при времени сорбции в 60 мин Ваулен демонстрирует максимально возможное снижение концентрации свинца в модельном растворе, а именно в три раза. Повышение концентрации свинца в условиях опыта с Полисорбом происходит медленно и начинается по достижении 90 мин, в пробе с Вауленом проявляется быстрое повышение концентрации, которое начинается уже после 60 мин эксперимента.

По нашему мнению, повышение концентрации объясняется десорбцией ионов свинца обратно в раствор. В условиях эксперимента Полисорб является практически на 90 процентов более эффективным сорбентом для ионов свинца, нежели Ваулен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клемпер, А.В. Изучение содержания неорганических экотоксикантов в некоторых видах лекарственного растительного сырья Северо-Запада Российской Федерации: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. фарм. наук (14.04.02): защищена 27.12.13 / Клемпер Алексей Владимирович; Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия. – Санкт-Петербург, 2013. – 24 с.

2. Митракова, Т. Н. Применение материалов естественного происхождения для сорбционной очистки сточных вод от ионов меди (II): дис. на соиск. учен. степ. канд. тех. наук (03.02.08) / Митракова Татьяна Николаевна; Курский государственный университет. – Курск, 2017. – 126 с.

3. Беляков, Н.А. Адсорбенты. Каталог-справочник. – СПб.: СПб МАПО, 1997. – 80 с.

4. Методическое письмо об определении малых количеств свинца в биологическом материале. – Москва. – 1970.

SUMMARY

STUDYING THE DYNAMICS OF HEAVY METALS' ABSORBTION BY SORBENTS

Zhigalina A.A., 5th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popova St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A method for evaluating the efficiency of removal (elimination) of heavy metals from aqueous solutions is proposed.

***Key words**: sorption, heavy metals, lead, spectrophotometry.*

REFERENCES

1. Klemper, A.V. The study of the content of inorganic ecotoxicants in some types of medicinal plant materials of the North – West of the Russian Federation: thesis on the competition scholarly PhD of pharm. sciences (04.14.02): defended 12.27.13 / Klemper Aleksey Vladimirovich; St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. – St. Petersburg, 2013. – 24 p.

2. Mitrakova, T. N. Use of materials of natural origin for sorption purification of wastewater from copper (II) ions: thesis on the competition scholarly PhD of technical sciences (03.02.08) / Mitrakova Tatiana Nikolaevna; Kursk State University. – Kursk, 2017. – 126 p.

3. Belyakov, N.A. Adsorbents. Directory. – SPb.: SPb MAPS, 1997. – 80 p.

4. Methodological letter on the determination of small amounts of lead in biological material. – Moscow. – 1970.

ПОЛЯРИМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РАСТВОРОВ L-АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИДЕ

Зайцева С.А., магистрант 2 года обучения
Руководитель: **Левицкая О.В**., к.х.н.,
ассистент кафедры фармацевтической и токсикологической химии
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
117198, Москва, Миклухо-Маклая, 6, Российская Федерация

E-mail: rein_deer19@bk.ru

В работе представлены результаты поляриметрического исследования растворов фармацевтической субстанции L-аскорбиновой кислоты (АК) в диметилсульфоксиде (ДМСО). Обнаружено нарушение закона Био в области низких концентраций.

Ключевые слова: *аскорбиновая кислота, диметилсульфоксид, поляриметрия, нарушение закона Био.*

Введение

Свойства L-аскорбиновой кислоты вызывают большой интерес научного сообщества несмотря на многолетнюю историю её применения в медицине [1]. АК широко используется при производстве лекарственных средств в качестве активной фармацевтической субстанции, а также как вспомогательное вещество-антиоксидант. Ранее доказано влияние содержания дейтерия в воде на оптическую активность растворов АК [2]. Целью данной работы являлось исследование влияния полярного растворителя – диметилсульфоксида (ДМСО) на оптическую активность АК.

Экспериментальная часть

В работе использовали L-аскорбиновую кислоту («Химмед», 99,8%), диметилсульфоксид («Sigma-Aldrich», 99,9%, безводный). Угол оптического вращения измеряли на поляриметре Atago POL-1/2 (Япония) с внешним модулем Пельтье при постоянной температуре (25°C). Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Origin Pro 9.1.

Согласно закону Био $[\alpha]\frac{T}{\lambda} = \frac{100 \cdot \alpha}{L \cdot C}$, удельное вращение [α] раствора оптические активной фармацевтической субстанции при определенной температуре (T) и длине волны (λ) не зависит от концентрации (C).

Экспериментально обнаружено увеличение значений удельного вращения при концентрациях АК в ДМСО ниже 0,025% (рис. 1).

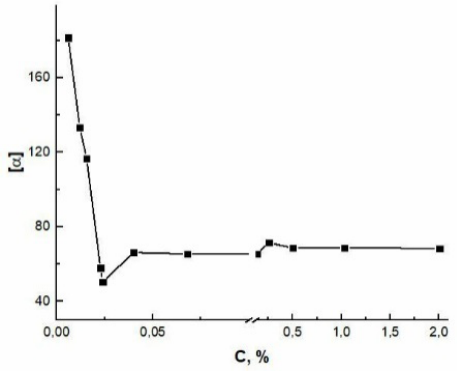


Рис. 1. Зависимость значения удельного вращения растворов АК в ДМСО (n=5, P=0,99)

Наблюдаемый эффект может быть объяснён формированием неоднородных надмолекулярных структур – гигантских гетерогенных кластеров (ГГК), образуемых растворителем под влиянием молекул оптически активного соединения [3]. Описываемый эффект носит название «solvent imprinting» или «сержант-солдат» [4] и был неоднократно подтвержден в теоретических и экспериментальных исследованиях [5]. Наблюдаемое явление полностью исчезает в тяжелой воде D2O и проявляется по мере снижения отношения изотопологов водорода [D]/[H].

Выводы

В работе доказано нарушение закона Био для растворов аскорбиновой кислоты в ДМСО в области малых концентраций. Полученные результаты свидетельствуют о влиянии природы растворителя на значения удельного вращения оптически активных соединений, а также индукцию хиральности в надмолекулярных структурах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Travica, N. Vitamin C Status and Cognitive Function: A Systematic Review / N. Travica, K. Ried, A. Sali, [et al.] // Nutrients. Vol. 9, Issue 9. – 2017. – pp. 960-981.

2. Syroeshkin, A. V. Polarimetric research of pharmaceutical substances in aqueous solutions with different water isotopologues ratio / A. V. Syroeshkin, T. V. Pleteneva, E. V. Uspenskaya. [et al.] // International Journal of Applied Pharmaceutics. Vol. 10, Issue 5. – 2018. – pp. 243-248.

3. Elia V. Chiral micron-sized H2O aggregates in water: circular dichroism of supramolecular H2O architectures created by perturbing pure water / V. Elia, T.A. Yinnon, R. Oliva, [et al.] // Water. Vol. 8. – 2017. – pp.1-29.

4. Nagata, Y. Solvent-Dependent Switch of Helical Main-Chain Chirality in Sergeants-and-Soldiers-Type Poly(quinoxaline-2,3-diyl)s: Effect of the Position and Structures of the «Sergeant» Chiral Units on the Screw-Sense Induction / Y. Nagata, T. Yamada, T. Adachi. [et al.] // Journal of the American Chemical Society. Vol. 135, Issue 27. – 2013. – pp. 10104−10113.

5. Anderson, T. W. The sergeants-and-soldiers effect: chiral amplification in naphthalenediimide nanotubes / T. W. Anderson, J. K. M. Sanders, G. D. Pantoş // Organic & Biomolecular Chemistry. Vol. 8, Issue 19. – 2010. – pp. 4274–4280.

SUMMARY

POLARIMETRIC STUDY OF ASCORBIC ACID SOLUTIONS IN DIMETHYL SULFOXIDE

Zaytseva S. A., 2nd year master student
Peoples' Friendship University of Russia
117198, Moscow, Mikluho-Maklaya St., 6, Russian Federation

E-mail: rein_deer19@bk.ru

The article presents the results of polarimetric study of ascorbic acid solutions in dimethyl sulfoxide. The infringement of Biot's Law was found in solutions at low concentration.

Key words: *ascorbic acid, dimethyl sulfoxide, polarimetry, the Biot low.*

REFERENCES

1. Travica, N. Vitamin C Status and Cognitive Function: A Systematic Review / N. Travica, K. Ried, A. Sali, [et al.] // Nutrients. Vol. 9, Issue 9. – 2017. – pp. 960-981.

2. Syroeshkin, A. V. Polarimetric research of pharmaceutical substances in aqueous solutions with different water isotopologues ratio / A. V. Syroeshkin, T. V. Pleteneva, E. V. Uspenskaya. [et al.] // International Journal of Applied Pharmaceutics. Vol. 10, Issue 5. – 2018. – pp. 243-248.

3. Elia V. Chiral micron-sized H2O aggregates in water: circular dichroism of supramolecular H2O architectures created by perturbing pure water / V. Elia, T.A. Yinnon, R. Oliva, [et al.] // Water. Vol. 8. – 2017. – pp.1-29.

4. Nagata, Y. Solvent-Dependent Switch of Helical Main-Chain Chirality in Sergeants-and-Soldiers-Type Poly(quinoxaline-2,3-diyl)s: Effect of the Position and Structures of the «Sergeant» Chiral Units on the Screw-Sense Induction / Y. Nagata, T. Yamada, T. Adachi. [et al.] // Journal of the American Chemical Society. Vol. 135, Issue 27. – 2013. – pp. 10104−10113.

5. Anderson, T. W. The sergeants-and-soldiers effect: chiral amplification in naphthalenediimide nanotubes / T. W. Anderson, J. K. M. Sanders, G. D. Pantoş // Organic & Biomolecular Chemistry. Vol. 8, Issue 19. – 2010. – pp. 4274–4280.

ВЛИЯНИЕ ПРИРОДЫ РАСТВОРИТЕЛЯ И КОНЦЕНТРАЦИИ ФОСФОЛИПИДА НА РАЗМЕР ЛИПОСОМ

Ильющенко А.Ю., Романова Д.А., студ. 3 курса
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*:* bazilic8@gmail.com, sanya-nevel@yandex.ru

В данной работе были синтезированы липосомы в воде путем ультразвукового диспергирования растворов фосфатидилхолина в различных растворителях. Изучено влияние концентрации фосфатидилхолина и добавок различных растворителей на размер липосом и величину критической концентрации мицеллообразования.

Ключевые слова: *липосомы, фосфатидилхолин, спектрофотометрия, поверхностное натяжение, критическая концентрация мицеллообразовани.*

Липосомы представляют собой коллоидные образования, состоящие из небольшого объема водной фазы, отделенной от объема раствора замкнутым липидным бислоем. Многие фосфолипиды при диспергировании в воде самопроизвольно образуют гетерогенную смесь везикулярных структур, состоящих из нескольких бислойных концентрических оболочек. При получении липосом возможно контролировать их внутреннее содержимое, состав бислоя и его кривизну (размер липосом). Обычно липосомы разделяют на малые (d~20÷50 нм), большие (d~50÷500 нм) и гигантские (до 300 мкм). [1]

Липосомы широко используются в качестве контейнеров для инкапсулирования и контролируемого высвобождения биологически активных веществ. Несмотря на значительный прогресс в области создания липосомальных контейнеров, лишь немногие лекарственные препараты были реализованы на практике. Основные причины неудач – ограниченная емкость липосомального контейнера, низкая эффективность захвата липосом целевыми клетками. В связи с этим возникает необходимость детального изучения свойств данных структур.

Экспериментальная часть

В качестве исходного фосфолипида для получения липосом в работе использовался фосфатидилхолин (лецитин), относящийся к классу соевых фосфолипидов, которые находят все более широкое применение в составе лекарственных препаратов и в виде липосом как носителей активных соединений в фармацевтической промышленности. Фосфатидилхолин состоит из глицерола (основа структуры), двух цепей жирных кислот и фосфорилированного холина (рис. 1). [2]

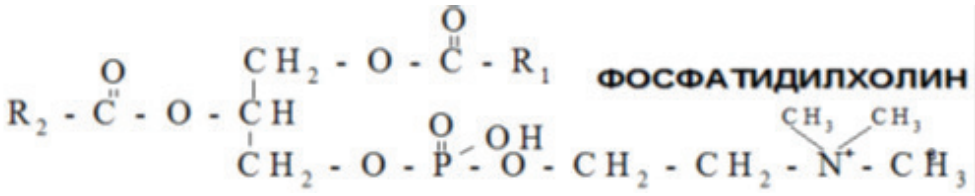


Рис. 1. Строение фосфатидилхолина

Ход работы. Приготовлены насыщенные растворы фосфатидилхолина в различных растворителях: вода, этанол, пропанол, и четыреххлористый углерод. Из них методом разведения получены суспензии, состоящие из насыщенного раствора фосфолипида в различных растворителях и воды. Для приготовления суспензии отбирали 4, 10, 20, 30, 40 мл насыщенного раствора фосфолипида и доводили водой до 100мл. Учитывая, что растворимость фосфолипида в $CC1_4$ значительно выше, чем в других растворителях для приготовления суспензий в этом случае готовили более низкие концентрации: 0,4, 2, 4 %. Объемные концентрации суспензий фосфолипида φ составили соответственно 4%, 10%, 20%, 30%, 40%, а для $CC1_4$ –

0,4%, 2%, 4%. Далее путём ультразвукового диспергирования (УЗД1-0,063/22) синтезированы липосомы. Время диспергирования – 5 минут.

Определена критическая концентрация мицеллообразования ККМ по изотерме поверхностного натяжения. Поверхностное натяжение определялось по методу отрыва кольца. Одновременно определены размеры частиц по рассеиванию света [3, 4], использовался спектрофотометр СФ-2000.

Затем растворы повторно диспергировали и повторили измерения. Продолжительность второго диспергирования – 15 минут.

На рис. 2 приведены изотермы поверхностного натяжения исследуемой системы для растворов воды после 1-го и 2-го последовательных диспергированиях. Видно, что время диспергирования не влияет на величину поверхностного натяжения. Аналогичные зависимости наблюдаются и у других растворителей.

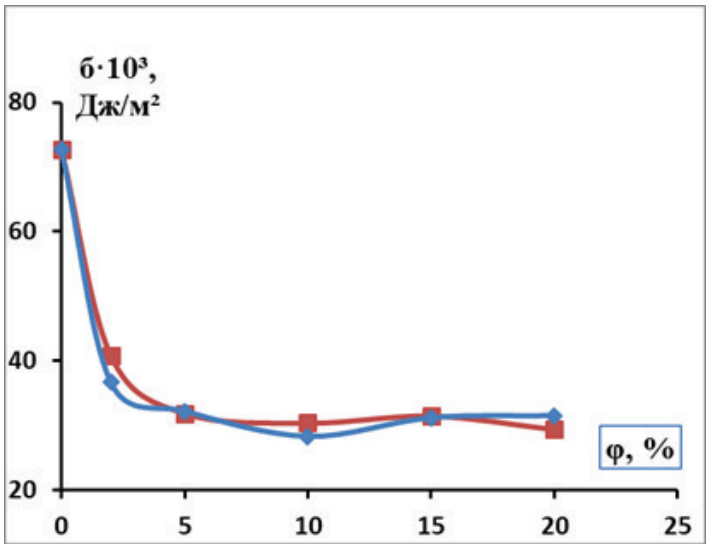


Рис. 2. Изотермы поверхностного натяжения: – 1-ое диспергирование; – 2-ое диспергирование

По точкам перелома кривых определены ККМ (в %) для всех растворителей. Для воды ККМ, концентрация при которой начинают образовываться мицеллы, соответствуют концентрации фосфолипида в системе, состоящей из 2 мл насыщенного раствора фосфолипида в воде и 98 мл

В таблице 1 приведены величины радиуса липосом, полученных диспергированием водных растворов фосфолипида.

Таблица 1

Радиус липосом, синтезированных диспергированием водных суспензий фосфолипида

Суспензия насыщенного раствора фосфолипида /вода (до 100 мл)		
	r, нм	
С, мл	1-ое диспергирование	2-ое диспергирование
2	68	-
5	90	92
10	97	93
15	105	104
20	110	109

Из таблицы 1 видно, что радиус липосом возрастает с ростом концентрации фосфолипида, что согласуется с теоретическими представлениями о процессах мицеллообразования [4]. В работе установлено, что достаточно 5 минутное диспергирование. Дальнейшее увеличение времени диспергирования не влияет на размер частиц.

Далее установлено, что размер липосом зависит не только от концентрации фосфолипида, но и от растворителя, в котором предварительно растворяют фосфолипид. Радиус липосом в воде составляет 20-30, нм, в пропаноле 40-70 нм. Самые большие частицы синтезированы из растворов $CC1_4$ – от 100 до 220 нм. Возможно, это связано связанно с высокой растворимостью фосфолипида в $CC1_4$, с другой стороны $CC1_4$ может внедряться в бислои фосфолипида и увеличивать размер липосом. Для решения этого вопроса требуется дополнительные исследования.

Выводы.

В работе установлено, что размер липосом в значительной степени определяется исходным растворителем фосфолипида. Размер липосом растет с ростом концентрации фосфолипида.

ЛИТЕРАТУРА

1. Комплексы катионных полимерных микросфер с отрицательно заряженными липосомами / к.х.н. О.В. Заборова. – Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова. – Москва, 2014. – 101 с.

2. Биологическая активность соевых фосфолипидов / О.М. Ипатова, Н.Н. Прозоровская, Т.Н. Торховская, В.С., Баранова, Д.А., Гусева. -Государственно учреждение Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Орехович РАМН, Москва, 2004. – 450 с.

3. Лабораторный практикум по физической и коллоидной химии: учебное пособие / под ред. А. П. Беляева; сост. В. И. Кучук, И. Б. Дмитриева, А. П. Беляев. – СПБ: СПХФА, 2005. – 100 с.

4. Физическая и коллоидная химия: учебник для вузов / А. П. Беляев, В. И. Кучук; под ред. А. П. Беляева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 752 с.

SUMMARY

EFFECT OF SOLVENT NATURE AND PHOSPHOLIPID CONCENTRATION ON LIPOSOM SIZE

Iliushchenko A.Y., Romanova D.A., 3th year students
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

In this work, liposomes were synthesized in water using ultrasonic dispersion of phosphatidylcholine solutions in various solvents. The influence of the concentration of phosphatidylcholine and additives of various solvents on the size of liposomes and the value of the critical concentration of micelle was studied.

Key words: *liposomes, phosphatidylcholine, spectrophotometry, surface tension, critical micelle concentration.*

REFERENCES

1. Complexes of cationic polymer microspheres with negatively charged liposomes / Ph.D. O.V. Zaborova – Moscow State University. – Moscow, 2014. – 101 p.

2. The biological activity of soybean phospholipids / O.M. Ipatova, N.N. Prozorovskaya, T.N. Torkhovskaya, B.C., Baranova, DA, Guseva. – State Institution Research Institute of Biomedical Chemistry. – Moscow, 2004. – 450 p.

3. Laboratory Workshop on Physical and Colloid Chemistry: a textbook / by ed. A.P. Belyaev; status V. I. Kuchuk, I. B. Dmitrieva, A. P. Belyaev. – SPB: SPSCPA, 2005. – 100 p.

4. Physical and colloidal chemistry: a textbook for universities / A. P. Belyaev, V. I. Kuchuk; by ed. A.P. Belyaev. – 2nd ed., Pererab. and add. – M.: GEOTAR-Media, 2012. – 752 p.

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ РАЗДЕЛЕНИЯ ИЗОНИАЗИДА И ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ИХ СОВМЕСТНОМ ПРИСУТСТВИИ МЕТОДОМ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА

Казанова А.Н., студент 4 курса
Руководители: Михайлова Н.В., кандидат хим. наук, доцент;
Лалаев Б.Ю., кандидат хим. наук, доцент.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: l1ka97@mail.ru

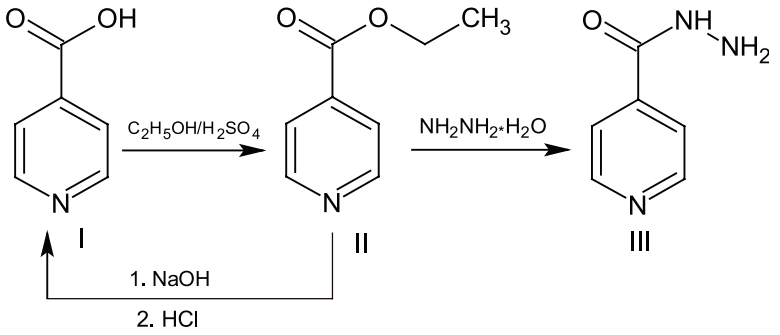
Изучена возможность разделения изониазида и изоникотиновой кислоты при их совместном присутствии методом капиллярного электрофореза с целью их дальнейшего количественного определения. Исследовано влияние состава буферного раствора. Осуществлен выбор метода разделения.

Ключевые слова*: капиллярный электрофорез, изониазид, изоникотиновая кислота, противотуберкулезные препараты.*

Введение

Изониазид (пиридин-4-карбгидразид, 4-пиридинкарбогидразид, гидразид изоникотиновой кислоты, ГИНК) является в настоящее время одним из наиболее эффективных синтетических противотуберкулезных препаратов, оказывает бактерицидное действие и имеет хорошую, переносимость при длительном лечении людей больных туберкулезом.

Один из наиболее технологичных методов получения изониазида (III) заключается в этерификации изоникотиновой кислоты (I) с последующей обработкой этилпиридин-4-карбоксилата (II) гидразин гидратом (схема 1) [1].



Необходимо отметить, что в ходе синтеза изониазида все полученные маточные растворы со стадии получения технического изониазида и с операции его очистки могут быть утилизированы. На стадии очистки изониазида остаток и этиловый эфир изоникотиновой кислоты можно гидролизовать до изоникотиновой кислоты (схема 1) с последующим возвращением в производство. В связи с этим необходим контроль содержания изоникотиновой кислоты на заключительной стадии процесса.

В последние 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 разделения изониазида и изоникатиновой кислоты при их совместном присутствии методом капиллярного электрофореза с целью их дальнейшего количественного определения.

Экспериментальная часть

В данной работе использовали систему капиллярного электрофореза «Капель-103РТ», производства НПП АФ «Люмэкс», снабженную кварцевым капилляром с внешним полиимидным защитным покрытием (внутренний диаметр 75 мкм, внешний 365 мкм. Для регистрации электрофореграмм осуществляли прямое УФ-детектирования (254 нм) непосредственно в капилляре. Спектры анализируемых компонентов получали с использованием спектрофотометра SHIMADZU 1240. Для приготовления растворов ведущих электролитов использовали: боратный буферный раствор, калий тетраоксалат 2-водный; 0,1 М хлоруксусную кислоту, раствор додецилсульфата натрия.

Предварительно снятые спектры поглощения изониазида и изоникатиновой кислоты в УФ-области подтвердили возможность прямого детектирования при длине волны 254 нм, находящейся в области максимального поглощения веществ.

Первоначально в качестве ведущего электролита был выбран боратный буфер с pH = 9. При этом значении pH изоникотиновая кислота присутствует в анионной форме, обладающей меньшей электрофоретической подвижностью, чем электроосмотический поток. Изониазид как нейтральная частица мигрирует вместе с электроосмотичеким потоком. Введение в буферный раствор анионного поверхностно-активного вещества (додецилсульфата натрия) не способствовало изменению электрофоретической подвижности изониазида по отношению к электроосмотическому потоку. Переход к кислой среде (pH = 3,13) с использованием хлоруксусной кислоты в качестве ведущего электролита позволил изменить электрофоретическую подвижность изониазида. Изониазид и изоникотиновая кислота в кислой среде находятся в виде катионов за счет протонирования азота. В связи с этим подвижности изониазида и никотиновой кислоты выше электроосмотического потока.

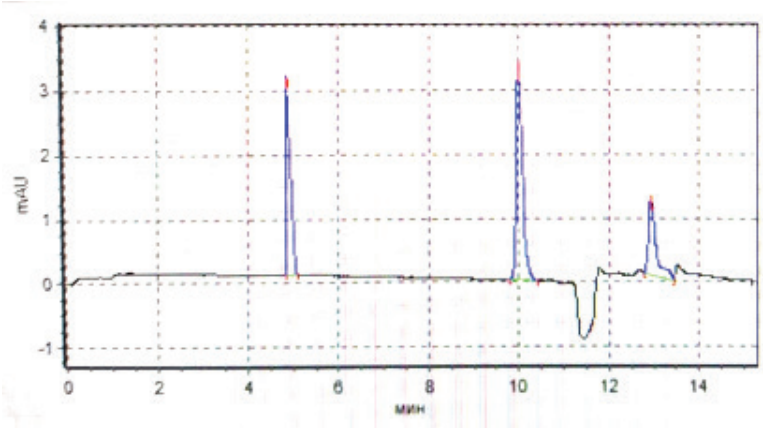


Рис. 1. Электрофореграмма раствора изониазида (50 мг/мл), изоникотиновой кислоты (50 мг/мл), маркера потока – ацетона. Ведущий электролит: хлоруксусная кислота pH = 3,13.

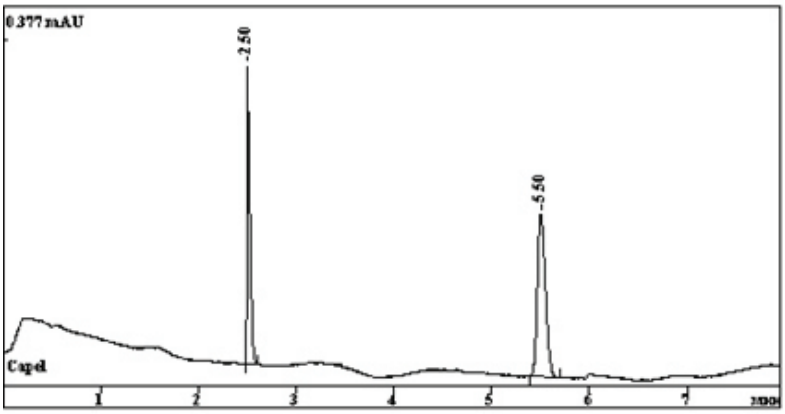


Рис. 2. Электрофореграмма раствора изониазида (50 мг/мл), изоникотиновой кислоты (50 мг/мл). Ведущий электролит: хлоруксусная кислота pH = 1,93

Снижение pH до 1,93 приводит к уменьшению времени миграции анализируемых компонентов: время миграции изониазида t = 2,5 мин., изоникотиновой кислоты t = 5,50 мин (рис. 2) и, следовательно, уменьшению времени анализа.

Таким образом, за счет изменения pH ведущего электролита удалось добиться изменения заряда анализируемых частиц и, как следствие, изменения электрофоретических подвижностей, позволяющего раздельное выделение изониазида и изоникотиновой кислоты.

Дальнейшие исследования планируется связать с определением предела обнаружения изониазида и изоникотиновой кислоты при их совместном присутствии методом зонного капиллярного электрофореза. Условия проведения анализа представлены в таблице 1.

Таблица 1

Условия проведения анализа методом зонного капиллярного электрофореза

Буфер	$CH_2ClCOOH$
Проба	Раствор изониазид+изоник к-та
Капилляр	L эфф/L общ = 50/60 см ID = 75мкм
Ввод пробы	30 мбар* (5с – 15с)
Напряжение	17 – 25 кВ
Детектирование	254 нм
Температура	+20 °С

Выводы

Изучена возможность разделения изониазида и изоникотиновой кислоты при их совместном присутствии методом капиллярного электрофореза с целью их количественного определения. Исследовано влияние состава буферного раствора. Осуществлен выбор метода разделения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рубцов М.В., Байчиков А.Г. «Синтетические химико-фармацевтические препараты» М. Медицина. 1971. 328 с.

2. Государственная фармакопея 13 издания ОФС. 1.2.1.0022.15

SUMMARY

STUDYING THE POSSIBILITY OF ISONIAZIDE AND ISONICOTTINIC ACID SEPARATION WITH THEIR JOINT PRESENTATION BY CAPILLARY ELECTROPHORESIS

Kazanova A.N., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The possibility of separation of isoniazid and isonicotinic acid in their joint presence by capillary electrophoresis for further quantitative determination was studied. The influence of the buffer solution composition is investigated. The choice of the separation method is made/

Key words: *capillary electrophoresis, isoniazid, isonicotinic acid, anti-tuberculosis drugs.*

REFERENCES

1. Rubtsov M.V., Baichikov A.G. «Synthetic chemical-pharmaceutical substances» M. Medicina. 1971. 328 p.

2. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIII edition OFS.1.2.1.0022.15

МЕТОД ЛАЗЕРНОЙ ДИФРАКЦИИ СВЕТА В КИНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ РАСТВОРЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ

Казымова И.В., магистрант 1 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**: kazimova.ilaha96@gmail.com*

В статье приведены результаты применения фармакопейного метода лазерной дифракции света для кинетической оценки растворения активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) на основании регистрации во времени величины лазерного светозатемнения. По законам кинетики первого порядка рассчитаны константы скорости растворения АФИ в воде. Предложенный подход может быть применен для дополнения существующего в ГФ РФ теста «Растворимость», а также для производственного контроля качества лекарственных субстанций.

***Ключевые слова:** лазерная дифракция, кинетика растворения, константа скорости растворения.*

Известно, что проявление фармакологического эффекта во многих случаях обусловлено сродством АФИ к клеточным рецепторам. Этот факт является важнейшим параметром для системы отбора лекарственных веществ–кандидатов [1]. Методология поиска новых БАВ с рецепторной активностью включает методы QSAR, CoMFA, CoMMA, WHIM и др. [2]. Однако, другие факторы, такие как растворимость, распределение в несмешивающихся фазах, абсорбционные свойства, характеристики активного и пассивного транспорта не менее значимы для in vivo процессов. Биодоступность перорально вводимых лекарственных средств зависит от их способности абсорбироваться через желудочно-кишечный тракт. Поэтому повышение скорости растворения таких препаратов будет способствовать увеличению их биодоступности [3].

В мировые фармакопеи – США, Евросоюза, Японии, РФ – включена статья «Растворимость», методика которой дает приблизительные показатели растворимости. Например, для мало растворимых лекарственных субстанций, массой 1 г необходим объем растворителя от 100 мл до1000 мл. Нами впервые применены метода лазерной дифракции света для оценки во времени растворения малорастворимых лекарственных субстанций. Данный подход представляет интерес для применения экспресс-методов контроля качества лекарственных веществ в направленной разработке новых лекарственных препаратов с заранее заданными свойствами (drug design), поскольку основывается, в том числе, на данных по растворимости веществ-кандидатов [4].

Предложенный нами подход даёт возможность объективной оценки растворения АФИ на основании изменения интегральных характеристик дисперсности субстанции во времени и позволяет осуществить количественную оценку с расчетом константы скорости k (c^{-1}).

Цель работы – исследовать кинетику растворения в воде лекарственной субстанции группы фторхинолона методом лазерной дифракции света.

Экспериментальная часть

Объект исследования: лекарственная субстанция моксифлоксацина гидрохлорида (рис. 1), партия производителя № MXI0615003; партия ОКК № 35022016.

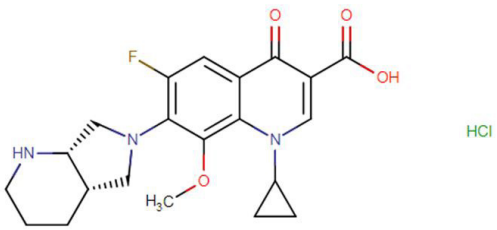


Рис. 1. Структурная формула моксифлоксацина гидрохлорида

Химическое название: 1-Циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-8-метокси-7-[(4aS,7aS)-октагидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил]-4-оксо-3-хинолин-карбоновая кислота (в виде гидрохлорида)

Растворитель: вода MiliQ.

В качестве прибора измерения использовали лазерный дифрактометр Malvern 3600 Ec. Это универсальный инструментарий для быстрого и точного гранулометрического анализа (измерения распределения частиц по размерам) суспензий, эмульсий и сухих порошкообразных материалов. В чрезвычайно компактном корпусе сочетаются исключительные технические характеристики и возможности, простота и точность анализа в широчайшем диапазоне размеров частиц: миллиметры – микроны – нанометры; высокая надёжность результатов достигается благодаря максимальной автоматизации и исключению влияния оператора. В основе анализа размера частиц (гранулометрического анализа) используется метод лазерной дифракции. Распределение частиц по размерам вычисляется (восстанавливается) на основании измеренной угловой зависимости света, рассеянного частицами диспергированного образца. В режиме нормального функционирования ни образец, ни дисперсант не контактируют с поверхностями оптического модуля Malvern 3600 Ec – в контакте с образцами и дисперсантами находятся только рабочие поверхности кюветы и модулей диспергирования.

Методика исследования: навеску порошка исследуемой субстанции, соответствующей фармакопейной растворимости [ОФС Растворимость], помещали в кювету объемом 3 мл, заполненную растворителем. Для измерений в емкостной кювете объёмом 3 мл были взяты точные навески моксифлоксацина гидрохлорида m = 0,0300 г (или 1 г в 50 мл). Навеску порошка субстанции помещали в кювету с магнитной мешалкой измерительного блока Particlesizer «Malvern 3600 Ec» и добавляли объем растворителя 3 мл, отмеренный с помощью автоматической пипетки емкостью 500-5000 мкл. За начало измерения принимали момент добавления воды в кювету; измерения продолжали с интервалом в 10-20 секунд до полного растворения порошка субстанции. Момент окончания измерения фиксировался нами по прекращению изменения во времени величины измеряемого параметра laser obscuration, который характеризует потерю интенсивности света при введении дисперсного образца в измерительную ячейку в результате процессов отражения, поглощения, дифракции. Математически laser obscuration выражается формулой:

$$\boldsymbol{Obscuration = 1 - \frac{I}{I_0} \cdot 100\%}$$

где I – интенсивность света, измеренная детектором в присутствие образца в ячейке, Io – интенсивность света, измеренная детектором в отсутствие образца.

Температура воздуха: +22 C°

Проводилась статистическая обработка результатов, применяя программу OriginLab corporation.

Обнаружена экспоненциальная зависимость величины лазерного затемнения от времени в процессе растворения порошка субстанции в воде с разным содержанием тяжелого изотопа водорода.

Если считать, что изменением концентрации одного из реагентов – растворителя в процессе растворения можно пренебречь, тогда общий порядок кинетического уравнения равен единице, а реакция, протекающая в таких условиях – псевдопервого порядка [5]:

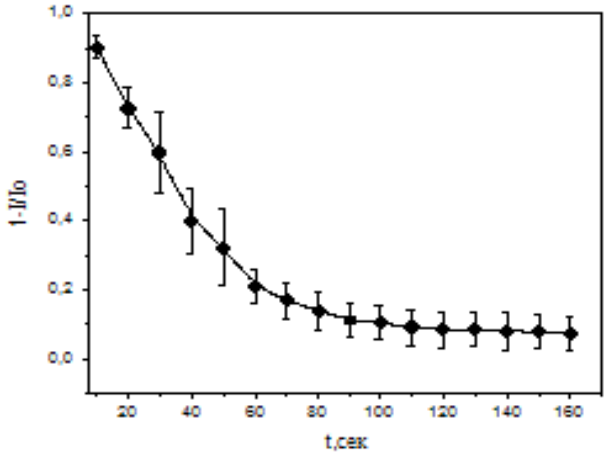


Рис. 2. Зависимость величины laser obscuration от времени при растворении Моксифлоксацина гидрохлорида в воде

Константу скорости реакции растворения порошка субстанции моксифлоксацина гидрохлорида определили по коэффициенту ***b*** уравнения прямой, как тангенс угла наклона к оси абсцисс: $tg\alpha = -\frac{d(laserobscuration)}{dt}$ (рис. 2, табл 1).

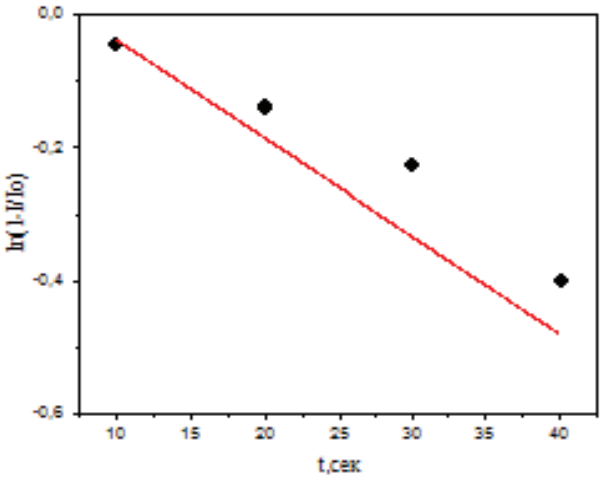


Рис. 3. Зависимость величины laser obscuration от времени при растворении Моксифлоксацина гидрохлорида в воде в полулогарифмических координатах K = 0,0011 ± 0.001 C^{-1}

Кинетика растворения моксифлоксацина гидрохлорида в воде представляет собой двухстадийный процесс: резкое уменьшение регистрируемого параметра растворимости порошка испытуемой субстанции от начала растворения (первая стадия) сменяется на постепенное снижение величины laser obscuration до выхода на плато (вторая стадия), что фиксировалось нами как полное растворение субстанции. Первая стадия является скорость–определяющей.

Повторяемость методики определяли в условиях, при которых пять независимых результатов измерений получали одним методом, в одной лаборатории, одним лаборантом–исследователем, с использованием одного лазерного измерителя дисперсности, в пределах короткого промежутка времени.

Таблица 1

Оценка повторяемости методики

K, c^{-1}	$(\overline{k} \perp \Delta\overline{k})$, c^{-1} $t_{p,f}$ = 4,30 при n = 3, f = 2 и P = 0,95	$\overline{\varepsilon}$, %
0,011	0,0011±0,001	22,72

Выводы

Результаты исследования кинетики растворения лекарственных субстанций в воде с применением фармакопейного метода лазерной дифракции показали значительные его преимущества в оценке качества АФИ в сравнении с фармакопейным тестом «Растворимость»: метод даёт возможность объективной оценки растворения во времени на основании изменения интегральных характеристик дисперсности и позволяет рассчитать константу скорости $k(c^{-1})$. Оценка количественной характеристики растворения АФИ и результаты валидации делает данную методику пригодной для контроля качества, стандартизации ЛС, что позволит использовать её в дополнение к уже существующему фармакопейному тесту «Растворимость».

ЛИТЕРАТУРА

1. Craven, C.J. A model to explain specific cellular communications and cellular harmony: – a hypothesis of coupled cells and interactive coupling molecules/ C.J. Craven // Theor Biol Med Model. – 2014. – V.11. – P. 40-47. doi: 10.1186/1742-4682-11-40.

2. Казанчева, О.Д.Методология поиска новых биологически активных фармакологических веществ с рецепторной активностью / О.Д. Казанчева, А.С. Герасименко // International journal of applied and fundamental research. −2016. – № 8. − P. 522-525.

3. Dorozhkin, S.V. Dissolution mechanism of calcium apatites in acids: A review of literature / S. V. Dorozhkin // World J Methodol. −2012. – V. 2(1). − P. 1-17.

4. Jawahar, N. Enhanced oral bioavailability of an antipsychotic drug through nanostructured lipid carriers/ N. Jawahar, P.K. Hingarh, R. Arun, J. Selvaraj, A. Anbarasan, S. Sathianarayanan, G. Nagaraju // Int J Biol Macromol.− 2018. V. 110. – P. 269-275.

5. Zhao, S. Immobilization of phenanthrene onto gemini surfactant modified sepiolite at solid/aqueous interface: Equilibrium, thermodynamic and kinetic studies / S. Zhao, G. Huang, S. Mu, C. An, X. Chen. −2017. – V. 598. – P. 619-627.

SUMMARY

THE METHOD OF LASER DIFFRACTION OF LIGHT IN KINETIC STUDIES OF THE DISSOLUTION OF MEDICINAL SUBSTANCES

Kazimova, I.V., 5th year student
Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute
117198, Moscow, st. Miklouho-Maklaya, 6, Russian Federation

The article presents results of applying pharmacopoeial method of laser light diffraction for the kinetic evaluation of the dissolution of active pharmaceutical ingredients (API) based on the registration in time of the amount of laser light shading. According to the laws of first-order kinetics, the rate constants of the dissolution of the API in water are calculated. The proposed approach can be applied to supplement the «Solubility» test existing in the RF GF, as well as for the production quality control of medicinal substances.

Keywords: *laser diffraction, dissolution kinetics, dissolution rate constant.*

REFERENSES

1. Craven, C.J. A model to explain specific cellular communications and cellular harmony: – a hypothesis of coupled cells and interactive coupling molecules/ C.J. Craven // Theor Biol Med Model. – 2014. – V.11. – P. 40-47. doi: 10.1186/1742-4682-11-40.

2. Kazancheva, OD. Methodology of the search for new biologically active pharmacological substances with receptor activity / OD. Kazancheva, A.S. Gerasimenko // International journal of applied and fundamental research. −2016. – № 8. − P. 522-525.

3. Dorozhkin, S.V. Dissolution mechanism of calcium apatites in acids: A review of literature / S. V. Dorozhkin // World J Methodol. −2012. – V. 2(1). − P. 1-17.

4. Jawahar, N. Enhanced oral bioavailability of an antipsychotic drug through nanostructured lipid carriers/ N. Jawahar, P.K. Hingarh, R. Arun, J. Selvaraj, A. Anbarasan, S. Sathianarayanan, G. Nagaraju // Int J Biol Macromol.− 2018. V. 110. – P. 269-275.

5. Zhao, S. Immobilization of phenanthrene onto gemini surfactant modified sepiolite at solid/aqueous interface: Equilibrium, thermodynamic and kinetic studies / S. Zhao, G. Huang, S. Mu, C. An, X. Chen. − 2017. – V. 598. – P. 619-627.

ИССЛЕДОВАНИЕ КАЧЕСТВА БУТИЛИРОВАННОЙ ВОДЫ, ПРЕДСТАВЛЕННОЙ НА РЫНКЕ ГОРОДА САНКТ-ПЕТЕРБУРГА.

Кованева А.В., Терентьева Д.Р., студ. 2 курса
Руководитель: **Эрдни-Гаряев С.Э.,** асп. 4 года обучения
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: dariateren1@gmail.com

Исследована безопасность потребления бутилированной воды методами спектрофотометрии, pH-метрии, кондуктометрии, тензиометрии. Безопасность определялась по методу сравнения с очищенной водой, рекомендованными нормами потребления воды.

Ключевые слова: *безопасность потребления бутилированной негазированной воды***,** *спектрофотометрия, кондуктометрия, pH-метрия, тензиометрия.*

Известно, что вода является главной составляющей человеческого организма. Поэтому ее элементный состав и качество непосредственно влияют на сохранение здоровья человека.

Употребление в пищу питьевой воды повышенной минерализации и жесткости является фактором риска в отношении формирования патологических состояний со стороны мочевыделительной системы, степени реактивности организма и физического развития детей. При употреблении высокоминерализованной воды возможно изменение электролитного обмена, нарушение функции почек и сердечно-сосудистой системы, а также опорно-двигательного аппарата и органов пищеварения (Лагутина Л.Е. 1990) [1].

Употребление питьевой воды, содержащей фталаты (эфиры фталевой кислоты) ведет к развитию дисфункции почек и печени, а также дыхательной системы. Попадание в питьевую воду поверхностно активных веществ (ПАВ) вызывает нарушения иммунитета, аллергию, поражение мозга, печени, почек, легких. Для употребления лучше всего подходит питьевая вода с pH близким к pH крови (7-7,5). Существует еще множество загрязняющих веществ, которые при попадании в питьевую воду могут приводить к нарушению функции систем организма.

Поэтому целью данного исследования является анализ бутилированной негазированной питьевой воды рынка города Санкт-Петербурга и изотонических растворов, продаваемых в пластиковых упаковках для удостоверения безопасности ее использования.

Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования использовались: вода очищенная (дистиллированная), вода водопроводная, вода очищенная бутилированная в пластике «Bon Aqua» производства ООО «КОКА-КОЛА ЭЙЧБИСИ ЕВРАЗИЯ», вода очищенная бутилированная в пластике «Aqua minerale» производства ООО «ПепсиКо Холдингс», вода минеральная бутилированная в пластике «Байкал» производства БАЙКАЛ-СИ Кампани АО ГК «Море Байкал», вода минеральная бутилированная в пластике «Evian» производства «S.A. des Eaux Minerales d'EVIAN», вода минеральная бутилированная в пластике «Пилигрим» производства ООО фирма «Меркурий», вода артезианская бутилированная в пластике «Шишкин лес» производства ООО «Шишкин Лес Торг», вода артезианская бутилированная в пластике «Святой источник» производства ООО «Аква Стар», вода артезианская бутилированная в пластике «То, что надо» производства ООО «Акваника», вода артезианская бутилированная в стекле «Волжанка» производства ПО УЗМВ «ВОЛЖАНКА», натрия хлорид – СОЛОфарм 0,9 % в пластиковой упаковке, Натрия хлорид БУФУС 0,9% в пластиковой упаковке.

Наличие органических примесей в воде определялось на спектрофотометре СФ 2000. Оптическая плотность (D) для всех видов воды измерялась при длине волны (λ) от 180 до 600 нм. Построен график.

Из графика видно, что все образцы бутилированной воды в пластике имеют повышенную оптическую плотность относительно дистиллированной воды в диапазоне от 180 до 320 нм, что связано с наличием в них различных органических веществ. Из полимеров, используемых при производстве бутылей для воды, могут десорбироваться пластификаторы (такие как фталаты), мономеры и другие вредные органические вещества (стирол, ацетофенон и др. органические вещества, применяемые при синтезе полимеров, спек-

тры поглощения, которых имеет максимумы в диапазоне 180-320 нм) [2]. Аналитическая длина волны для фталатов соответствует 283 нм, а для диалкилфталатов – 225-223 нм. Также в диапазоне от 180 до 220 нм водопроводная вода имеет повышенную оптическую плотность относительно дистиллированной. Однако бутилированная вода в стекле и раствор натрия хлорида в пластиковой упаковке не имеют повышенной оптической плотности в указанных диапазонах.

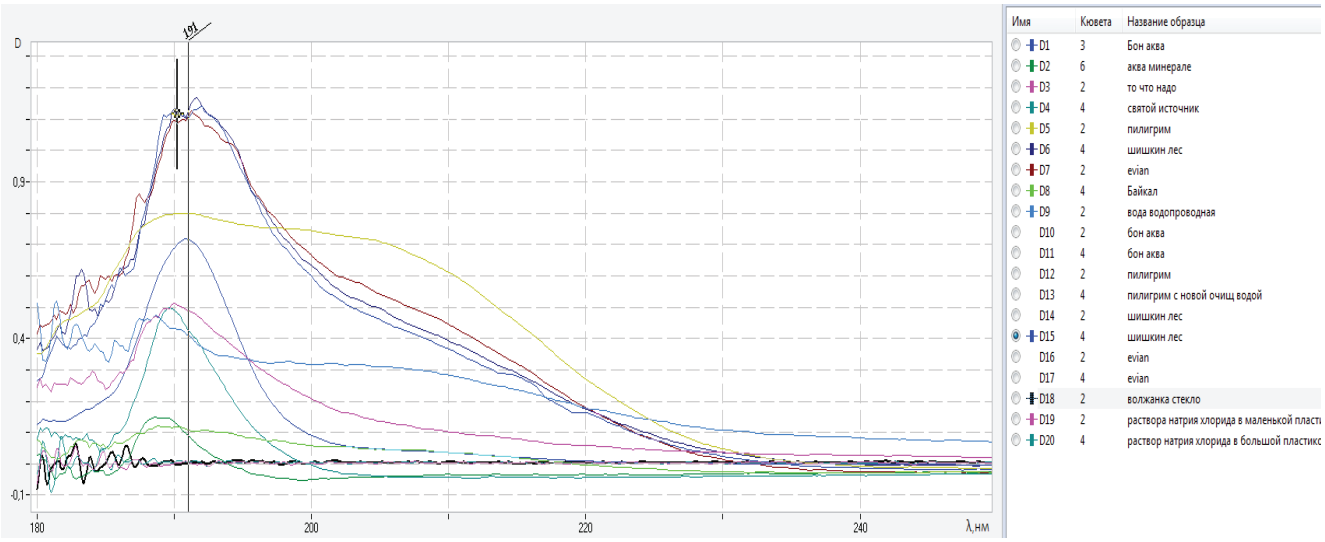


Рис. 1. Зависимость оптической плотности от длины волны для всех образцов

Контроль pH, электропроводности и поверхностного натяжения (б) осуществлялся на pH-метре и кондуктометре фирмы Меттлер Толедо, тензиометре дю Нуи марки К-6. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты измерения поверхностного натяжения, pH и электропроводности (æ) воды

№ п/п	Название образца	æ * 10^4, См/м	pH	σ, Дж/м^2
1.	Вода очищенная	2,7	5,8	0,0728
2.	Bon Aqua	330,0	6,46	0,0726
3.	Aqua minerale	133,3	6,69	0,0711
4.	Вода водопроводная	117,2	6,31	0,0726
5.	Байкал	118,1	7,46	0,0643
6.	Evian	589,0	7,18	0,0699
7.	Пилигрим	163,4	7,08	0,0688
8.	Шишкин лес	628,0	6,99	0,0730
9.	Святой источник	302,0	6,43	0,0702
10.	То, что надо	309,0	7,04	0,0725
11.	Вода бутиллированная стеклянная «Волжанка»	338,5	7,13	0,0729

Анализ таблицы показал, что коэффициент поверхностного натяжения (σ) взятых образцов воды незначительно отличается от дистиллированной воды, что позволяет сделать вывод об отсутствии поверхностно-активных веществ. Значения pH взятых проб колеблется в диапазоне от 6,1 до 7,46. Кондуктометрия показала значительное отличие относительной электропроводности данных образцов от дистиллирован-

ной воды, что связано с присутствием в них различного количества электролитов. Результаты измерений лежат в диапазоне от 117,2*10^{-4} См/м до 628,0 * 10^{-4}См/м.

Выводы

Проведенные исследования показали наличие в бутилированной воде, упакованной в пластиковую бутылку, примесей органических веществ, используемых при синтезе полимерных материалов, из которых изготавливались бутыли из воды, в диапазоне концентраций от 10^{-6}-10^{-4} моль/л.

Проверка бутилированной воды в стекле не выявила данных пиков, что подтверждает предыдущий вывод. Отсутствие пиков в диапазоне длин волн 180-200 нм в растворах лекарственных препаратов натрия хлорида также свидетельствует об отсутствии фталатов в изотонических растворах, выпускаемых фармацевтическими предприятиями ООО «Гротекс» и АО «ПФК Обновление».

Данные, полученные методом отрыва кольца, свидетельствуют об отсутствии в исследуемых образцах поверхностно-активных веществ.

Данные pH-метрии показали, что воды «Байкал», «Evian», «Пилигрим», «То что надо» и «Волжанка» входят в диапазон от 7 до 7,5 что является наиболее благоприятным для употребления.

Данные кондуктометрии показали, что артезианские воды содержат большее количество электролитов, чем минеральные и очищенные, исключение составляет минеральная вода Evian, ее удельная электропроводность близка по значению к артезианским.

Употребление бутилированной воды в стекле более безопасно для организма, чем употребление бутилированной воды в пластике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н.А. Степанов Характеристика влияния качественного состава питьевой воды на здоровье человека / Н.А. Степанов, Е.И. Заводова // Медицина труда и экология человека. – 2015. – №3, С. 200-205.

2. Реактивы и особо чистые вещества. Вып.40 / под ред Бромберг А.В. – М.: НИИТЭХИМ, 1978. – С. 74.

SUMMARY

STUDY OF THE QUALITY OF BOTTLED WATER, PRESENTED ON THE MARKET OF THE CITY OF ST. PETERSBURG

Erdni-Garyaev S. E., graduate student of 4th years of training
Kovaneva A. V., Terenteva D. R., 2th year student.
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The safety of bottled water consumption studied by spectrophotometry, pH-metry, conductometry, ring break. Safety determined by the method of comparison with purified water, the recommended norms of water consumption.

Key words: *safe consumption of bottled non-carbonated water, spectrophotometry, conductometry, pH-metry, tensiometry.*

REFERENCES

1. N.A. Stepanov. Characteristics of drinking water quality influence on human health/ N.A. Stepanov, E.I. Zavodova // Labor medicine and human ecology. – 2015. – №3, P. 200-205.

2. Reagents and highly pure substances. Vol.40 / ed A. V. Bromberg – M.: Research Institute of Technical and Economic Research in the Chemical Complex, 1978. – P. 74.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 1,3,5-ТРИАЗИНА

Колесник Д.А., асп. 1 года обучения, Чернышов М.Ф., студ. 3 курса
Руководитель: **Куваева Е.В.**, к. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

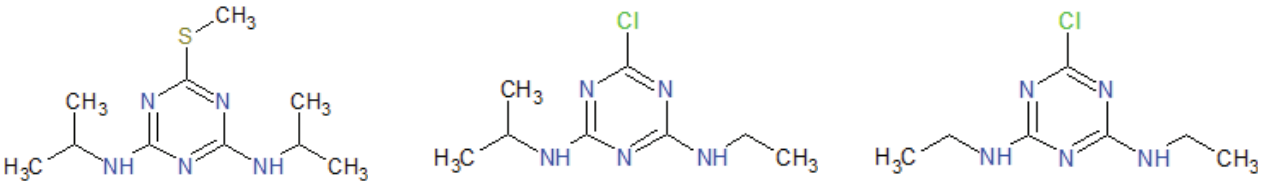
E-mail: denis.kolesnik@spcpu.ru

Проведён обзор отечественной и зарубежной литературы по вопросу, касающемуся биологической активности и применению в практической деятельности человека 1,3,5-триазинов. В настоящее время в ряду производных 1,3,5-триазинов известны соединения, обладающие различной биологической активностью.

Ключевые слова: *1,3,5-триазины, биологическая активность.*

На сегодняшний день среди производных 1,3,5-триазина известны молекулы, которые обладают различной биологической активностью.

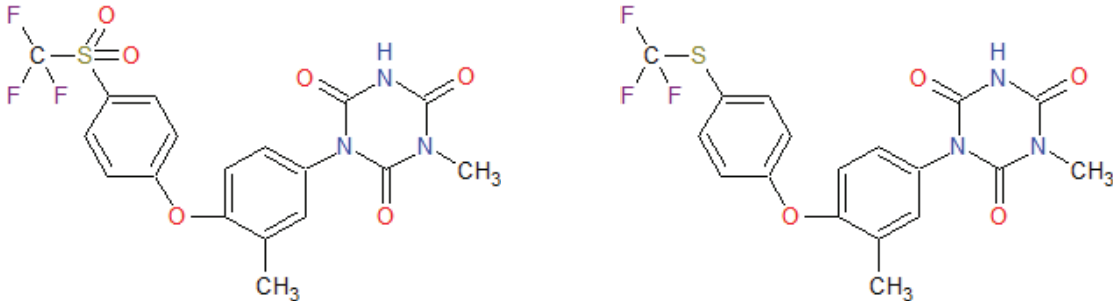
Данные производные нашли широкое применение в сельском хозяйстве. В частности, в качестве пестицидов используются производные 2-хлор-1,3,5-триазина. Такие соединения как прометрин, атразин, пропазин, симазин (рис. 1) [1].



«Прометрин» «Атразин» «Симазин»

Рис. 1. Примеры структур, применяющихся в качестве гербицидов

В ветеринарной практике благодаря своим противомикробным свойствам, включая активность против простейших организмов, нашли применение препарат поназурил и толтразурил. Их используют в основном для лечения кокцидиоза у животных (рис.2) [4].



«Поназурил» «Толтразурил»

Рис. 2. Производные 1,3,5-триазина, применяющиеся в ветеринарии

Известны и такие производные 1,3,5-триазина, которые обладают противоопухолевой активностью. Они нашли свое место в медицинской практике за счет значительной эффективности и сравнительно невысокой токсичности. Например, здесь стоит отметить препарат алтретамин (рис. 3), использующийся при лечении прогрессирующего рака яичников, в том числе при резистентности к лечению препаратами платины [5,6].

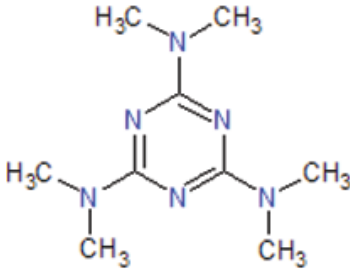
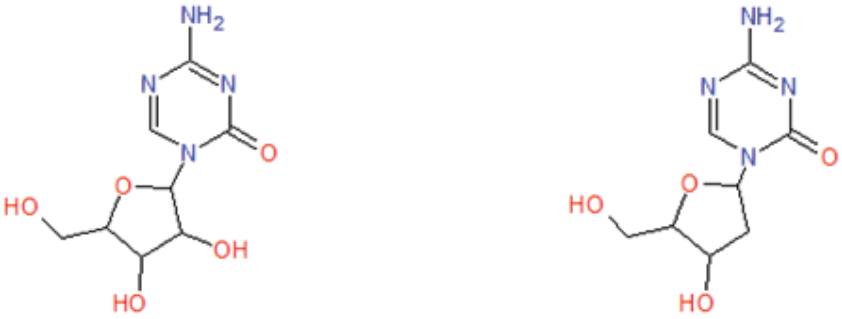


Рис. 3. Структура алтретамина

Заслуживают внимания и другие молекулы – азацитидин и децитабин, которые применяются для лечения больных с острым миелолейкозом, миелодиспластическим синдромом, а также с хроническим миеломоноцитарным лейкозом. Данные структуры представляют собой аналоги цитидина, который является пиримидиновым нуклеозидом, а также составным компонентом ДНК и РНК. Клиническая эффективность и безопасность азацитидина подтверждена результатами многоцентрового рандомизированного исследования III фазы. У больных с миелодиспластическим синдромом, хроническим миеломоноцитарным лейкозом и острым миелолейкозом терапия азацитидином превосходила современную традиционную терапию по всем критериям эффективности, включая продолжительность жизни и общую частоту ответа на лечение [7,8].



«Азацитидин» «Децитабин»

Рис. 4. Производные 1,3,5-триазина, проявляющие противоопухолевую активность

В некоторых источниках имеются данные о сравнительно новых производных 1,3,5-триазина, демонстрирующих противораковую активность. Например, такие интересные структуры как 2-(бензимидазол-1-ил)-4,6-(морфолин-1-ил)-1,3,5-триазины. Авторы, проводившие исследование, делают выводы о заметной активности этих препаратов [9,10].

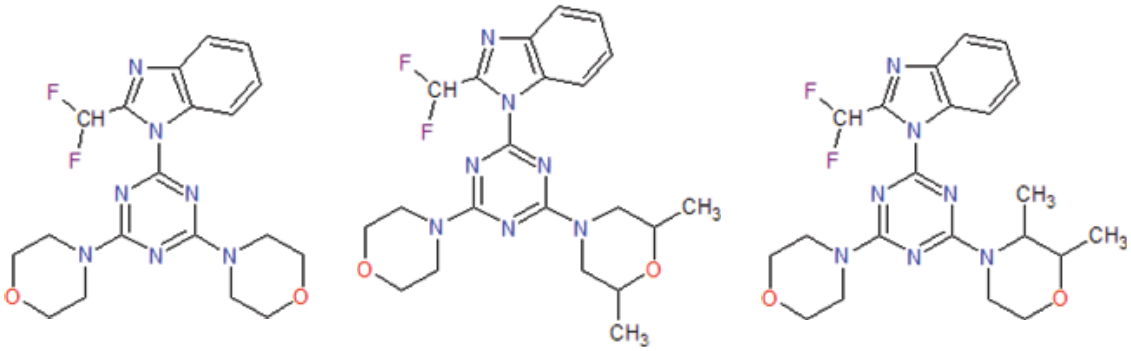
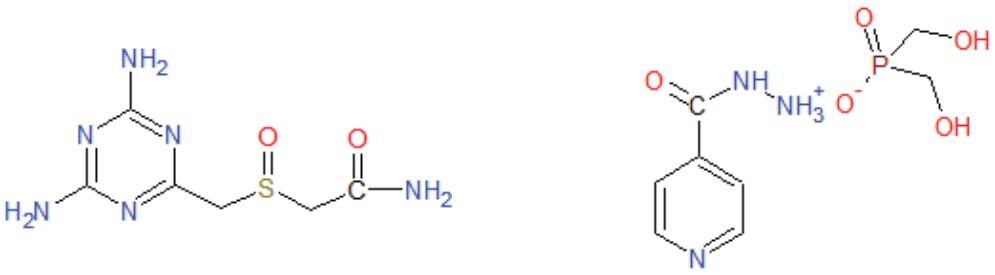


Рис. 5. Производные 1,3,5-триазина с заметной противоопухолевой активностью

Рассматривая область применения производных 1,3,5-триазина в качестве антитуберкулёзных препаратов, стоит отметить 2,4-диамино-6-(карбамоилметилсульфинилметил)-1,3,5-триазин. Авторы подчёркива-

ют, что данное соединение обладает более высокой, по сравнению с тубофеном (соль бис(гидроксиметил) фосфиновой кислоты с гидразидом изоникотиновой кислоты), противотуберкулёзной активностью, то есть оно обладает высокой видоспецифичностью и низкой токсичностью (рис. 6) [3].



«Тубофен»

Рис. 6. Структура 2,4-диамино-6-(карбамоилметилсульфинилметил)-1,3,5-триазина

Известны сведения об использовании 1,3,5-триазинов в качестве миорелаксантов периферического действия. Последние, в свою очередь, получили широкое распространение в медицинской практике при проведении хирургических операций, в современной комбинированной анестезии, а также в ветеринарии для лечения и иммобилизации домашних животных. Например, авторы данной работы [2] демонстрируют нам недеполяризующий миорелаксант трибромид 1,3,5-трис-(2`-диэтилбензиламмониоэтил)-1,3,5-триазин-2,4,6-трион (изоциуроний бромид, ИЦБ) и указывают, что он превосходит по ряду свойств классический миорелаксант тубокурарина хлорид (рис. 7).

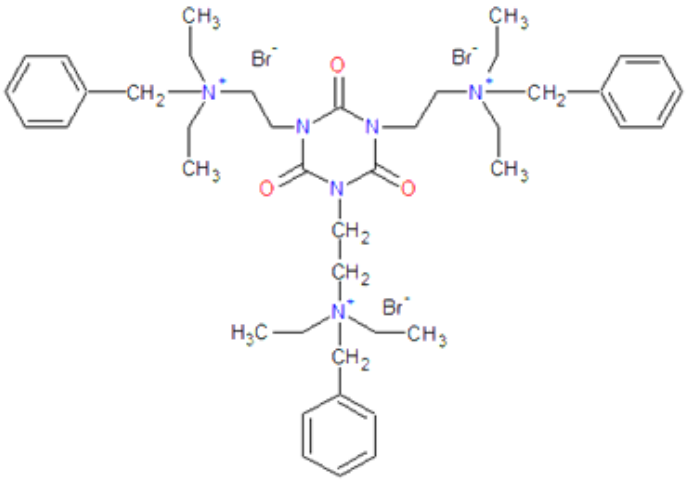


Рис. 7. Структура изоциуроний бромида

Подводя итоги, необходимо отметить, что область применения производных 1,3,5-триазина многогранна. Значительная часть соединений либо уже используется в медицинской и ветеринарной практике, либо подвергается дальнейшим исследования. Как следует из данного обзора, какой-либо строгой зависимости между структурой и биологической активностью нет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арабская М.А. Хроматографическое разделение некоторых триазинов методом ОФ ВЭЖХ / М.А. Арабская, М.А. Каземирова, Т.Д. Смирнова // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: химия, биология, экология. – 2018. – Т.18, вып.2. – С.163-169.

2. Синтез миорелаксанта – трибромида 1,3,5-трис-(2`-диэтилбензиламмониоэтил)-1,3,5-триазин-2,4,6-триона / О.И. Лукашов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2012. – № 4. – С.46-49.

3. Протолитические и комплексообразующие свойства 2,4-диамино-6-(карбамоилметилсульфинилметил)-1,3,5-триазина / Ю.И. Сальников [и др.] // Учёные записки казанского университета. – Казань, 2011. – С. 48-60.

4. Detection, quantifications and pharmacokinetics of toltrazuril sulfone (Ponazuril®) in cattle / L.Dirikolu [et al.] // Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. – 2009. – P.280-288.

5. Keldsen N, Havsteen H, Vergote I, Bertelsen K, Jakobsen A (2003). «Altretamine (hexamethylmelamine) in the treatment of platinum-resistant ovarian cancer: a phase II study».// Gynecol. Oncol. 88 (2): 118–22.

6. Malik IA (2001). «Altretamine is an effective palliative therapy of patients with recurrent epithelial ovarian cancer».// Jpn. J. Clin. Oncol. 31 (2): 69–73.

7. Cihák A (1974). «Biological effects of 5-azacytidine in eukaryotes». //Oncology 30 (5): 405–422.

8. Feanux P. et al, Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study.// Lancet Oncol 2009; 10: 223-32.

9. Toshiyuki Matsuno, Masanobu Kato, Hiroya Sasahara, Tetsuo Watanabe, Masahiro Inaba, Masayuki Takahashi, Shin-ichi Yaguchi, Kimitomo Yoshioka, Mitsuo Sakato, Seiichiro Kawashima. Synthesis and Antitumor Activity of Benzimidazolyl-1, 3, 5-triazine and Benzimidazolylpyrimidine Derivatives. // Chemical and Pharmaceutical Bulletin// Vol. 48 (2000) No. 11 P 1778-178.

10. G. Jagadeesh Kumar, H. V. S. Sriramkumar Bomma, E. Srihari, Shweta Shrivastava, V. G. M. Naidu, Kolupula Srinivas, V. Jayathirtha Rao. Synthesis and anticancer activity of some new s-triazine derivatives.// Medicinal Chemistry Research, December 2013, Volume 22, Issue 12, pp 5973-5981.

SUMMARY

BIOLOGICALLY ACTIVE DERIVATIVES OF 1,3,5-TRIAZINE

Kolesnik D.A.,1st year Ph.D. student, Chernyshov M.F., 3rd year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: denis.kolesnik@spcpu.ru

A review of domestic and foreign literature on the issue of biological activity and the application of 1,3,5-Triazines in human activity has been carried out. At present, among the derivatives of 1,3,5-Triazines, compounds possessing biological activity are known.

Key words: *1,3,5-Triazines, biological activity.*

REFERENCES

1. Arab M.A. Chromatographic separation of some triazines by the method of RP HPLC / M.A. Arab, MA Kazemirova, ETC. Smirnova // Proceedings of the Saratov University. New series. Series: chemistry, biology, ecology. – 2018. – T.18, issue 2. – P. 163-169.

2. Synthesis of muscle relaxant – 1,3,5-tris tribromide(2`-diethylbenzylammonioethyl) -1,3,5-triazin-2,4,6-trione / O.I. Lukashov [et al.] // Chemical Pharmaceutical Journal. – 2012. – № 4. – C. 46-49.

3. Protolytic and complexing properties of 2,4-diamino-6- (carbamoylmethylsulfinylmethyl) -1,3,5-triazine / Yu.I. Salnikov [et al.] // Uchenye zapiski Kazan University. – Kazan, 2011. – P. 48-60.

4. Detection, quantifications and pharmacokinetics of toltrazuril sulfone (Ponazuril®) in cattle / L.Dirikolu [et al.] // Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. – 2009. – P. 280-288.

5. Keldsen N, Havsteen H, Vergote I, Bertelsen K, Jakobsen A (2003). «Al-tretamine (hexamethylmelamine) in a treatment of platinum-resistant ovarian cancer: a phase II study». / / Gynecol. Oncol. 88 (2): 118–22.

6. Malik IA (2001). «Altretamine is an effective therapy of patients with recurrent epithelial ovarian cancer». / / Jpn. J. Clin. Oncol. 31 (2): 69–73.

7. Cihák A (1974). «Biological effects of 5-azacytidine in eukaryotes». // Oncology 30 (5): 405–422.

8. Feanux P. et al., Efficacy of azacitidine compared with myelodysplastic syndromes: a ran-domised, open-label, phase III study.// Lancet Oncol 2009; 10: 223-32.

9. Toshiyuki Matsuno, Masanobu Kato, Hiroya Sasahara, Tetsuo Watanabe, Masahiro Inaba, Masayuki Takahashi, Shin-ichi Yaguchi, Kimitomo Yoshioka, Mitsuo Sakato, Seiichiro Kawashima. Synthesis and

Antitumor Activity of Ben-zimidazolyl-1, 3, 5-triazine and Benzimidazolylpyrimidine Derivatives. // Chem-cal and Pharmaceutical Bulletin // Vol. 48 (2000) No. 11 P 1778-178.

10. G. Jagadeesh Kumar, H.V. S. Sriramkumar Bomma, E. Srihari, Shweta Shrivastava, V.G.M. Naidu, Kolupula Srinivas, V. Jayathirtha Rao. Synthesis of an additional s-triazine derivatives.// Medicinal Chemistry Research, December 2013, Volume 22, Issue 12, pp 5973-5981.

ОБНАРУЖЕНИЕ ФЕНОБАРБИТАЛА В БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТАХ (МОЧА, ВОЛОСЫ) С ЦЕЛЬЮ УСТАНОВЛЕНИЯ СРОКА ДАВНОСТИ ПРИЕМА

Крысько М.В., асп. 3 года обучения

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

Волосы – это одна из информативных тканей нашего организма, которая нашла широкое применение в качестве объекта химико-токсикологического и судебно-химического анализа. Разработанные методики ферментативного гидролиза позволяют обнаружить лекарственные вещества в волосах, когда в моче их обнаружение уже не возможно. Для постановки эксперимента разработана модель употребления лекарственного вещества (фенобарбитала) на лабораторных животных (морских свинках) по схеме: первый этап – моделирование длительного употребления лекарственного вещества, второй этап – прекращение введения препарата.

Ключевые слова: *волосы, моча, ферментативный гидролиз, химопсин, папаин, фенобарбитал.*

Волосы, как биологический объект, можно использовать для диагностики употребления психоактивных веществ как с целью выявление срока давности и продолжительности приема их, так и для установления только факта употребления. Полученные результаты имеют большое значение в медицинской практике, поскольку позволяют не только получить полную картину ремиссии у пациентов, но и диагностировать наличие наркомании в случаях, когда больной пытается скрыть факт употребления. Диагностику наркомании можно проводить по нескольким критериям, одним из которых является обнаружение психоактивных веществ и/или их метаболитов в биологическом материале (слюна, моча, пот, кровь, волосы, ногти).

Значительные различия в интервалах времени, в течение которых психоактивные вещества обнаруживаются в моче и волосах, позволяют с большей вероятностью установить факт их употребления. Анализ мочи может предоставить лишь кратковременную информацию об употреблении токсикантов, в то время как результаты анализа образцов волос позволяют сделать вывод о давности и продолжительности их приема (таб. 1) [1].

Таблица 1

Типичные сроки обнаружения наркотиков в моче и в волосах [1]

Наркотики их метаболиты	Период детектирования	
	в моче	в волосах
Амфетамин/метамфетамин	до 4-5 дней	до нескольких месяцев и более
Барбитураты	до 2-12 дней	
Бензодиазепины	от 1 до 14 дней	
Кокаин	до 4-5 дней	
Кодеин, морфин	до 2-4 дней	
Героин	до 8 часов	
Марихуана	от 24-72 часов до нескольких дней	
Фенциклидин	до 2-10 дней	

Цель исследования. Обнаружение фенобарбитала в моче и шерсти лабораторных животных с целью установления продолжительности и срока давности его приема.

Экспериментальная часть

Эксперимент проводили на лабораторных животных – морских свинках, которым в течение шести месяцев ежедневно перорально вводили раствор фенобарбитала в концентрации 7 мг/кг. После указанного периода животным прекратили ввод препарата и в течение двух недель собирали суточную мочу. Извлечение фенобарбитала из мочи проводили методом прямой жидкость-жидкостной экстракцией (ЖЖЭ) хлороформом порциями по 2 мл 3 раза при pH 2 [3]. Полученные вытяжки объединяли и выпаривали досуха. Сухой остаток растворяли в 500 мкл комплексного растворителя (дихлорметан, дихлорэтан, гептан, пропанол-2) и исследовали методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ГХМС) на приборе Agilent 5977 MSD в следующих условиях: капиллярная колонка неполярная (30 м × 0,25 мм × 0,25 мкм); газ-носитель гелий; скорость потока 0,8 мл/мин; температура инжектора 260°С, интерфейса 290°С. Температура колонки программируемая: 80°С (1,2 мин), 80°С-100°С со скоростью 50°С/мин (0 мин), 100°С-310°С со скоростью 20°С/мин (5 мин). Температура ионного источника 230°С, квадруполя – 150°С, энергия ионизации 70эВ, сбор данных в режиме сканирования в интервале масс 44-450 a.e.m. Ввод пробы (1 мкл) осуществлялся автоматически (таб. 2) [2].

Таблица 2

Динамика изменения количественного содержания фенобарбитала в моче после прекращения приема терапевтической дозы

Содержание фенобарбитала, мг/л	Период отбора мочи (сут)							
	1	2	3	7	9	10	11	14
	4,2	2,7	2,2	1,3	1,5	1,5	0,9	0

Полученные результаты показали, что анализ мочи позволяет обнаружить фенобарбитал только в течение 11 дней после последнего приема препарата, на 14 сутки фенобарбитал или его метаболиты в моче обнаружены не были, что согласуется с данными литературы о фармакокинетических параметрах данного вещества [7].

Отбор шерсти у животных проводили на 28 день после прекращения употребления модельного лекарственного вещества (фенобарбитал). Полученные навески шерсти промывали от внешних загрязнений метанолом, затем измельчали до порошкообразной массы.

Ферментативный гидролиз химопсином выполняли при pH 7,4 среды (фосфатный буфер) в фермент:-субстрат (шерсть) 1:100. Общее время гидролиза составило 6 ч. Гидролиз папаином выполняли при pH 4,7 среды (ацетатный буфер) в соотношении фермент:субстрат 1:100. Суммарное время гидролиза составило также 6 ч [2,5]. Полученные гидролизаты охлаждали, экстракцию фенобарбитала и анализ вытяжки проводили в условиях, описанных аналогично для мочи.

Количественное определение модельного лекарственного вещества проводили методом ГХ–МС, расчет вели по градуировочному графику (таб. 3).

Таблица 3

Результаты статистической обработки данных количесвенного содержания фенобарбитала в образцах шерсти после ферментативного гидролиза (n=9, P=95 %)

Окрас шерсти	Протеолитические ферменты		
	Химопсин	Папаин	Химотрипсин
	Метрологические характеристики		
Черная	S = 0,28 $\overline{X}$ ±ΔX = 19,85± 0,52 ε, % = 0,87 CV = 1,40	S = 1,20 $\overline{X}$ ±ΔX = 16,21±2,23 ε, % = 13,75 CV = 7,39	S = 1,15 $\overline{X}$ ±ΔX = 19,24±2,32 ε, % = 12,07 CV =5,99

Окрас шерсти	Протеолитические ферменты		
	Химопсин	Папаин	Химотрипсин
	Метрологические характеристики		
Рыжая	S = 0,54 $\overline{X}$ ±ΔX = 18,67± 1,01 ε, % = 5,40 CV =02,90	S = 0,41 $\overline{X}$ ±ΔX = 17,91±0,76 ε, % = 4,26 CV =2,29	S = 0,66 $\overline{X}$ ±ΔX = 20,96±1,32 ε, % = 6,30 CV =3,13

Выводы

Результаты исследования показали, что анализ образцов шерсти после проведения ферментативного гидролиза по сравнению с исследованиями проб мочи позволяет не только установить факт употребления психоактивного вещества, но и выявить периодичность и срок давности их приема (обнаружение токсикантов в организме спустя недели, месяцы после окончания их приема). Следует так же отметить, что содержание вещества кислой природы (фенобарбитала) в черных и рыжих волосах сопоставимо и их количество через месяц после окончание приема существенно не снизилось, по сравнению с регулярным приемом [4, 6]. Все вышеизложенное доказывает преимущество исследования волос перед исследованиями биожидкостей (моча).

ЛИТЕРАТУРА

1. Симонов, Е.А. Наркотики: методы анализа на коже, в её придатках и выделениях / Е.А. Симонов [и др.]. – М.: «Анахарсис», 2000. – 130 с.

2. Слустовская, Ю. В. Волосы как объект химико-токсикологического анализа / Ю. В. Слустовская, О. Ю. Стрелова // Токсикологический вестник. – 2015. – №5(134). – С. 13–19.

3. Лобан, И.Е. Судебно-медицинское выявление фенобарбитала в моче/ И.Е. Лобан [и др.] // Вестник судебной медицины. – 2016. – № 2 том 5. – С. 45-48.

4. Крысько М.В., Апробация методки ферментативного гидролиза на природно и искусственно окрашенных волосах для изолирования лекарственных веществ / М.В. Крысько, Ю.В. Слустовская, О.Ю. Стрелова, В.Н. Куклин // Научные ведомости БелГУ. – 2018. – №4 том 41. – С. 659-671.

5. Kintz, P. Analytical and practical aspects of drug testing in hair / ed. by P. Kintz. – New York: Taylor & Francis Group, 2007. – 382 p.

6. Larsson, B. Studies on the mechanism of drug binding to melanin / B. Larsson, H. Tjalve // Biochem Pharmacol. – 1978. – №28 – P. 1181–1187.

7. Справочник РЛС [Электронный ресурс] : Режим доступа : https://www.rlsnet.ru/

SUMMARY

DETECTION OF PHENOBARBITAL IN BIOLOGICAL OBJECTS (URINE, HAIR) WITH THE PURPOSE OF ESTABLISHING THE TERM OF RECEPTION

Krys'ko M.V., 3rd year postgraduate
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University,
14, Prof. Popov St., St. Petersburg 197376, Russian Federation

Hair is one of the informative tissues of our body, which has found wide application as an object of chemical-toxicological and forensic chemical analysis. The developed methods of enzymatic hydrolysis can detect medicinal substances in the hair, when in the urine their detection is no longer possible. For the experiment, a model of drug use (phenobarbital) laboratory animals (guinea pigs) was developed according to the scheme: the first stage is the modeling of long-term drug use, the second stage is the cessation of drug administration.

***Key words**: hair, urine, enzymatic hydrolysis, himopsin, papain, phenobarbital.*

REFERENCES

1. Simonov, E.A. Narkotiki: metody analiza na kozhe, v ejo pridatkah i vydelenijah / E.A. Simonov [i dr.]. – M.: «Anaharsis», 2000. – 130 s. (in Russian).

2. Slustovskaja, Ju. V. Volosy kak obekt himiko-toksikologicheskogo analiza / Ju. V. Slustovskaja, O. Ju. Strelova // Toksikologicheskij vestnik. – 2015. – №5(134). – S. 13–19. (in Russian).

3. Loban, I.E. Sudebno-medicinskoe vyjavlenie fenobarbitala v moche/ I.E. Loban [i dr.] // Vestnik sudebnoj mediciny. – 2016. – № 2 tom 5. – S. 45-48. (in Russian).

4. Krys'ko M.V., Aprobacija metodki fermentativnogo gidroliza na prirodno i iskusstvenno okrashennyh volosah dlja izolirovanija lekarstvennyh veshhestv / M. V. Krys'ko, Ju. V. Slustovskaja, O. Ju. Strelova, V.N. Kuklin // Nauchnye vedomosti BelGU. – 2018. – №4 tom 41. – S. 659-671. (in Russian).

5. Kintz, P. Analytical and practical aspects of drug testing in hair / ed. by P. Kintz. – New York: Taylor & Francis Group, 2007. – 382 p.

6. Larsson, B. Studies on the mechanism of drug binding to melanin / . B. Larsson, H. Tjalve // Biochem Pharmacol. – 1978. – №28 – P. 1181–1187.

7. Spravochnik RLS [Jelektronnyj resurs] : Rezhim dostupa : https://www.rlsnet.ru/ (in Russian).

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДИКИ ПРИГОТОВЛЕНИЯ СТАБИЛЬНОГО РАСТВОРА I2·KI(AQ) ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КАЧЕСТВЕ МОДЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ИНТЕНСИФИКАЦИИ ПРОЦЕССА ЭКСТРАКЦИИ I2

Кулиев Р.Е., студ. 2 курса

Руководитель: **Алисова И.В.**, н.с.

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

***E-mail*:** re.kuliev@gmail.com

Статья посвящена оптимизации методики приготовления водного раствора KI_3, концентрация которого остается постоянной в течение как минимум нескольких часов после приготовления. Была составлена методика приготовления. Был исследован вопрос применимости данной системы в качестве модельной в дальнейших исследованиях.

***Ключевые слова**: раствор иода, методика приготовления раствора иода, ультразвуковая экстракция.*

Введение

К производству лекарственных препаратов по мере развития промышленной технологии и общества в целом предъявляются все большие требования, в первую очередь связанные с экологической безопасностью и экономической целесообразностью производства. В связи с этом требуется совершенствование оборудования и расширение арсенала синтетических методов, которые удовлетворяли бы современным стандартам. Одним из перспективных разделов химии, методы которого могут способствовать решению подобных задач, стоящих перед фармацевтикой, является сонохимия, изучающая влияние звуковых колебаний на химические процессы.

За свою столетнюю историю сонохимия получила как серьезное теоретическое обоснование, так и большое практическое значение. Многие процессы фармацевтического производства применяют или могут в перспективе применять ультразвуковое воздействие, например:

органический синтез [1]

интенсификация процесса катализа [2]

синтез наноструктур с заданными параметрами посредством агломерации и диспергирования [3]

повышение ферментативной активности и пр. [4]

Особенностью сонохимических методов является то, что они очень выгодно вписываются в принципы green chemistry: ультразвуковое воздействие позволяет использовать только безопасные растворители (например, вода, глицерол) либо вовсе отказаться от использование растворителей [4], минимизировать условия протекания реакции и увеличить выход целевого продукта [1,4,5]. По этим же причинам увеличивается и экономическая целесообразность производственного цикла: требуется тратить меньшие средства на нейтрализацию токсичных отходов, поддерживание высоких температур и давлений реакционных смесей, использование дорогостоящих катализаторов.

Важным процессом для фармацевтического производства является экстракция, которая позволяет эффективно получать необходимые вещества из природных источников, очищать продукты органического синтеза, разделять и концентрировать химические соединения. Экстракция с применением ультразвука (Ultrasound assisted extraction – UAS) часто применяется в пищевой промышленности [6], однако не было получено данных о широком распространении UAS в фармацевтической отрасли.

UAS позволяет снизить время проведения экстракции, увеличить полноту извлечения, сделать условия проведения менее жесткими и технически сложными [6,7], что снижает затраты и делает процесс более экологичным.

Влияние ультразвука на процесс экстракции объясняется за счет эффекта кавитации. Вследствие высокой энергии, высвобождаемой при схлопывании микропузырьков, возникает турбулентности, а также микроструи на границе жидкость-твердое тело, в результате чего образуются новые границы раздела и усиливается массообмен [7].

Экспериментальная часть

В качестве модели для исследования процесса ультразвуковой экстракции был выбран водный раствор I_2 в *KI* как исходный раствор и CCl_4 как экстрагент. ***{Статья}***.

Вследствие плохой растворимости в воде, высокой летучести и протекания побочных реакций было принято решение приготовить раствор I_2 в KI/H_2O [8].

Первой задачей было доказательство постоянства концентрации KI_3 в течение нескольких часов после приготовления, что важно для корректного определения степени извлечения. Был выбран спектрофотометрический метод анализа для исследования зависимости концентрации раствора от времени как наиболее простой и эффективный. Все спектральные данные были сняты спектрофотометром СФ-2000 ОКБ Спектр.

Был произведен анализ публикаций с целью определения характеристик спектра поглощения I_3^-. Литературный обзор показал, что спектр имеет 2 пика на длинах волн 270 нм и 353 нм [9]. Соответствующие электронные переходы подробно описаны в работе [10].В литературных данных коэффициенты экстинкции равны 40 000 для 270 нм [9] и 22 100 для 353 нм [11]. Исходя из значения коэффициента экстинкции для 353 нм была определена концентрация I_2, $c(I_2) = 0{,}5 \cdot 10^{-5}$ моль/л, при которой можно детектировать корректные спектрофотометрические данные и судить о стабильности раствора. При этом принимается, что I_2 количественно связывается с I^-, поскольку значение отрицательного логарифма константы равновесия pk для уравнения $I_2 + I^- \rightleftarrows I_3^-$ составляет примерно -2,9.

Государственная Фармакопея 2012 предоставляет методики приготовления водных растворов I_2 в *KI* в концентрациях, не соответствующих требуемой, и к методике не предъявлялись требования абсолютной стабильности раствора после приготовления, поэтому был произведен поиск иной методики приготовления раствора.

Был приготовлен раствор объемом 25 мл согласно следующей методике [12]: m(*KI*)=0,5 г растворить в 1 мл воды для получения концентрированного раствора, растворить I_2 массой 0,2 г в полученном растворе, довести объем до 25 мл, пропустить через целлюлозный фильтр, смоченный горячей водой. По сравнению с заявленным протоколом целлюлозный фильтр не был промыт горячей водой, что могло негативно сказаться на качестве фильтрации. Далее была сделана серия спектрофотометрических измерений: 10 мкл раствора I_2 смешивался с 3 мл воды и производилось измерение оптической плотности на длинах волн 180-600 нм. Серия состояла из 7 измерений, сделанных в течение 2 часов. При этом не удалось зафиксировать постоянство концентраций KI_3.

Вследствие препаративных трудностей обеспечения постоянства концентрации в результате разбавления было принято решение изменить количество вещества и объем системы так, чтобы отказаться от разбавления микрообъемов, уменьшив тем самым погрешность результатов.

В последующем экспериментах было принято решение приготовить 200 мл раствора с рекомендуемой концентрацией c(*KI*) = 0,3 моль/л [13]. Навеску *KI* массой 9,96 г растворили в 7 мл воды, получая насыщенный раствор [14], в котором растворили 0,0067 г I_2, довели объем до 200 мл и отфильтровали, добившись относительной стабильности (рис. 1). В течение 90 мин. Концентрация оставалась постоянной, погрешность составила 0,6% Для хранения раствора использовалась плоскодонная колба с притертой пробкой, завернутая в фольгу.

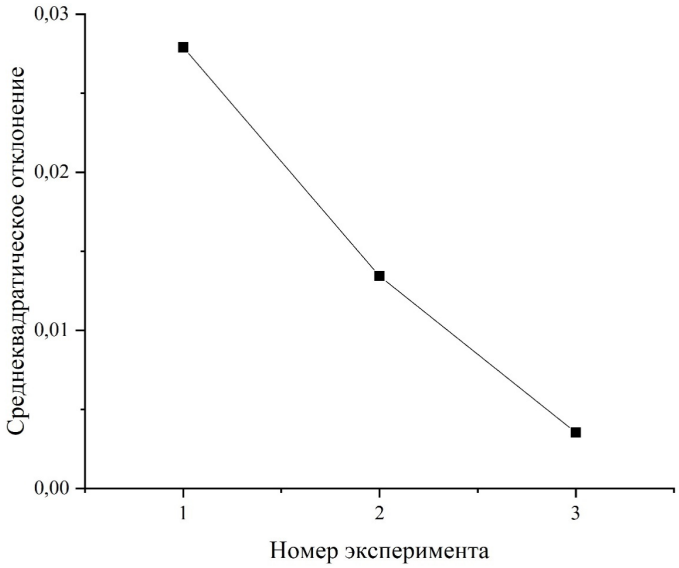


Рис. 1. Изменение среднеквадратического отклонения в процессе совершенствования методики

Вывод

Была составлена методика приготовления стабильного раствора KI_3.

Литературный обзор показал, что ультразвуковое воздействие способствует быстрому окислению *KI*, а также превращению CCl_4 в дихлоркарбен. Поскольку ультразвуковое воздействие разлагает систему, невозможно корректно судить о влиянии ультразвукового воздействия на процесс экстракции, в связи с чем выбранную модель следует признать непригодной для дальнейших исследований [15, 16]

ЛИТЕРАТУРА

1. Banerjee B. Recent developments on ultrasound assisted catalyst-free organic synthesis // Ultrason. Sonochem. Elsevier B.V., 2017. Vol. 35. P. 1–14.

2. Comazzi A. et al. Fe-based heterogeneous catalysts for the Fischer-Tropsch reaction: Sonochemical synthesis and bench-scale experimental tests // Ultrason. Sonochem. Elsevier B.V., 2017. Vol. 34. P. 774–780.

3. Xu H., Zeiger B.W., Suslick K.S. Sonochemical synthesis of nanomaterials // Chem. Soc. Rev. 2013. Vol. 42, № 7. P. 2555–2567.

4. Colmenares J.C., Chatel G. Sonochemistry // Springer International Publishing. 1st ed. / ed. Colmenares J.C., Chatel G. Springer International Publishing, 2017. Vol. 374, № 1. 281 p.

5. Bonrath W., Schmidt R. a. P. Ultrasound in Synthetic Organic Chemistry // Adv. Org. Synth. 2005. Vol. 1. P. 81–117.

6. Paniwnyk L. Applications of ultrasound in processing of liquid foods: A review // Ultrason. Sonochem. Elsevier B.V., 2017. Vol. 38. P. 794–806.

7. Vilkhu K. et al. Applications and opportunities for ultrasound assisted extraction in the food industry – A review // Innov. Food Sci. Emerg. Technol. 2008. Vol. 9, № 2. P. 161–169.

8. Kaiho T. Iodine chemistry and applications. 2015. 661 p.

9. Io M.M. the Triiodide Equilibrium Constant At Different Temperatures. 1951. Vol. 73, № 1. P. 0–1.

10. Okada T., Hata J. Optical absorption spectra of I3 molecular ions in KI crystals and aqueous solutions // Mol. Phys. 1981. Vol. 43, № 5. P. 1151–1161.

11. Co S.C., Ii I.Q. Determination of Spectral I2 and I3- and the Equilibrium Constant // Anal. Biochem. 1971. Vol. 5201, № 42. P. 195–201.

12. Методические указания к лабораторным работам по фармацевтической технологии : учеб. пособие. – Воронеж: ВГМА, 2010.

13. Scott A.H. Standard iodine solution // AJ. Biol. Chem. 1936. P. 511–513.

14. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=4875, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4875 (accessed Oct. 25, 2018).

15. Alippi A., Galbato A., Cataldo F. Ultrasound cavitation in sonochemistry: Decomposition of carbon tetrachloride in aqueous solutions of potassium iodide // Ultrasonics. 1992. Vol. 30, № 3. P. 148–151.

16. Маргулис М.А. Основы звукохимии (химические реакции в акустических полях). М.: «Высшая школа», 1984. – 272 с.

SUMMARY

OPTIMIZATION OF PREPARING STABLE I_2 SOLUTION IN KI(AQ) AS A MODEL FOR RESEARCH ULTRASOUND INTENSIFICATION OF I_2 EXTRACTION

Kuliev R.E. 2nd year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The article is focuses on optimization preparing KI_3 aqueous solution which has a constant concentration at least some hours. Methods was made up. Problem of applicability of the solution for the ultrasound assisted extraction was considered.

Key words: *iodine solution, preparing iodine solution, ultrasound assisted extraction.*

REFERENCES

1. Banerjee B. Recent developments on ultrasound assisted catalyst-free organic synthesis // Ultrason. Sonochem. Elsevier B.V., 2017. Vol. 35. P. 1–14.

2. Comazzi A. et al. Fe-based heterogeneous catalysts for the Fischer-Tropsch reaction: Sonochemical synthesis and bench-scale experimental tests // Ultrason. Sonochem. Elsevier B.V., 2017. Vol. 34. P. 774–780.

3. Xu H., Zeiger B.W., Suslick K.S. Sonochemical synthesis of nanomaterials // Chem. Soc. Rev. 2013. Vol. 42, № 7. P. 2555–2567.

4. Colmenares J.C., Chatel G. Sonochemistry // Springer International Publishing. 1st ed. / ed. Colmenares J.C., Chatel G. Springer International Publishing, 2017. Vol. 374, № 1. 281 p.

5. Bonrath W., Schmidt R. a. P. Ultrasound in Synthetic Organic Chemistry // Adv. Org. Synth. 2005. Vol. 1. P. 81–117.

6. Paniwnyk L. Applications of ultrasound in processing of liquid foods: A review // Ultrason. Sonochem. Elsevier B.V., 2017. Vol. 38. P. 794–806.

7. Vilkhu K. et al. Applications and opportunities for ultrasound assisted extraction in the food industry – A review // Innov. Food Sci. Emerg. Technol. 2008. Vol. 9, № 2. P. 161–169.

8. Kaiho T. Iodine chemistry and applications. 2015. 661 p.

9. Io M.M. the Triiodide Equilibrium Constant At Different Temperatures. 1951. Vol. 73, № 1. P. 0–1.

10. Okada T., Hata J. Optical absorption spectra of I3 molecular ions in KI crystals and aqueous solutions // Mol. Phys. 1981. Vol. 43, № 5. P. 1151–1161.

11. Co S.C., Ii I.Q. Determination of Spectral I2 and I3- and the Equilibrium Constant // Anal. Biochem. 1971. Vol. 5201, № 42. P. 195–201.

12. Методические указания к лабораторным работам по фармацевтической технологии : учеб. пособие. – Воронеж: ВГМА, 2010.

13. Scott A.H. Standard iodine solution // AJ. Biol. Chem. 1936. P. 511–513.

14. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=4875, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4875 (accessed Oct. 25, 2018).

15. Alippi A., Galbato A., Cataldo F. Ultrasound cavitation in sonochemistry: Decomposition of carbon tetrachloride in aqueous solutions of potassium iodide // Ultrasonics. 1992. Vol. 30, № 3. P. 148–151.

16. Margulis M.A. Osnovy zvukohimii (himicheskie reakcii v akusticheskih polyah). M.: «Vysshaya shkola», 1984. – 272 s. (in Russian).

ПОДБОР СОСТАВА СРЕДЫ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ФАРМАКОПЕЙНОГО ТЕСТА «РАСТВОРЕНИЕ» И СРАВНИТЕЛЬНОГО ТЕСТА КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ДЕЗИНТЕГРИРУЮЩИХСЯ В РОТОВОЙ ПОЛОСТИ

Кушвид К.Е., студ. 5 курса
Руководитель: **Криштанова Н.А.**, канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: karichsun@gmail.com

Для получения адекватных результатов необходим серьезный подход к выбору методики проведения теста «Растворение». В настоящее время в Государственной фармакопее не уделяется должного внимания условиям данного теста для большинства лекарственных препаратов, дезинтегрирующихся в полости рта. В первую очередь это касается состава среды для растворения. В статье рассмотрены примеры составов, заменяющих слюну в тесте «Растворение» и в некоторых других исследованиях.

***Ключевые слова**: растворение, оромукозные препараты, жевательная резинка, искусственная слюна.*

Возможность моделирования поведения лекарственных веществ в организме человека с помощью *in vitro* тестов существенно упростило процедуру исследования как впервые созданного лекарственного средства, так и рутинного контроля вновь произведенной партии.

Одним из таких испытаний, позволяющих оценить доступность лекарственного вещества, является тест «Растворение». Испытание «Растворение» используется при разработке твердых дозированных ЛФ для подбора наиболее подходящих вспомогательных веществ и их пропорций, оптимизации технологического процесса, приведения в соответствие высвобождения ДВ из создаваемых ЛФ с высвобождением из ЛП сравнения, установления стабильности ЛП и подтверждения постоянства качества и характеристик ЛП после внесения изменений в состав ЛФ или производственный процесс (оптимизация производства, смена оборудования или места производства)[1].

Для получения адекватных результатов необходим серьезный подход к выбору методики проведения теста «Растворение». Условия испытания будут зависеть от того, в каком отделе желудочно-кишечного тракта происходит высвобождение действующего вещества из лекарственной формы. Определенной проблемой является изучения профиля высвобождения активных веществ в ротовой полости. Большинство таких препаратов относится к оромукозным препаратам.

Оромукозные препараты представляют собой твердые, полутвердые или жидкие препараты, содержащие одно или несколько активных веществ, предназначенных для введения в полость рта и / или горла с целью получения местного или системного действия[2]. К ним относятся леденцы, пастилки, лекарственные пленки, таблетки для рассасывания, стоматологические гели и др.

На результаты, полученные в ходе проведения теста «Растворение» для орально дезинтегирующихся препаратов, прежде всего, влияет состав биорелевантной среды. Немаловажными являются такие условия, как температура, скорость перемешивания и объем среды растворения. В настоящее время в Государственной фармакопее не уделяется должного внимания вышеперечисленным условиям для большинства подобных препаратов.

Не могут не радовать своим появлением ОФС «Резинки жевательные лекарственные» и ОФС «Растворение для резинок жевательных лекарственных» в ГФ XIV издания. Условия растворения взяты из Европейской фармакопеи. В качестве среды предлагается использовать фосфатный буферный раствор с pH = 6.0. Испытание проводится с 20 мл среды в одном из аппаратов, имитирующих процесс жевания при температуре 37±0,5 °С.

[1] Королев А.В. Оценка фармацевтической эквивалентности твердых дозированных лекарственных форм с использованием теста «Растворение»: автореф. дис. на соиск. ученой степ. канд. фармацевт. наук . М., 2009. С. 3.

[2] Ph. Eur. 5 in:, Eur. Pharmacop. 8.0. Strasbourg, France, 2013. P.793.

Таблица 1

Состав среды растворения для резинок жевательных лекарственных

Компонент	*Количество, мл*
Калия дигидрофосфат 0,2 М	250
Натрия гидроксид 0,2 М	28,5
Вода очищенная	до 1000 мл
pH	6,0

Однако, согласно проведенным исследованиям, pH нестимулированной слюны человека примерно равен 6.97, при этом следует учесть тот факт, что лекарственный препарат, попадая в ротовую полость, вызывает раздражение механо- и хеморецепторов, и вследствие этого стимулирование слюноотделения и повышение pH слюны в среднем до 7.4[3]. Это может вызвать некое несоответствие между высвобождением лекарственного вещества в слюне человека и в фармакопейной среде.

В свою очередь для леденцов и пастилок данное испытание в ГФ XIV не предусмотрено.

Таким образом, целью нашего исследования является подбор такого состава среды и условий растворения, которые будут наиболее точно отражать высвобождение лекарственного вещества из лекарственных препаратов, дезинтегрирующихся в полости рта.

Различные составы искусственной слюны используются не только в качестве сред для фармацевтического анализа, но и в стоматологических исследованиях, а также как средства помощи больным, страдающим ксеростомией. Большинство используемых в настоящее время сред представляют собой простые растворы электролитов (фосфатный буферный раствор с различными значениями pH, цитратно-фосфатный буфер и др.) С целью модификации вязкости возможно добавление муцинов, ксантановой камеди. При исследовании малорастворимых веществ для снижения поверхностного натяжения добавляют поверхностно-активные вещества, такие как натрия лаурилсульфат, твин-80. Примеры некоторых составов и области их использования приведены ниже.

Таблица 2

Примеры составов искусственной слюны

Состав 1		**Состав 2**		**Состав 3**		**Состав 4**	
Компонент	*Концентрация, г/л*	*Компонент*	*Концентрация, г/л*	*Компонент*	*Концентрация, г/л*	*Компонент*	*Концентрация, г/л*
Калия хлорид	0,72	Кальция хлорида дигидрат	0,228	Калия хлорид	0,149	Натрия хлорид	8
Кальция хлорида дигидрат	22	Натрия хлорид	1,017	Натрия хлорид	0,117	Калия дигидрофосфат	2,19
Натрия хлорид	0,6	Натрия гидрофосфат гептагидрат	0,202	Натрия гидрокарбонат	2,1	Натрия гидрофосфат	0,38
Калия дигидрофосфат	0,68	Магния хлорид гексагидрат	0,061	α-амилаза	1	pH	6,8
Натрия гидрофосфат додекагидрат	0,886	Калия карбонат гемигидрат	0,603	Муцин	2		
Калия гидрокарбонат	1,5	Натрия дигидрофосфат моногидрат	0,273				

[3] Gittings, S.; Turnbull, N.; Henry, B.; Roberts, C. J.; Gershkovich, P. Characterisation of human saliva as a platform for oral dissolution medium development. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2015, 91. P. 16-24.

Состав 1		Состав 2		Состав 3		Состав 4	
Компонент	*Концентрация, г/л*	*Компонент*	*Концентрация, г/л*	*Компонент*	*Концентрация, г/л*	*Компонент*	*Концентрация, г/л*
Калия тиоцианат	0,06	α-амилаза	2				
Кислота лимонная	0,03	Муцин	1				
pH	6,5						

Таблица 2 (продолжение)

Состав 5		Состав 6		Состав 7	
Компонент	*Концентрация, мМ*	*Компонент*	*Концентрация, г/л*	*Компонент*	*Концентрация, г/л*
Калия дигидрофосфат	12	Магния хлорид безводный	0,1	Кали хлорид	0,9
Натрия хлорид	40	Кальция хлорид дигидрат	0,22	Калия тиоцианат	0,2
Кальция хлорид	1,5	Натрия гидрофосфат гептагидрат	1,35	Натрия дигидрофосфат моногидрат	1,2
Натрия гидроксид	до pH=7,4	Калия дигидрофосфат	0,68	Натрия сульфат	0,57
		Калия хлорид	0,75	Натрия хлорид	0,3
		Мочевина	0,6	Натрия гидрокарбонат	1,7
		Натрия хлорид	0,6	Мочевина	0,2
		pH	6,8	Мочевая кислота	0,01
				α-амилаза	0,29
				Муцин	0,02

Таблица 3

Примеры использования искусственной слюны

Номер состава	Использование	Источник
1	Изучение коррозионных свойств стоматологических сплавов	[4]
2	Изучение взаимодействия бензетоний-сополимерного комплекса, используемого в средствах для чистки зубов	[4]
3	В системе диализа для исследования взаимодействия между молекулами ЛВ и слюной	[4]
4	Контроль высвобождения сальбутамола сульфата из быстрорастворимых пленок	[4]
5	Изучение высвобождения частиц диклофенака, покрытых полимером	[5]
6	Изучение твердости жевательных таблеток после кратковременного смачивания слюной	[6]
7	Изучение биодоступности наночастиц серебра	[7]

Одним из возможных направлений является использование для теста «Растворение» средств, применяемых пациентами с ксеростомией для увлажнения слизистой ротовой полости.

Некоторые из подобных средств будут рассмотрены в нашей работе. Задача состоит в том, чтобы выяснить, насколько составы, заменяющие слюну в обычной жизни человека, могут заменить ее в исследованиях *in vitro*.

В качестве объекта для исследования высвобождения будет взята медицинская жевательная резинка «Никоретте», действующее вещество которой – никотин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Королев А.В. Оценка фармацевтической эквивалентности твердых дозированных лекарственных форм с использованием теста «Растворение»: автореф. дис. на соиск. ученой степ. канд. фармацевт. наук. М., 2009.С.3

2. Ph. Eur. 5 in:, Eur. Pharmacop. 8.0. Strasbourg, France, 2013. P.793.

3. Gittings, S.; Turnbull, N.; Henry, B.; Roberts, C. J.; Gershkovich, P. Characterisation of human saliva as a platform for oral dissolution medium development. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2015, 91. P. 16–24.

4. Marques M. R. C., Loebenberg R., Almukainzi M. Simulated biological fluids with possible application in dissolution testing. Dissolution Technologies, 18(3). 2011. P. 15-28.

5. Gittings S., Turnbull N., Roberts C.J., Gershkovich P. Dissolution methodology for taste masked oral dosage forms. Journal of Controlled Release, vol. 173. 2014. P.32-42.

6. FDA Guidance for Industry: Quality Attribute Considerations for Chewable Tablets.

7. Bove P., Malvindi M., Sayaji Kote S., Bertorelli R., Summa M., Sabella S. Dissolution test for risk assessment of nanoparticles: a pilot study. Nanoscale. 2017 (9). P. 6315-6326.

SUMMARY

SELECTION OF DISSOLUTION MEDIA COMPOSITION FOR PHARMACOPOEIA DISSOLUTION TEST AND COMPARATIVE DISSOLUTION KINETICS TEST OF ORALLY DISINTEGRATED DRUGS

Kushvid K.E., 5th year student
Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

To obtain adequate results a serious approach to the choice of the dissolution testing method is needed. Currently, the State Pharmacopoeia does not pay due attention to the conditions of this test for the majority of orally disintegrated drugs. First of all it concerns the composition of the dissolution media. The article discusses examples of compositions that replace saliva in dissolution test and in some other studies.

Key words: *dissolution test, oromucosal drugs, chewing gum, artificial saliva.*

REFERENCES

1. Korolev A.V. Otsenka farmatsevticheskoi ekvivalentnosti tverdykh dozirovannykh lekarstvennykh form s ispol’zovaniem testa «Rastvorenie»: avtoref. dis. na soisk. uchenoi step. kand. farmatsevt. nauk . M., 2009.S.3 (in Russian)

2. Ph. Eur. 5 in:, Eur. Pharmacop. 8.0. Strasbourg, France, 2013. P. 793.

3. Gittings, S.; Turnbull, N.; Henry, B.; Roberts, C. J.; Gershkovich, P. Characterisation of human saliva as a platform for oral dissolution medium development. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2015, 91. P. 16–24.

4. Marques M. R. C., Loebenberg R., Almukainzi M. Simulated biological fluids with possible application in dissolution testing. Dissolution Technologies, 18(3). 2011. P. 15-28.

5. Gittings S., Turnbull N., Roberts C.J., Gershkovich P. Dissolution methodology for taste masked oral dosage forms. Journal of Controlled Release, vol. 173. 2014. P.32-42.

6. FDA Guidance for Industry: Quality Attribute Considerations for Chewable Tablets.

7. Bove P., Malvindi M., Sayaji Kote S., Bertorelli R., Summa M., Sabella S. Dissolution test for risk assessment of nanoparticles: a pilot study. Nanoscale. 2017 (9). P. 6315-6326.

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА, ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Ладэ А.С., 4 курс, прикладной бакалавриат, ФПТЛ
Руководитель**: Симакова Е.К.,** канд. эконом. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail**:* aleksa.lade@gmail.com

В настоящее время для осуществления контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных препаратов существует законодательная база: это нормативная документация, Федеральный закон и различные статьи Уголовного Кодекса.

Ключевые слова: *качество, эффективность, безопасность, контроль, нормативная документация.*

В связи с тем, что на фармацевтическом рынке неуклонно растёт количество поддельных лекарственных препаратов, возникает проблема того, какими способами проконтролировать их качество, эффективность и безопасность. Кроме того, все четче намечается тенденция к появлению на прилавках аптек контрафакта – то есть, продукции, оборот которой осуществляется с нарушением гражданского законодательства.

Поскольку, ввоз контрафактной продукции, равно как и изготовление поддельной продукции, является нарушением статьи 171.1 УК РФ (Уголовного Кодекса Российской Федерации), а также поскольку потребление подобных лекарственных препаратов может закончиться для потребителей летальным сходом, то для регуляции этих параметров изданы законодательные акты. До 2010 года самым главным из них был принятый Государственной думой 22 июня 1998 года и отредактированный 30 декабря 2008 года Федеральный закон N 86-ФЗ «О лекарственных средствах». Однако, в связи с тем, что в 2010 году данный Федеральный закон устарел (в связи с тем, что ассортимент зарегистрированных лекарственных препаратов расширялся), Госдума сделала существенную поправку – она ввела новый закон под названием Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 N 61-ФЗ. Согласно главе 4 данного закона («Государственный контроль при обращении лекарственных средств»), производство лекарственных средств и фармацевтической деятельности, должно быть лицензировано, а, как утверждают статьи, содержащиеся в главе 5 (« Разработка, доклинические исследования лекарственных средств, а также клинические исследования лекарственных препаратов для ветеринарного применения»), препараты обязаны проходить как доклинические (они проводятся на животных), так и клинические испытания (последние проводятся на людях); это нужно, чтобы удостовериться в безопасности препаратов [1].

Кроме упомянутого выше Федерального закона, существуют также такие документы, назначение которых заключается в регулировании качества лекарственных препаратов, как вышедший 14 июня 2013 года и отредактированный 18 декабря 2015 года Приказ Министерства промышленности и торговли РФ N 916 «Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств», называемый иначе российскими правилами надлежащей производственной практики (сокращенно – GMP; эта аббревиатура расшифровывается как Good Manufacturing Practice). В 1-ой главе («Фармацевтическая система качества») данного документа прописаны требования к организации производства и контроля качества. В частности, согласно российским правилам GMP, в процессе создания лекарственных средств необходимо неукоснительное соблюдение технологического регламента и осуществляемое на надлежащем уровне обучение персонала правилам работы и охране труда, а также жесткий надзор в различных областях производства: например, постоянное ведение записей о состоянии оборудования или досье о каждой серии выпускаемой продукции.

Помимо этого, 3 сентября 2010 года Правительство Российской Федерации издало Постановление за номером N 674, под названием «Об утверждении Правил уничтожения недоброкачественных лекарственных средств, фальсифицированных лекарственных средств и контрафактных лекарственных средств».

Если же говорить о существующих в настоящий момент контролирующих организациях, то, согласно той же самой статье Федерального закона «О лекарствах», к ним относятся, в первую очередь, органы, принадлежащие к различным ответвлениям власти. Речь идёт о Правительстве Российской Федерации, (законодательном органе, поскольку именно оно разработало и опубликовало данный закон), а также госу-

дарственных службах (все они являются органами исполнительной власти, поскольку претворяют в жизнь судебные решения или предписания инспектирующих организаций).

Также, контроль качества, эффективности и безопасности может осуществляться специалистами в лабораториях, размещенных в научно-исследовательских учреждениях. Плюс, Правительство Российской Федерации издало два Положения – об экспертных советах и об этических советах – то есть, об организациях, расположенных при учреждениях здравоохранения и помогающих решить профессиональные и этические вопросы соответственно (к примеру, первые разрабатывают порядок проведения экспертиз и проверок, а вторые ищут ответы на вопросы этики – то есть, приемлемости использования лекарств в тех или иных ситуациях).

И, в довершение всего, каждая аптека обязана иметь информационную систему – базу данных, предназначенную для хранения сведений о поступающих партиях лекарственных препаратов [2]. Это мера предосторожности, которая также препятствует попаданию на рынок контрафактной продукции.

Система наказаний для производителей недоброкачественных лекарственных препаратов, равно как и для экспортёров контрафакта, прописана в УК РФ. В частности, 31 декабря 2014 года Государственная Дума добавила к статье 235 Уголовного Кодекса («Незаконное осуществление медицинской деятельности или фармацевтической деятельности») подпункт 235.1, который был назван «Незаконное производство лекарственных средств или медицинских изделий без специального разрешения (лицензии)». Данная статья предусматривает для предпринимателей, производящих препараты без лицензии, наказание в виде лишения свободы сроком от 3 до 5 лет, к которому присовокупляется штраф от 500 тысяч до 2 миллионов рублей. Для тех случаев, когда нелицензированный препарат произведён и продан группой сговорившихся лиц, либо же когда выручка производителя подобной продукции составляет 100 тысяч и более рублей, срок лишения свободы возрастает до пяти-восьми лет, а сумма штрафа – до 1-3 млн руб.

Кроме того, поскольку предприятия, работающие в сфере фармацевтической промышленности, могут выпускать не только лекарства, но и биологически активные добавки, а также разнообразные изделия медицинского назначения, и поскольку вероятность низкого качества производимой ими продукции чрезвычайно высока, Государственная Дума ввела в Уголовный Кодекс ещё одну статью, под номером 238.1, носящую название «Обращение фальсифицированных, недоброкачественных и незарегистрированных лекарственных средств, медицинских изделий и оборот фальсифицированных биологически активных добавок». Согласно этой статье, лицам, уличённым в производстве, сбыте и экспорте такой продукции, назначается наказание в виде исправительных работ сроком от трех до пяти лет, либо же тюремное заключение в течение такого же промежутка времени, в совокупности со штрафом от 500 тысяч до 1 миллиона рублей [3].

Вдобавок к написанному выше, мера наказания, грозящего занимающимся подобной деятельностью предпринимателям, градируется в зависимости от того, как повлиял приём фальсифицированных препаратов на здоровье (а во множестве случаев, и жизнь) потребителя. В частности, если употребление поддельного лекарства закончилось получением тяжкого вред здоровью (такого, например, как отравление) или смертью одного человека, производители приговариваются к тюремному сроку, срок которого составляет от пяти до восьми лет, а также облагаются штрафом от 1 до 3 миллионов рублей; если же в результате лечения фальшивыми препаратами умерло два и более человека, то виновникам данного преступления назначается наказание в виде лишения свободы сроком от 8 до 12 лет с отбыванием наказания в колонии, а также в виде штрафа в размере от 2 до 5 миллионов рублей.

Кроме того, ранее уже говорилось о необходимости ведения записей о состоянии каждой серии произведённого лекарственного препарата. Однако, помимо них, существует ещё одна разновидность сопроводительных документов, без которой выпуск продукции на рынок невозможен – это протоколы, то есть, заключения о соответствии препарата какому-либо параметру, контролю на который он подвергался (например, ими могут быть стерильность или микробиологическая чистота). Так вот, саму документацию также в обязательном порядке нужно проверять на подлинность; если выяснится, что сопроводительные серию документы фальшивые, разрабатывающий их сотрудник привлекается к ответственности в связи с нарушением статьи 327.2 Уголовного Кодекса Российской Федерации «Подделка документов на лекарственные средства или медицинские изделия или упаковки лекарственных средств или медицинских изделий». В данном случае ему грозит наказание либо в виде штрафа от 500 тысяч до 1 миллиона рублей, либо исправительными работами сроком до 3 лет, либо же в виде тюремного заключения в течение того же самого срока.

Законодательной базой для осуществления контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств являются Федеральный закон N 86-ФЗ «О лекарственных средствах», Приказ Министерства промышленности и торговли РФ N 916 «Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств» (российские правила GMP) и другие нормативно-правовые акты. За неисполнение указанных в них требований лицо, являющееся виновником нарушения, несёт административную (то есть, уплачивает штраф в установленных действующим законодательством размерах) или уголовную ответственность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 N 61-ФЗ [Электронное издание]. Доступно на: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/

2. Аптеки и автоматизация. – Доступно на: https://www.itweek.ru/idea/article/detail.php?ID=104801 [Дата обращения – 12.02.2019]

3. Уголовный Кодекс РФ от 13.06.1996 N 63-ФЗ (ред. от 27.12.2018) (с изм. и доп., вступ. в силу с 08.01.2019) [Электронное издание]. Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_10699/cc19b92bd79a2600eaeb4aab69468fb9471babd1/

SUMMARY

QUALITY, EFFICIENCY AND SAFETY CONTROL OF MEDICINES

Lade A. S., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A legitimate framework for conducting quality, efficiency and safety control exists at present: those are normative documents, the Federal Law «About the drug commerce» from 12.04.2010 N 61-FL and different articles of the Criminal Code.

Key words: *Quality, efficiency, safety, control, normative documents.*

REFERENCES

1. Federal Law «About the drug commerce» from 12.04.2010 N 61-FL [Electronic edition]. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/

2. Apteki i automatizatsiya. – Available at: https://www.itweek.ru/idea/article/detail.php?ID=104801 [Access Date – 12.02.2019]

3. Criminal Code of Russian Federation от 13.06.1996 N 63-ФЗ (ред. от 27.12.2018) (with changes and additions, ent. into force on 08.01.2019) [Electronic edition]. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_10699/cc19b92bd79a2600eaeb4aab69468fb9471babd1/

СТАНДАРТИЗАЦИЯ СУБСТАНЦИИ 6-ОКСО-1-ФЕНИЛ-2-(ФЕНИЛАМИНО)-1,6-ДИГИДРОПИРИМИДИН-4-ОЛЯТА НАТРИЯ

Лёзина А.В., студ. 5 курса
Руководители: **Яковлев И.П.**, докт. хим. наук, проф.
Шебатин Р.В., к.фарм.наук, ст. преподаватель
Санкт – Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: alena.lezina@pharminnotech.com

Работа посвящена разработке оптимальных методик оценки качества фармацевтической субстанции 6-оксо-1-фенил-2-(фениламино)-1,6-дигидропиримидин-4-олята натрия.

Ключевые слова*: стандартизация, анализ, фармацевтическая субстанция.*

В 2018 году ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России получен патент на получение нового соединения 6-оксо-1-фенил-2-(фениламино)-1,6 дигидропиримидин-4-олят натрия (рис. 1), которое может быть использовано в медицине в качестве нейрореабилитационного средства при черепно-мозговых травмах [1].

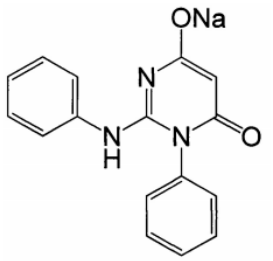


Рис. 1. Структурная формула 6-оксо-1-фенил-2-(фениламино)-1,6-дигидропиримидин-4-олята натрия

В комплексе работ по созданию лекарственного препарата на основе данной субстанции, проводимых в СПХФУ, важным блоком является разработка методов контроля качества с целью последующего создания Фармакопейной статьи.

Целью настоящей работы явилась разработка параметров стандартизации и оптимальных методик анализа фармацевтической субстанции 6-оксо-1-фенил-2-(фениламино)-1,6-дигидропиримидин-4-олята натрия.

Экспериментальная часть

В качестве объекта исследования использовали 3 серии субстанции 6-оксо-1-фенил-2-(фениламино)-1,6-дигидропиримидин-4-олята натрия, синтезированные в различное время на кафедре органической химии СПХФУ.

Работы проводились в соответствии с требованиями Общей фармакопейной статьи ОФС.1.1.0006.15 «Фармацевтические субстанции» ГФ14 [2].

Результаты оценки качества субстанции 6-оксо-1-фенил-2-(фениламино)-1,6-дигидропиримидин-4-олята натрия по показателям «Описание», «Растворимость», «Прозрачность и цветность», «pH», «Температура плавления», «Потеря в массе при высушивании» приведены в таблице 1.

Для оценки подлинности изучаемой субстанции предложен УФ-спектр (0,004% водный раствор должен иметь один максимум поглощения при длине волны 260±2 нм и один минимум поглощения при длине волны 232±2 нм), ИК-спектр (должен соответствовать спектру стандартного образца), реакция на третичный атом азота анионного фрагмента с фосфорномолибденовой кислотой и спектроскопическая проба в качестве испытания на катион натрия. Для оценки чистоты субстанции использовали ТСХ на пластине с закрепленным слоем силикагеля в системе растворителей этилацетат:уксусная кислота:гексан 25:10:10, проявление зон адсорбции проводили в УФ-свете при длине волны 254 нм. На хроматограмме всех трех серий субстанции обнаруживалась одна дополнительная зона адсорбции находящаяся на уровне адсорбции стандартного образца дифенилгуанидина (исходного продукта синтеза). Для количественного определения изучаемой субстанции выбран метод УФ-спектрофотометрии в водном растворе при длине волны 260 нм. Для расчета содержания использовали значение оптической плотности раствора стандартного образца (таблица 1).

При разработке методов анализа изучаемой субстанции по разделам «Подлинность», «Посторонние примеси» и «Количественное определение» возникла необходимость создания стандартного образца. Для получения стандартного образца использовали двукратную перекристаллизацию субстанции 6-оксо-1-фенил-2-(фениламино)-1,6-дигидропиримидин-4-олята натрия из 90% этанола. В качестве аттестуемых характеристик стандартного образца были выбраны: «Подлинность» (УФ-спектр, один максимум поглощения при длине волны 260 нм), «Посторонние примеси» (ТСХ, не должно быть дополнительных зон адсорбции) и количественное определение 6-оксо-1-фенил-2-(фениламино)-1,6-дигидропиримидин-4-олята натрия (титрование в водном растворе 0,1М хлористоводородной кислотой с потенциометрическим контролем точки конца титрования, не менее 99,85%). Всего было получено две серии стандартного образца (из двух разных серий субстанции), качество которых было идентичным.

Таблица 1

Результаты анализа субстанции 6–оксо-1-фенил-2-(фениламино)-1,6-дигидропиримидин-4-олята натрия

№	Показатели	Методы	Результаты
1.	Описание	ГФ XIV	Мелкокристаллический порошок белого или почти белого цвета без запаха. Гигроскопичен.
2.	Растворимость	ГФ XIV	Легко растворим в воде; растворим в спирте; очень мало растворим в ацетоне, практически не растворим в гексане и хлороформе
3.	Прозрачность и цветность	ГФ XIV	1% водный раствор должен быть прозрачным и бесцветным
4.	Подлинность	УФ-спектрофотометрия	УФ-спектр 0,0004% водного раствора должен иметь один максимум поглощения при 260±2 нм и один минимум поглощения при 232 ±2 нм
		ИК-спектрометрия	ИК-спектр в таблетке с калия бромидом должен соответствовать спектру стандартного образца
		Качественная реакция	Белый осадок с фосфорномолибденовой кислотой
		ГФ XIV, испытание Б на натрий	Окрашивание пламя в жёлтый цвет
5.	Температура плавления	ГФ XIV, метод 1	От 111 до 113°С (с разложением)
6.	pH	ГФ XIV; потенциометрически	От 8,4 до 8,7 (1% водный раствор)
7.	Потеря в массе при высушивании	ГФ XIV, способ 1	Не более 15%
8.	Посторонние (родственные) примеси	ТСХ (этилацетат: уксусная кислота: гексан 25:10:10)	Должно быть не более одной дополнительной зоны адсорбции на уровне стандартного образца дифенилгуанидина
9.	Количественное определение	УФ-спектрофотометрия	Не менее 99,5%

Выводы

Определены параметры стандартизации фармацевтической субстанции 6-оксо-1-фенил-2-(фениламино)-1,6-дигидропиримидин-4-олята натрия и разработаны оптимальные методики ее анализа в соответствии с требованиями действующей нормативной документации.

ЛИТЕРАТУРА

1. 6-Оксо-1-фенил-2-(фениламино)-1,6-дигидропиримидин-4-олят натрия и способ его получения: патент 2669555 Рос. Федерация: МПК C07D 239/54 (2006.01) A61P 27/00 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01).

2. Государственная фармакопея Российской Федерации. – XIV изд., Т. 1. – Москва, 2018. Доступно на: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php. [Дата обращения 19.02.2019]

SUMMARY

STANDARDIZATION OF SUBSTANCE 6-OXO-1-PHENYL-2- (PHENYLAMINO) -1,6-DIHYDROPYRIMIDIN-4-OLATA OF SODIUM

Lezina A.V., 5th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The work is devoted to the development of optimal methods for assessing the quality of the pharmaceutical substance 6-oxo-1-phenyl-2-(phenylamino)-1,6-dihydropyrimidine-4-olate of sodium.

Key words: *standardization, analysis, pharmaceutical substance.*

REFERENCES

1. 6-oxo-1-phenyl-2-(phenylamino)-1,6-dihydropyrimidine-4-olate of sodium and method for preparation there of: patent 2669555 Russian Federation: IPC C07D 239/54 (2006.01) A61P 27/00 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01).

2. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. – XIV ed., T. 1. – Moscow, 2018. Available at: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php [Accessed 19.02.2019]

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КАЧЕСТВЕННОГО И КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ОБРАЗЦАХ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА «РЫБИЙ ЖИР ДЛЯ ВНУТРЕННЕГО ПРИМЕНЕНИЯ» РОССИЙСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

Лопатин В.В., асп. 2 года обучения

Руководитель: **Фетисова А.Н.**, докт. фарм. наук, проф.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация

E-mail: vasilii_rabota@mail.ru

Проведен сравнительный анализ качественного и количественного содержания жирных кислот в образцах препарата «рыбий жир для внутреннего применения» российского производства ООО «Тульская фармацевтическая фабрика». Установлены расхождения между фактическим содержанием жирных кислот и требованиями нормативного документа ГФ XIV издания.

Ключевые слова: *жирные кислоты, качественный анализ, количественный анализ, ГФ XIV издания.*

Рыбий жир – один из важных продуктов, получаемых из морских гидробионтов. Его широко используют как в промышленных, так и в медицинских целях [1]. Химический состав рыбьего жира, как и других субстанций липофильной природы, традиционно разделяют на омыляемые и неомыляемые фракции, содержащие, моно-, ди- и триацилглицерины высших жирных кислот, фосфолипиды, стериловые эфиры, стеролы и свободные жирные кислоты [2]. В исследованиях как пресноводного, так и океанического рыбьего жира было установлено, что жир из морской рыбы содержит 35 ненасыщенных жирных кислот с количеством двойных связей от 1 до 6 [3], [4], [5].

Цель работы**:** определить и сравнить качественное и количественное содержание жирных кислот в образцах препарата «рыбий жир для внутреннего применения» с требованиями нормативной документации.

Экспериментальная часть

Объектами исследования служили: образцы рыбьего жира 2-х серий, А и В, российского производства ООО «Тульская фармацевтическая фабрика». Рыбий жир представляет из себя жирное масло, получаемое из печени рыб: трески атлантической – Gadus morrhua Linne, трески балтийской – Gadus morrhua callarial Linne, пикши – Melanogrammus aeglefinus L., путассу северной – Micromesistius poutaussou (Risso) семейства тресковых – Gididae или печени макроруса тупорылого – Coryphaenoides rupestris G. семейства макрурусовые – Macrouride, содержащее ретинол, колекальциферол и омега – 3 жирные кислоты (эйкозопентаеновой кислоты – не менее 13%, докозагексаеновой кислоты – не менее 9%, сумма полиненасыщенных жирных кислот – не менее 28%), и применяемое в качестве лекарственного средства [6].

Для качественного и количественного анализа использовали газовый хроматограф TRACE GC Thermo Fisher Scientific. Пробоподготовку проводили по следующей методике: исследуемый образец рыбьего жира, точная навеска около 0,5 г, смешивали с 1 мл спирта метилового и 150 мкл ацетилхлорида. Добавление проводилось постадийно. Полученную смесь помещали в шейкер на 1 час с постоянным нагревом 75°С. Затем добавляли 400 мкл гексана и снова помещали в шейкер без нагрева. Далее снимали с шейкера, ждали разделения и отбирали в сэплерную виалу слой гексана. Затем отбирали образец для анализа и проводили съемку на ГХ/МС.

Условия ГХ: колонка Thermo Scientific TRACE TR-5MS. Объем вводимой пробы – 0,1 мкл. Скорость потока – 0,4 мл/мин. Общее время анализа – 28 мин. Максимальная температура термостата 350°С.

Результаты анализа образцов и статистическая обработка приведены в таблицах 1-4:

Таблица 1

Результаты анализа жирно-кислотного состава образцов рыбьего жира серии А

Apex RT	Area	%Area	Height	%Height	Acid
11,82	7,96E+08	4,16	4,66E+08	4,83	Миристиновая кислота (C14:0)
13,19	62832156	0,33	27899295	0,29	Пентадекановая кислота (C15:0)
14,67	1,38E+09	7,19	4,72E+08	4,89	Пальмитолеиновая кислота (C16:1)
15,07	2,51E+09	13,10	8,30E+08	8,59	Пальмитиновая кислота (C16:0)
19,48	4,32E+08	2,25	1,36E+08	1,41	Стеаридоновая кислота (C18:4 ω-3)
19,66	3,42E+08	1,78	1,30E+08	1,34	Линолевая кислота (C18:2 ω-6)
19,78	3,91E+09	20,43	1,32E+09	13,63	Олеиновая кислота (C18:1)
19,88	9,75E+08	5,09	3,95E+08	4,09	13-Октадеценовая кислота(C18:5)
20,20	5,87E+08	3,07	2,64E+08	2,73	Стеариновая кислота (C18:0)
21,89	1,30E+09	6,80	8,92E+08	9,24	Эйкозапентаеновая кислота (C20:5, ω-3)
22,18	2,83E+09	14,76	1,66E+09	17,14	9-Эйкозеновая кислота (C20:1)
23,29	1,67E+09	8,73	1,29E+09	13,39	Докозагексаеновая кислота (C22:6, ω-3)
23,54	2,36E+09	12,32	1,78E+09	18,43	Эруковая кислота (C22:1)

Таблица 2

Статистический анализ жирно-кислотного состава образцов рыбьего жира серии А

№, п/п	Жирная кислота	Относительная площадь пика, % (среднее значение)	Статистические характеристики (n = 5, P = 0,95)
1.	Миристиновая кислота	4,16	s = 0,1102 $x \pm \Delta\overline{x} = 4,16 \pm 0,14$ ε, % = 3,3%
2.	Пентадекановая кислота	0,33	s = 0,0085 $x \pm \Delta\overline{x} = 0,33 \pm 0,01$ ε, % = 3,2%
3.	Пальмитолеиновая кислота	7,19	s = 0,1966 $x \pm \Delta\overline{x} = 7,19 \pm 0,24$ ε, % = 3,4%
4.	Пальмитиновая кислота	13,1	s = 0,3371 $x \pm \Delta\overline{x} = 13,10 \pm 0,42$ ε, % = 3,2%
5.	Стеаридоновая кислота	2,25	s = 0,0597 $x \pm \Delta\overline{x} = 2,25 \pm 0,07$ ε, % = 3,3%
6.	Линолевая кислота	1,78	s = 0,0444 $x \pm \Delta\overline{x} = 1,78 \pm 0,05$ ε, % = 3,1%
7.	Олеиновая кислота	20,43	s = 0,5587 $x \pm \Delta\overline{x} = 20,43 \pm 0,70$ ε, % = 3,4%
8.	13-Октадеценовая кислота	5,09	s = 0,1310 $x \pm \Delta\overline{x} = 5,09 \pm 0,16$ ε, % = 3,2%

№, п/п	Жирная кислота	Относительная площадь пика, % (среднее значение)	Статистические характеристики (n = 5, P = 0,95)
9.	Стеариноая кислота	3,07	s = 0,0815 x ± Δx = 3,07±0,10 ε, % = 3,3%
10.	Эйкозапентаеновая кислота	6,8	s = 0,1750 x ± Δx = 6,80±0,22 ε, % = 3,2%
11.	9-Эйкозеновая кислота	14,76	s = 0,4036 x ± Δx = 14,76±0,50 ε, % = 3,4%
12.	Докозагексаеновая кислота	8,73	s = 0,2317 x ± Δx = 8,73±0,30 ε, % = 3,3%
13.	Эруковая кислота	12,32	s = 0,3171 x ± Δx = 12,32±0,40 ε, % = 3,2%

Таблица 3

Результаты анализа жирно-кислотного состава образцов рыбьего серии В

Apex RT	Area	%Area	Height	%Height	Acid
11,81	7,6E+08	4,90	4,4E+08	5,61	Миристиновая кислота (C14:0)
13,19	64164477	0,41	27894951	0,36	Пентадекановая кислота (C15:0)
14,67	1,1E+09	7,07	3,76E+08	4,80	Пальмитолеиновая кислота (C16:1)
15,07	2,22E+09	14,32	7,4E+08	9,44	Пальмитиновая кислота (C16:0)
19,47	3,65E+08	2,35	1,12E+08	1,43	Стеаридоновая кислота (C18:4 ω-3)
19,66	2,81E+08	1,81	1,05E+08	1,34	Линолевая кислота (C18:2 ω-6)
19,77	2,87E+09	18,49	9,95E+08	12,69	Олеиновая кислота (C18:1)
19,87	7,25E+08	4,67	2,99E+08	3,81	13-Октадеценовая кислота(C18:5)
20,19	4,43E+08	2,86	1,97E+08	2,52	Стеариновая кислота (C18:0)
21,88	1,14E+09	7,38	7,81E+08	9,97	Эйкозапентаеновая кислота (C20:5, ω-3)
22,18	2,07E+09	13,34	1,18E+09	15,05	9-Эйкозеновая кислота (C20:1)
23,29	1,46E+09	9,38	1,09E+09	13,90	Докозагексаеновая кислота (C22:6, ω-3)
23,54	2,02E+09	13,01	1,49E+09	19,08	Эруковая кислота (C22:1)

Таблица 4

Статистический анализ жирно-кислотного состава образцов рыбьего жира серии В

№, п/п	Жирная кислота	Относительная площадь пика, % (среднее значение)	Статистические характеристики (n = 5, P = 0,95)
1.	Миристиновая кислота	4,9	s = 0,1222 x ± Δx = 4,9±0,15 ε, % = 3,1%
2.	Пентадекановая кислота	0,41	s = 0,0109 x ± Δx = 0,41±0,01 ε, % = 3,3%

№, п/п	Жирная кислота	Относительная площадь пика, % (среднее значение)	Статистические характеристики (n = 5, P = 0,95)
3.	Пальмитолеиновая кислота	7,07	s = 0.1819 $x \pm \Delta\overline{x} = 7,07+0.23$ ε, % = 3,2%
4.	Пальмитиновая кислота	14,32	s = 0,3800 $x \pm \Delta\overline{x} = 14,32\pm0,47$ ε, % = 3,3%
5.	Стеаридоновая кислота	2,35	s = 0,0586 $x \pm \Delta\overline{x} = 2,35\pm0,07$ ε, % = 3,1%
6.	Линолевая кислота	1,81	s = 0,0466 $x \pm \Delta\overline{x} = 1,81\pm0,06$ ε, % = 3,2%
7.	Олеиновая кислота	18,49	s = 0,4908 $x \pm \Delta\overline{x} = 18,49\pm0,61$ ε, % = 3,3%
8.	13-Октадеценовая кислота	4,67	s = 0,1164 $x \pm \Delta\overline{x} = 4,67\pm0,14$ ε, % = 3,1%
9.	Стеариновая кислота	2,86	s = 0,0782 $x \pm \Delta\overline{x} = 2,86\pm0,10$ ε, % = 3,4%
10.	Эйкозапентаеновая кислота	7,38	s = 0,1899 $x \pm \Delta\overline{x} = 7,38\pm0,24$ ε, % = 3,2%
11.	9-Эйкозеновая кислота	13,34	s = 0,3648 $x \pm \Delta\overline{x} = 13,34\pm0,45$ ε, % = 3,4%
12.	Докозагексаеновая кислота	9,38	s = 0,2489 $x \pm \Delta\overline{x} = 9,38\pm0,31$ ε, % = 3,3%
13.	Эруковая кислота	13,01	s = 0,3348 $x \pm \Delta\overline{x} = 13,01\pm0,42$ ε, % = 3,2%

Качественный анализ показал, что в образцах содержатся следующие жирные кислоты: миристиновая, пентадекановая, пальмитолеиновая, пальмитиновая, стеаридоновая, линолевая, олеиновая, 13-октадеценовая, стеариновая, эйкозапентаеновая, 9-эйкозеновая, докозагенсаеновая и эруковая кислота.

Количественный анализ показал, что в образцах серии А содержание насыщенных жирных кислот составляет 20,7%, ненасыщенных – 54,7%, полиненасыщенных – 24,6%. В образцах серии В количество насыщенных жирных кислот составляет 22,4%, ненасыщенных – 51,9%, полиненасыщенных – 25,7%.

Вывод

Проанализированные образцы рыбьего жира не соответствуют требованиям нормативной документации: содержание эйкозапентаеновой кислоты составляет 6,8% и 7,38%, что не соответствует требованиям ГФ 14 издания (не менее 13%), содержание докозагексаеновой кислоты соответствует только в образцах серии В (9,38%, 8,73 % в образцах серии А, необходимое содержание – не менее 9%). Содержание полиненасыщенных жирных кислот также не соответствует требованиям нормативной документации (24,64% и 25,7%, норма не менее 28%). Проведенное исследование может стать отправной точкой для дальнейшего анализа рыбьего жира российского производства с целью выявления более оптимальных и точных методов качественного и количественного анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. S. H. Suseno, S. H. Izaki, A. F. Izaki. Fatty Acid Composition of Some Potential Fish Oil from Production Centers in Indonesia. Oriental journal of chemistry. 2014; 30 (3): 975-980.
2. B. Ilievska, T. Loftsson. Topical Formulation Comprising Fatty Acid Extract from Cod Liver Oil: Development, Evaluation and Stability Studies. Marine Drugs. 2016; 14 (6): 1-11.
3. M. Haq, Seul-Ki Park, Min-Jung Kim. Modifications of Atlantic salmon by-product oil for obtaining different w-3 polyunsaturated fatty acids concentrates: An approach to comparative analysis. JFDA. 2018; 26 (4): 545-556.
4. E. Ochi, Y. Tsuchiya. Eicosahexanoic Acid (EPA) and Docosahexanoic Acid (DHA) in Muscle Damage and Function. Nutrients. 2018; 10(5): 552-564.
5. Liton Roy, Chad C. Harrell, Alan S. Ryan. Development and Validation of a Single HPLC Method for Analysis of Purines in Fish Oil Supplements. Food and Nutrition Sciences. 2013; 4 (12): 1255-1259.
6. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 4 ФС.3.7.0001.18 «Печени рыб масло жирное». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

SUMMARY

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION OF FATTY ACIDS IN SAMPLE DRUGS «FISH OIL FOR INTERNAL APPLICATION» OF RUSSIAN MANUFACTURE

Lopatin V.V., 2st year PhD-student
Sechenov First Moscow State Medical University
8-2, Trubetskaya str., Moscow, 19991, Russian Federation

A comparative analysis of the qualitative and quantitative content of fatty acids in samples of the preparation «fish oil for internal use» of the Russian production of LLC Tula Pharmaceutical Factory was conducted. The differences between the actual content of fatty acids and the requirements of the regulatory document of the Global Fund XIV edition are established.

Key words: *fatty acids, qualitative analysis, quantitative analysis, State Pharmacopieia XIV edition.*

REFERENCES

1. S. H. Suseno, S. H. Izaki, A. F. Izaki. Fatty Acid Composition of Some Potential Fish Oil from Production Centers in Indonesia. Oriental journal of chemistry. 2014; 30 (3): 975-980.
2. B. Ilievska, T. Loftsson. Topical Formulation Comprising Fatty Acid Extract from Cod Liver Oil: Development, Evaluation and Stability Studies. Marine Drugs. 2016; 14 (6): 1-11.
3. M. Haq, Seul-Ki Park, Min-Jung Kim. Modifications of Atlantic salmon by-product oil for obtaining different w-3 polyunsaturated fatty acids concentrates: An approach to comparative analysis. JFDA. 2018; 26 (4): 545-556.
4. E. Ochi, Y. Tsuchiya. Eicosahexanoic Acid (EPA) and Docosahexanoic Acid (DHA) in Muscle Damage and Function. Nutrients. 2018; 10(5): 552-564.
5. Liton Roy, Chad C. Harrell, Alan S. Ryan. Development and Validation of a Single HPLC Method for Analysis of Purines in Fish Oil Supplements. Food and Nutrition Sciences. 2013; 4 (12): 1255-1259.
6. State Pharmacopoeia XIV edition, vol. 4. Moscow: NC ESMP, 2018.

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ АНАЛИЗА ФАЛЬСИФИЦИРОВАННОЙ БИОЛОГИЧЕСКИ-АКТИВНОЙ ДОБАВКИ «АЛИ КАПС»

Лютая А.А., студ. 5 курса
Руководитель: **Степанова Е.Н.**, кандидат фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14

***E-mail**:* aleksandra.ljutaja@pharminnotech.com

Разработана методика анализа фармацевтической субстанции «Тадалафил» с применением методов ТСХ, ВЭЖХ и СФМ и в составе биологически активной добавки «Али Капс».

Ключевые слова: *биологически-активная добавка, фальсификация, тадалафил, методика анализа.*

Согласно Федеральному закону от 02.01.2000 N 29-ФЗ «О качестве и безопасности пищевых продуктов»:

«Биологически активные добавки – природные (идентичные природным) биологически активные вещества, предназначенные для употребления одновременно с пищей или введения в состав пищевых продуктов» [4]

То есть биологически активная добавка (далее БАД) не является лекарственным средством. В аптечном ассортименте БАД относится к категории парафармацевтики, которая составляет более половины, а в специализированных аптеках (пример – аптека «Эвалар») – весь ассортимент аптеки. В связи с безрецептурным отпуском и наценкой, которую может устанавливать сама аптечная организация без ограничений, БАД приносят аптеке большую часть прибыли.

Однако отсутствие строго контроля качества БАД дает недобросовестным производителям возможность фальсифицировать их путем добавления лекарственных средств, в том числе рецептурного отпуска.

БАД «Али Капс» производится кампанией «РИА ПАНДА» в лекарственной форме капсулы для приема внутрь по 0.4 г.

В состав входят: экстракт Пасак Буми, экстракт Карликовой пальмы, экстракт листа Дамиана. Данный растительный сбор предназначен для общего оздоровления организма и процессов функционирования мочеполовой системы мужчин.

Из оборота были изъяты партии капсул «Али Капс» по причине несоответствия заявленного состава фактическому (фальсификации БАД). При анализе в оболочке и содержимом капсул была обнаружена фармацевтическая субстанция «Тадалафил». В Российской Федерации есть зарегистрированные препараты («Сиалис», «Тадалфил-СЗ»), которые отпускаются в аптеках по рецепту. [11]

Тадалафил является селективным ингибитором цГМФ-специфической фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ5). Ингибирование ФДЭ5 тадалафилом сопровождается увеличением количества цГМФ и усилением эректильной функции. Поскольку для инициирования процесса локального высвобождения оксида азота необходима сексуальная стимуляция, ингибирование ФДЭ5 тадалафилом в отсутствие стимуляции не эффективно.[9], В Государственной Фармакопее Российской Федерации XIV издания нет частной статьи по данной фармацевтической субстанции. То есть анализ проводится по общим фармакопейным статьям.

Целью работы является: разработать методики анализа биологически активных добавок на наличие в их составе фармацевтических субстанций – тадалафил.

Необходимо разработать методики анализа фармацевтической субстанции «Тадалафил» с применением методов ТСХ, ВЭЖХ и СФМ и в составе биологически активной добавки «Али Капс».

В процессе эксперимента подбирались оптимальные условия для обнаружения и очистки тадалафила с помощью тонкослойной хроматографии в разных системах растворителей, с использованием разных сорбентов и проявителей.

Подобранные условия анализа были использованы для идентификации тадалафила и его очистки после выделения из БАД. После очистки выделенного препарата методом ТСХ и последующего его элюирования с пластинки, анализ препарата проводился с помощью спектрофотометрии и методом ВЭЖХ. Спектрофотометрия использовалась для идентификации и количественного определения в УФ области (в качестве растворителя использовался спирт этиловый) и в видимой области спектра (в качестве растворителя использовалась концентрированная серная кислота).

ВЭЖХ является наиболее точным и чувствительным методом для качественного и количественного анализа самой субстанции «Тадалафил» и субстанции, в составе БАД «Али Капс».

В результате исследований разработаны оптимальные условия анализа тадалафила в том числе в сосаве БАД с применением вышеописанных методов. Проведена статистическая обработка данных. По результатам исследования субстанция «Тадалафил» была обнаружена в капсулах «Али Капс».

ЛИТЕРАТУРА

1. «I полугодие 2018 года: биологически активные добавки» DSM group, 10.09.2018 [электронный доступ] : http://www.dsm.ru/news/505/ (дата обращения 06.01.2019)
2. «Динамика рынка БАД, I квартал 2018 года», Юлия Нечаева, «Фармацевтический вестник №19(932)» [электронный доступ] : https://pharmvestnik.ru/articles/pervye-posle-lekarstv-prnt-18-m6-932.html (дата обращения 06.01.2019)
3. Постановление Правительства РФ от 1 декабря 2009 г. N 982 «Об утверждении единого перечня продукции, подлежащей обязательной сертификации, и единого перечня продукции, подтверждение соответствия которой осуществляется в форме принятия декларации о соответствии»
4. Федеральный закон от 02.01.2000 N 29-ФЗ (ред. от 23.04.2018) «О качестве и безопасности пищевых продуктов»
5. Федеральный закон от 13.03.2006 N 38-ФЗ «О рекламе»
6. Статья 238 часть 1 УК РФ Главы 25 «Обращение фальсифицированных, недоброкачественных и незарегистрированных лекарственных средств, медицинских изделий и оборот фальсифицированных биологически активных добавок»
7. Федеральный закон от 31 декабря 2014 г. N 532-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в части противодействия обороту фальсифицированных, контрафактных, недоброкачественных и незарегистрированных лекарственных средств, медицинских изделий и фальсифицированных биологически активных добавок»
8. СанПиН 2.3.2.1290-03 «Гигиенические требования к организации производства и оборота биологически активных добавок к пище (БАД)»
9. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3170.htm (дата обращения: 06.01.2019)
10. https://www.vidal.ru/drugs/molecule/1299 (дата обращения: 06.01.2019)
11. https://grls.rosminzdrav.ru/ (дата обращения : 06.01.2019)
12. Государственная Фармакопея, XIV издание.
13. European Pharmacopoeia (EP) Reference Standard- Y0001417 – Tadalafil

SUMMARY

DEVELOPMENT OF THE METHOD OF ANALYSIS OF DIETARY SUPPLEMENT «ALI KAPS»

Ljutaja A. A., 5th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The purpose of this paper is to develop analysis methods of substance Tadalafil. Tadalafil is used as a drug in the treatment of erectile dysfunction. This substance may be added by unscrupulous manufacturers in dietary supplements. The article provides the developed methods of quantitative and qualitative analysis of the substance Tadalafil in pure form and mixed with the dietary supplement «Ali Kaps».

Key words: *dietary supplements, methods for analyzing, Tadalafil, falsification.*

REFERENCES

1. «The first half of 2018: dietary supplements» DSM group, 10.09.2018 [electronic access]: http://www.dsm.ru/news/505/ (appeal date 01/06/2019)
2. «The dynamics of the dietary supplement market, first quarter of 2018», Yuliya Nechaeva, «Pharmaceutical Bulletin No. 19 (932)» [electronic access]: https://pharmvestnik.ru/articles/pervye-posle-lekarstv-prnt-18- m6-932.html (appeal date 01/06/2019)
3. Decree of the Government of the Russian Federation of December 1, 2009 N 982 «On approval of a single list of products subject to mandatory certification, and a single list of products, confirmation of conformity of which is carried out in the form of adopting a declaration of conformity»
4. Federal Law of 02.01.2000 N 29-FZ (as amended on 04.23.2018) «On the quality and safety of food products»
5. Federal law of 13.03.2006 N 38-FZ «On advertising»

6. Article 238 part 1 of the Criminal Code of the Russian Federation Chapter 25 «Circulation of counterfeit, substandard and unregistered medicines, medical devices and circulation of counterfeit biologically active additives»

7. Federal Law of December 31, 2014 N 532-FZ «On Amendments to Certain Legislative Acts of the Russian Federation in Respect to Countering the Circulation of Counterfeit, Counterfeit, Poor-Quality and Unregistered Medicines, Medical Products and Counterfeit Dietary Supplements»

8. SanPiN 2.3.2.1290-03 «Hygienic requirements for the organization of production and circulation of biologically active food additives»

9. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3170.htm (access date: 01.01.2019)

10. https://www.vidal.ru/drugs/molecule/1299 (appeal date: 01/06/2019)

11. https://grls.rosminzdrav.ru/ (appeal date: 01/06/2019)

12. State Pharmacopoeia, XIV edition.

13. European Pharmacopoeia (EP) Reference Standard- Y0001417 – Tadalafil

РАЗРАБОТКА МЕТОДИК ИЗОЛИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ КРОВИ В РАМКАХ РЕАЛИЗАЦИИ ПРИКАЗА МЗ РФ № 933н

Моров П.В., студ. 6 курса ЗО, Старовойтова М.К., студ. 5 курса

Руководитель: **Стрелова О.Ю.** к.х.н., доцент,

Слустовская Ю.В., к. фарм. н., асс.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

E-mail: evilgen1990@gmail.com

Разработаны, валидированы и оценена эффективность методики пробоподготовки образцов крови для скрининговых исследований на наличие токсических веществ методом ГХ-МС в соответствии с требованиями Приказа МЗ РФ от 18.12.2015 № 933н. Установлено, что методом жидкость-жидкостной экстракции лучше изолируются соединения с высоким значением коэффициента липофильности (logP), а методом твердофазной экстракции – с низким.

Ключевые слова: *валидация аналитических методик, жидкость-жидкостная экстракция, твердофазная экстракция, лекарственных вещества, кровь.*

В соответствии с Приказом МЗ РФ от 18.12.2015 №933 «О порядке проведения медицинского освидетельствования на состояние опьянения (алкогольного, наркотического или иного токсического)» химико-токсикологические исследования разделены на два этапа, предварительный и подтверждающий. Подтверждающими в Приказе МЗ РФ от 18.12.2015 № 933 считаются два метода анализа: газовая хроматография с масс-спектрометрией и высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией. Однако хотелось бы отметить, что низкий уровень финансирования и, как следствие, слабый уровень оснащенности химико-токсикологических лабораторий в регионах является серьезным препятствием для реализации требований данного Приказа.

В соответствии с данным приказом диагностику состояния опьянения предполагается проводить, в том числе, и по образцам крови [1,2]. Особенностью крови, как объекта исследований, являются сильные матричные эффекты, обусловленные высоким содержанием белков, липидов и форменных элементов плазмы крови [3]. Кроме того, концентрации токсических веществ в крови, как правило, ниже, чем в моче.

Таким образом, ***целью нашего исследования*** явилась разработка методики скрининга образцов крови, включая подготовку, для выявления НС, ПВ и ЛВ в крови методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием (ГХ МС) в целях реализации Приказа МЗ РФ 18.12.2015 № 933н.

Экспериментальная часть

Для определения эффективности наиболее распространенных методик пробоподготовки и их валидации нами были выбраны модельные лекарственных вещества (МЛВ): кофеин, анальгин, хинин и папаверин. Данные МЛВ отвечают следующим требованиям: различные кислотно-основные свойства, липофильность (log P), степени связывания с белками и возможной необходимостью их исследования в рамках химико-токсикологических анализов. Основания алкалоидов выделялись из соответствующих солей.

Оценка эффективности методик проводилась путем моделирования комплекса «МЛВ-белки крови» методом добавок. Модельные комплексы получали следующим образом: к 4 мл крови прибавляли 50 или 250 мкл раствора МЛВ в фосфатном буфере или этаноле, кровь перемешивали и получали комплекс с содержанием 20 или 100 мкг вещества в пробе. Термостатировали при 37^0 С 30 мин [4]. Для создания моделей нами использовались субстанции кофеина, анальгина, хинина и папаверина соответствующие требованиям ГФ РФ. Так как основным методом исследования являлся метод ГХ МС, дополнительно субстанции МЛВ исследовались на газовом хроматографе фирмы Agilent 7820A с масс-селективным детектором Agilent 5977, колонка капиллярная HP – 5ms (30 м × 0.25 мм × 0.25 мкм), управление с помощью программы MassHunter GC MS. Обработка полученных данных проводили в программе MassHunter Qualitative Analysis, AMDIS. Параметры хроматографа: скорость потока газа носителя 1,2 мл/мин (постоянный поток), температура канала ввода 270°С, сопряжения хроматографа и детектора 310°С. Начальная температура термостата хроматографа 70°С, выдержка 1 мин, увеличение температуры на 30°С в минуту в течение трех минут до 150°С, без выдержки увеличение температуры на 10°С/мин, время выдержки 7 мин. Сбор данных осуществляли в режиме полного ионного тока (Scan).

Нами были использованы следующие методики:

1. После кислотного гидролиза (к 2 мл крови добавляли 0,5 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и нагревали на кипящей водяной бане 45 мин) проводили жидкость–жидкостную экстракцию (ЖЖЭ) смесью этилацетат:диэтиловый эфир [1:1] (3 мл, при pH=10), после центрифугирования органическую фазу выпаривали, сухой остаток растворяли в 100 мкл этилацетата и исследовали методом ГХ МС.

2. После кислотного гидролиза по методике, описанной выше, образец центрифугировали при 3000 об./мин 5 мин и проводили твердофазную экстракцию на двух патронах по следующей методике: первый патрон Chromabond Drug II промывали последовательно водой очищенной (1мл) и гексаном (1мл), после чего пропускали супернатант через патрон и снова промывали водой очищенной (1мл). В пробирке к прошедшей через патрон пробе прибавляли аммиачного буферного раствора с pH=10 (4мл). С патрона Chromabond Drug II аналиты смывали последовательно гексаном (2 мл), спиртом этиловым 95 % (2 мл). Получали элюат I.

Второй патрон Chromabond HR-X сначала промывали последовательно водой очищенной (1 мл) и смесью этилацетат:диэтиловый эфир [1:1], пропускали через патрон пробу и после промывали его водой очищенной (1мл) и 7% раствором спирта этилового (1 мл). С патрона Chromabond HR-X аналиты смывали смесью этилацетат:диэтиловый эфир [1:1] (4 мл). Получали элюат II. Полученные элюаты упаривали досуха в токе воздуха. Сухой остаток элюата I растворяли в 100 мкл смеси гексан:этилацетат [7:1], элюата II – в 100 мкл этилацетата.

На хроматограммах отмечали индивидуальные пики МЛВ (кофеин – 11,83 мин, анальгин – 15.88, хинин – 18,85 (после дериватизации TMS), папаверин – 20,95) и масс-спектры, соответствующие библиотеке прибора.

Количественное определение МЛВ проводили по градуировочному графику, построенному по растворам рабочих стандартных образцов анализируемых веществ (таблицы 1, 2).

Таблица 1

Количественное содержание оснований МЛВ в экстрактах после ЖЖЭ образцов крови

МЛВ	Количественное содержание, мкг/мл			
	Модель в фосфатном буферном растворе		Модель в этаноле	
	20 мкг/мл	100 мкг/мл	20 мкг/мл	100 мкг/мл
Кофеин	8,14±0,3; ε%=3,52; CV=8,80%	5,69±0,2; ε%=3,48 CV=7,32%	7,57±0,27 ε%=3,52 CV=8,80%	5,12±0,18 ε%=3,57; CV=6,86%
Анальгин	7,27±0,23; ε%=4,05; CV=10,11%	5,76±0,24; ε%=4,14 CV=9,2%	7,51±0,3 ε%=4,05 CV=10,11%	3,06±0,085 ε%=2,77; CV=6,86%
Хинин	62,90±1,19; ε%=1,66; CV=4,07%	46,24±1,45; ε%=3,13 CV=8,28%	50,60±0,84 ε%=1,66 CV=4,07%	26,75±0,81 ε%=3,03; CV=7,44%
Папаверин	59,28±1,27; ε%=1,94; CV=4,75%	52,68±1,44; ε%=2,74 CV=7,25%	60,94±1,18 ε%=1,94 CV=4,75%	26,57±0,66 ε%=2,50; CV=6,13%

Таблица 2

Количественное содержание оснований МЛВ в экстрактах после изолирования методом ТФЭ из образцов крови

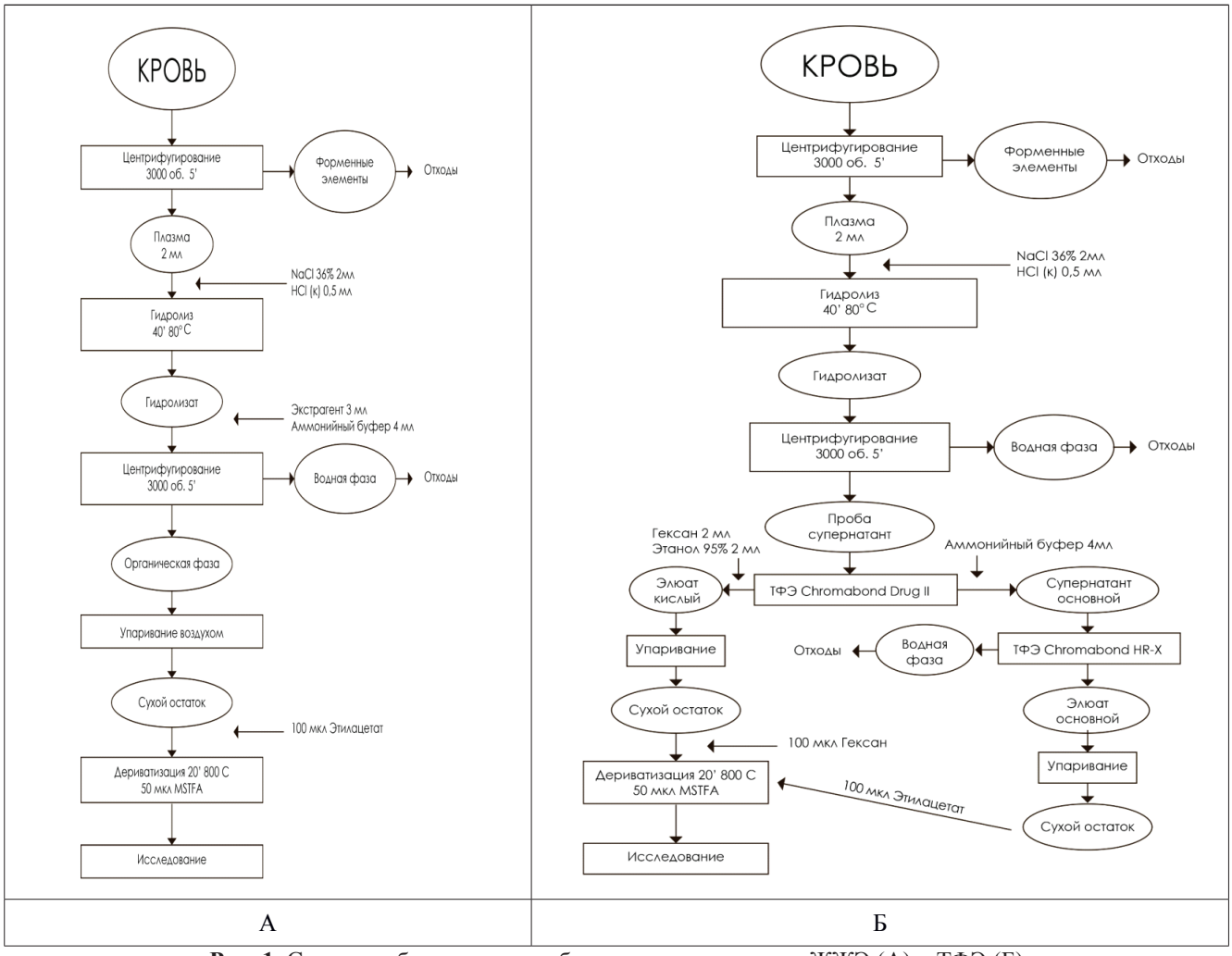
МЛВ	Количественное содержание, мкг/мл	
	Модель в фосфатном буферном растворе	Модель в этаноле
	20 мкг/мл	100 мкг/мл
Кофеин	39,48±0,78 ε%=1,99 CV=4,59%	28,47±1,26 ε%=4,44 CV=8,89%
Анальгин	4,19±0,15 ε%=3,63 CV=8,38%	3,32±0,051 ε%=1,54 CV=3,01%
Хинин	2,60±0,09 ε%=3,55 CV=8,21%	3,32±0,051 ε%=1,54 CV=3,01%
Папаверин	2,60±0,09 ε%=3,55 CV=8,21%	7,73±0,37 ε%=4,82 CV=9,57%

На хроматограммах кроме пиков МЛВ присутствуют пики высших жирных кислот (ВЖК): миристиновой, стеариновой, линолевой и пальмитиновой кислот. Пики ВЖК могут оказать негативное влияние на интерпретацию результатов исследования: значительное количество ВЖК создает ионный фон высокой интенсивности, что затрудняет идентификацию веществ, а также в силу значительной разницы в площадях пиков, вещества могут быть ошибочно отнесены к фону, что приводит к невозможности качественного и количественного их анализа. В нашем случае влияние ВЖК было минимально, так как разница в концентрациях между ВЖК и модельными веществами не так значительна, и в данных условиях не образуются «пики-наездники».

Содержание этанола до 10 ‰ практически не влияет на степень экстракции токсикантов, а содержание этанола свыше 10 ‰ значительно снижает эффективность изолирования. Установление данного факта является важным при проведении исследования при алкогольном и медикаментозном отравлении. Данные условия являются оптимальными для изолирования основных веществ липофильной природы. В связи с большим содержанием липидов в пробе после ЖЖЭ, в основном экстракте присутствуют в значительном количестве липофильные вещества кислотного характера, что затрудняет контроль правильности проведения пробоподготовки и последующей идентификации аналитов. В связи с чем появилась необходимость разработки методики, которая позволила бы максимально снизить содержание ВЖК в пробе.

После проведения ТФЭ на хроматограммах совместно с пиками оснований МЛВ присутствуют пики миристиновой, стеариновой, пальмитиновой кислот. Линолевая кислота обнаруживалась не на всех хроматограммах, следовательно, проба может быть очищена от нее полностью. ТФЭ извлекает, в большей степени, гидрофильные вещества, что связано, в том числе, с очисткой пробы от липидов и частичным растворением в них липофильных веществ, что обуславливает их потери.

Апробирование методик на экспертном материале происходило в соответствии с Приказом МЗ РФ 18.12.2015 № 933н и Приказом МЗ СР РФ от 21.07.2006 № 40 «Об организации проведения химико-токсикологических исследований», которые регламентируют процедуры проведения токсикологических исследований живых лиц. Исследование экспертного материала, образцов крови освидетельствуемых лиц, проводили по описанной выше методике ЖЖЭ и ТФЭ (рис. 1.). Обнаружен широкий спектр наркотических средств, психотропных и лекарственных веществ [6].



А Б

Рис. 1. Схема пробоподготовки образцов крови методом ЖЖЭ (А) и ТФЭ (Б)

Вывод

Таким образом, нами были разработаны, валидированы методики пробоподготовки образцов крови к скрининговым исследованиям на наличие НС, ПВ и ЛВ методом ГХ МС в соответствии с требованиями Приказа МЗ РФ от 18.12.2015 №933н. Установлено, что содержание этанола до 10 ‰ в крови не влияет на степень экстракции токсикантов и не оказывает влияние на возможность интерпретации результатов. Оценена эффективность экстракции модельных веществ из образцов крови в зависимости от метода изолирования. Установлено, что методом ЖЖЭ лучше изолируются соединения с высоким logP, а методом ТФЭ – с низким. Планируется апробировать методику ферментативного гидролиза на образцах крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Минздрава России от 18.12.2015 N 933н «О порядке проведения медицинского освидетельствования на состояние опьянения (алкогольного, наркотического или иного токсического)», Приложение №3, п.6. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_195274/

2. Оптимизация процедуры твердофазной экстракции для скрининга лекарственных и наркотических веществ в крови методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием.// Дворская О.Н., Катаев С.С., Крохин И.П. Информационное письмо. Химико-фармацевтический журнал, 2017.-N 3.-С.36-40.

3. Физиология человека. В 3-х томах. Под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса. Пер. с англ. – 3-е изд. – М.: Мир, 2005; Т.1 – 323с., Т.2 – 314с.; Т.3 – 228с.

4. Чегер С.И. Транспортная функция сывороточного альбумина (пер. с рум.)/ С.И. Чегер. – Бухарест. – 1975 – 185 с.

5. Государственная Фармакопея XIII/ ОФС.1.1.0012.15 Валидация аналитических методик. – Режим доступа: http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-10012-15-validatsiya-analiticheskih-metodik/

6. Позднякова О.Н., Моров П.В., Михайлов С.В, Голубева Н.В. Статистика выявления наркотических и психотропных веществ в городах Тольятти, Жигулевск, Сызрань Самарской области за 2016 г. и первый квартал 2017 г. (с.108) – Проблемы злоупотребления лекарственными препаратами и новыми психоактивными веществами: Материалы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (24-26 мая 2017 года). – Пермь, ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, 2017. – 228 с.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF METHODS OF ISOLATION OF MEDICINAL SUBSTANCES FROM BLOOD IN THE FRAMEWORK OF IMPLEMENTATION ORDERS MZ RF № 933n

Moore PV, stud. 6 courses ZO, Starovoytova MK, stud. 5 courses
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The effectiveness of the method of sample preparation of blood samples for screening studies for the presence of toxic substances by the GC-MS method in accordance with the requirements of the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 18, 2015 No. 933n has been developed, validated and evaluated. It was established that the method of liquid-liquid extraction is better isolated compounds with a high value of lipophilicity coefficient (logP), and a method of solid-phase extraction with a low.

Key words: *validation of analytical methods, liquid-liquid extraction, solid-phase extraction, medicinal substances, blood.*

REFERENCES

1. Order of the Ministry of health of the Russian Federation of 18.12.2015 N 933n «About the order of carrying out medical examination on the state of intoxication (alcoholic, narcotic or other toxic)», Appendix No. 3, item 6. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_195274/

2. Optimization of solid-phase extraction procedure for screening of drugs and drugs in the blood by gas chromatography with mass spectrometric detection.// Dvorskaya O. N., Kataev S. S., Krokhin I. P. Information letter. Chemical and pharmaceutical journal, 2017.-N 3.-P. 36-40.

3. Human physiology. In 3 volumes. Ed. by R. Schmidt and G. Thews. Per. with English. – 3rd ed. – M.: Mir, 2005; vol. 1 – 323S., Vol. 2 – 314c.; Vol. 3 – 228c.

4. Chiger, S. I. Transport function of serum albumin (translated from the room.)/ S. I., Jeger. – Bucharest. – 1975 – 185 p.

5. State Pharmacopoeia XIII/ OFS.1.1.0012.15 Validation of analytical techniques. – Mode of access: http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-10012-15-validatsiya-analiticheskih-metodik/

6. Pozdnyakova O. N., Morov P. V., Mikhailov S. V., Golubeva N. In. Statistics of detection of narcotic and psychotropic substances in the cities of Togliatti, Zhigulevsk, Syzran, Samara region for 2016 and the first quarter of 2017 (p. 108) – Problems of drug abuse and new psychoactive substances: Proceedings of the III all-Russian scientific and practical conference with international participation (24-26 may 2017). – Perm, FSBEI phfa the Ministry of health of Russia, 2017. – 228 p.

РАСЧЕТ ГИДРОФИЛЬНО-ЛИПОФИЛЬНОГО БАЛАНСА ДЛЯ ОТДЕЛЬНЫХ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Накорякина Н.Ф., студ. 2 курса, Яковлева З.С., студ. 3 курса,
Руководитель: **Павлова Е.Ю.**, канд. хим. наук, ст. преп.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: naknata99@gmail.com

Теоретически и экспериментально определены числа гидорофильно-липофильного баланса додецилсульфата натрия, бромид цетилтриметиламмония и неонола.

Ключевые слова: *поверхностно-активные вещества, числа ГЛБ.*

Способностью понижать поверхностное натяжение обладают органические вещества с несимметричными, дифильными молекулами, в которых имеются как полярные (гидрофильные), так и неполярные (липофильные) группы. Гидрофильные группы (-OH, -COOH, $-SO_3H$, $-NH_2$ и т. п.) обеспечивают сродство ПАВ в воде, гидрофобные (обычно углеводородные радикалы, как алифатические, так и ароматические) – сродство ПАВ к неполярным средам. Соотношение гидрофильной и гидрофобных частей в молекуле ПАВ определяют их свойства, особенности стабилизируемых ими эмульсий и их практическое применение.

В середине прошлого века Гриффин [1] предложил оценивать соотношения гидрофильных и гидрофобных групп в молекулу ПАВ с помощью шкалы численных коэффициентов – числа гидорофильно-липофильного баланса – ГЛБ. Каждому ПАВ приписывается определенное число. Предполагается, что для смеси ПАВ число ГЛБ равно среднему значению. Числа ГЛБ по Гриффину находили экспериментально, изучая какие ПАВ и их количество необходимы для приготовления прямой или обратной эмульсии. Для неионных ПАВ Гриффин предложил рассчитывать числа ГЛБ, используя формулу:

$$\text{ГЛБ} = 20\frac{M_h}{M}, \quad (1)$$

где M_h – молекулярная масса гидрофобной части молекулы, а M – молекулярная масса всей молекулы.

Дэвис [2] предложил рассчитывать числа ГЛБ на основании принципа аддитивности. Эмпирические числа ГЛБ для данного ПАВ рассчитывались следующим образом: к алгебраической сумме групповых чисел добавлялось число 7:

$$\text{ГЛБ}_{\text{ПАВ}} = \sum \text{ГЛБ}_{\text{гидр}} + \sum \text{ГЛБ}_{\text{лип}} + 7, \quad (2)$$

$\sum \text{ГЛБ}_{\text{гидр}}$ – сумма групповых чисел гидрофильной части молекулы ПАВ, $\sum \text{ГЛБ}_{\text{лип}}$ – сумма групповых чисел липофильной (гидрофобной) части молекулы ПАВ. В табл.1 приведены значения групповых чисел для гидрофильных и липофильных частей молекул ПАВ.

Таблица 1

Значения групповых чисел для гидрофильных и липофильных групп в молекулах ПАВ по Дэвису

Гидрофильные группы	$\text{ГЛБ}_{\text{гидр}}$	Липофильные группы	$\text{ГЛБ}_{\text{лип}}$
$-SO_3Na$	38,7	$-CH_2-$	
-COOK	21,1	$-CH_3-$	-0,475
-COONa	19,1	-CH=	
Сульфонат	11,0	$-(CH_2--CH_2--CH_2-O)$	-0,15
-N- третичные системы	9,4		
$(-O-CH_2-CH_2-)$	0,33		
Сложные эфиры	6,8		
-O-	1,3		
-COOH	2,1		
-OH	1,9		
-OH (кольцо)	0,5		

В статье приводятся расчеты ГЛБ разными методами для наиболее широко используемых ПАВ.

Экспериментальная часть

В работе расчет ГЛБ проводился по уравнению (1) и (2) и определялся экспериментально для трех ПАВ: анионные – додецилсульфат натрия ($C_{12}H_{25}OSO_3Na$), катионные – бромид цетилтриметиламмония ($[C_{16}H_{33}N(CH_3)_3]Br$, неионные – неонол ($C_9H_{19}C_6H_4O(C_2H_4O)_{12}H$).

Экспериментальное определение ГЛБ проводилось следующим образом: в 5 цилиндров по 50 мл вводилось по 25 мл гептана и 25 мл водного раствора ПАВ с различной концентрацией, превышающей величину ККМ для исследуемых ПАВ, затем растворы диспергировались 5 минут, выдерживались одни сутки при 20^0С. Далее для ионных ПАВ кондуктометрическим, для неионных – спектрофотометрическим методами определялась концентрация ПАВ в водной части раствора. Далее рассчитывалось ГЛБ ПАВ по уравнению:

$$\text{ГЛБ} = 20\ \frac{C_1}{C}, \qquad (3)$$

где C_1 – концентрация ПАВ в воде после образования эмульсии; С – исходная концентрация ПАВ в воде.

В таблице 2 приведены рассчитанные значения ГЛБ и полученные экспериментально.

Таблица 2

Значения ГЛБ ПАВ, рассчитанные различными способами

ПАВ	По Гриффину	По Дэвису	Экспериментально
додецилсульфат натрия $C_{12}H_{25}OSO_3Na$	7,57	40	38
$[C_{16}H_{33}N(CH_3)_3]Br$	7,63	8,8	20
$C_9H_{19}C_6H_4O(C_2H_4O)_{12}H$	14	12	11

Из табл. 2 видно, что значения ГЛБ рассчитанное разными методами для многих ПАВ сильно отличаются. Наиболее близки между собой значения ГЛБ, рассчитанные по методу Дэвиса и определенные экспериментально.

Вывод

Несмотря на свое широкое применение, метод чисел ГЛБ имеет ряд недостатков, в частности, числа ГЛБ, рассчитанные разными методами не всегда совпадают. Однако, по величине ГЛБ сразу можно определить какие группы преобладают в молекуле ПАВ, в каком растворителе лучше растворяется данное поверхностно-активное вещество и какой тип эмульсий лучше стабилизирует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Griffin, William C. (1949), «Classification of Surface-Active Agents by ‘HLB’», Journal of the Society of Cosmetic Chemists T. 1 (5): 311-26

2. Davies JT (1957), A quantitative kinetic theory of emulsion type, I. Physical chemistry of the emulsifying agent, Proceedings of the International Congress of Surface Activity, c. 426-38

SUMMARY

***CALCULATION OF HYDROPHIL-LIPOPHIL BALANCE FOR SEPARATE SURFACE-ACTIVE SUBSTANCES*C**

Nakoryakina N.F, 2 year student, Yakovleva Z.S., 3th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Theoretically and experimentally determined the numbers of the hydrophilic-lipophilic balance of sodium dodecyl sulfate, cetyltrimethylammonium bromide and neonol.

Key words: *surfactants, HLB.*

REFERENCES

1. Griffin, William C. (1949), «Classification of Surface-Active Agents by ‘HLB’», Journal of the Society of Cosmetic Chemists T. 1 (5): 311-26

2. Davies JT (1957), A quantitative kinetic theory of emulsion type, I. Physical chemistry of the emulsifying agent, Proceedings of the International Congress of Surface Activity, c. 426-38.

ИК-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, СОДЕРЖАЩИХ ЭТИЛОВЫЙ СПИРТ

Нехорошева Д.С., асп. 2 года обучения
Руководитель: **Клименко Л.С.,** профессор, д.х.н.
ФГБОУ ВО «Югорский государственный университет»,
628012, Россия, г. Ханты-Мансийск, ул. Чехова, 16

E-mail: nehorosheva30@gmail.com

В данной работе рассматривается возможность применения метода ИК-спектроскопии для анализа жидких лекарственных средств на водно-этанольной основе. Для решения данной проблемы была разработана приставка для ИК-спектрометра при помощи, которой можно исследовать жидкости без предварительной пробоподготовки.

Ключевые слова: *анализ химический, инфракрасная спектрометрия, спирты, источник поступления, водные растворы, мониторинг.*

Контроль качества фармацевтической продукции, употребляемой людьми как внутрь, так и наружно, последние десятилетия имеет высокий уровень приоритетности, так как напрямую связан с безопасностью здоровья человека. Он требует разработки точных и экспрессных методов анализа лекарственных средств, что особенно важно для контролирующих органов и фармацевтических производств.

Повсеместно применяющиеся неселективные методы определения концентрации спиртов в водных растворах [1] и воды в спирте [2] имеют значительные ограничения. В настоящее время наиболее широко применяется метод газовой хроматографии с неселективным детектированием, метод хромато-масс-спектрометрии [3].

В данной работе рассматривается возможность применения метода как ИК-спектроскопии для анализа жидких лекарственных средств на водно-этанольной основе.

До недавнего времени анализ водно-спиртовых растворов методом ИК-спектроскопии был ограничен возможностями «соляной» оптики ИК-спектрометров, а предложенный ранее анализ водных растворов изопропилового спирта методом многократного нарушенного полного внутреннего отражения (МНПВО) на германиевом кристалле не получил распространения, т.к. для середины 60-х годов XX-го века этот метод был редким и затратным [4]. Современные методы ИК-спектроскопии, в сочетании с водостойкими спектральными материалами, позволяют разрабатывать эффективные методики анализа таких «неудобных» объектов, как водно-спиртовые растворы. Однако при исследовании объектов с высоким содержанием воды из-за образования водородных связей относительная погрешность определения метанола в водных растворах методом ИК-спектроскопии может достигать 10% и более. Одним из путей решения этой проблемы является повышение температуры до 50-60 ^{o}C.

Для решения данной проблемы нашим коллективом была разработана приставка для ИК-спектрометра при помощи, которой можно исследовать жидкости без предварительной пробоподготовки.

На рисунке 1 показана схема устройства, которое представляет собой обогреваемую газовую спектрально-измерительную ячейку, выполненную с применением такого современного водостойкого оптического материала, как селенид цинка и оснащенную инжектором для шприцевого ввода жидких и газообразных проб. Рекомендуемые объемы проб: в жидком состоянии 0,1-1 мкл, в газовой фазе 100-1000 мкл. Конструкция устройства обладает универсальностью и помещается в стандартный держатель измерительных ячеек ИК-Фурье-спектрометров, серийно выпускаемых отечественной и зарубежной промышленностью.

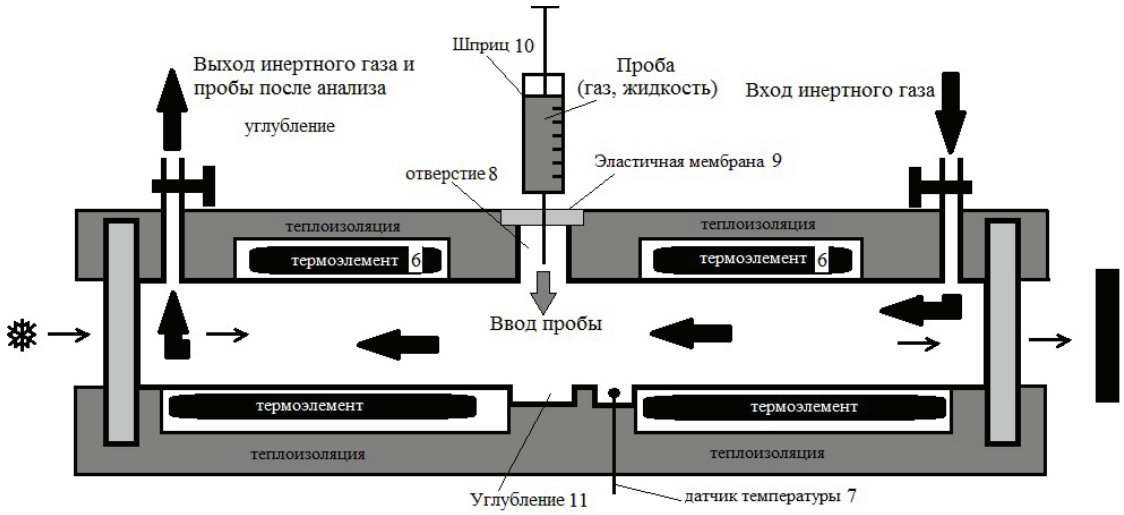


Рис. 1. Схема ИК-спектрометрической ячейки (вид сбоку)

По сравнению с методом газовой хромофотографии основными преимуществами применения данного устройства являются:

- Полное отсутствие пробоподготовки;
- Простота конструкции;
- Увеличение производительности в 5 и более раз;
- Возможность автоматизации анализа ввода проб путем подключения серийно выпускаемых автоматических дозаторов для газовых хроматографов и увеличение производительности до 100-150 проб/час.

Было разработано несколько опытных образцов. Для отработки методики качественного и количественного химического анализа летучих низкомолекулярных соединений в лекарственных средствах были проведены эксперименты.

В качестве образов были взяты:

1. Спиртовые лекарственные настойки боярышника и пустырника из розничной торговой сети аптек г. Ханты-Мансийска;

2. Спиртовые растворы борной и салициловой кислот из розничной торговой сети аптек г. Ханты-Мансийска.

Эксперименты выполнялись на ИК-Фурье-спектрометре ФТ-801 в диапазоне 4000-650 $см^{-1}$ с использованием газовой кюветы (оптический путь 150 мм) с окнами из селенида цинка [5]. Ниже представлены полученные в ходе проведения экспериментов спектры.

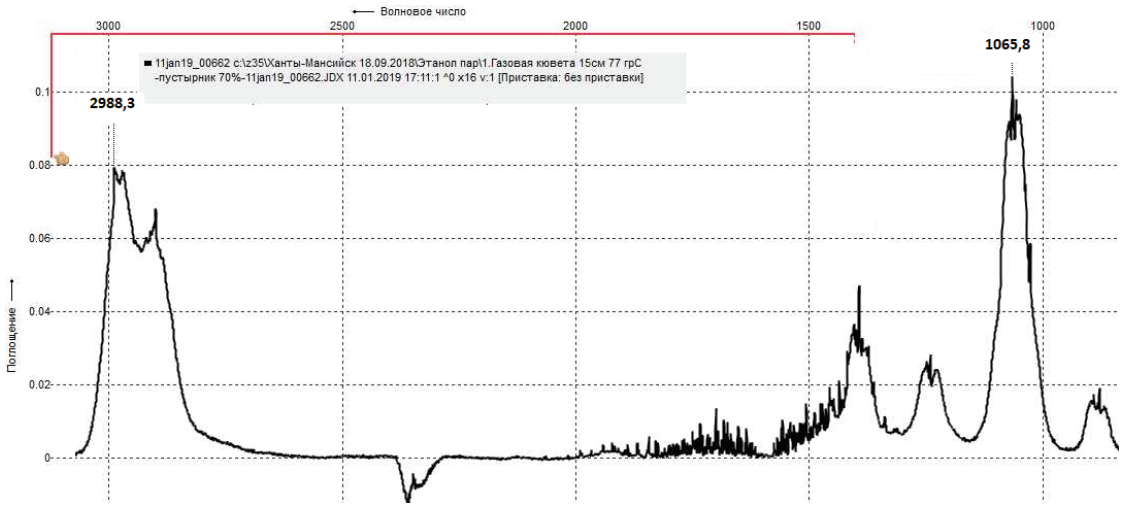


Рис. 2. ИК-спектр лекарственной 70% спиртовой настойки пустырника в паровой фазе (77 °С)

В результате мониторинга 2% спиртового раствора салициловой кислоты, 3% спиртового раствора борной кислоты и лекарственных 70% спиртовых настоек боярышника и пустырника из розничной торговой сети аптек г. Ханты-Мансийска было установлено, что в их составе содержится этиловый спирт в концентрация соответствующих информации, заявленной на упаковке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Макаровская Я.Н. Сопоставление газохроматографического метода определения малых содержаний воды в спиртах с титриметрическим ее определением по Фишеру / Я.Н. Макаровская, А.И. Федоров, Т.А. Бланк, В.А. Аверин, Л.П. Экспериандова // Методы и объекты химического анализа. – 2006, т. 1, № 2. С. 141-146.

2. Третьяков Н.Ю. / Использование газохроматографического метода для выявления фальсификации стеклоомывающих жидкостей // Вестник Тюм. ун-та. – №5. – С. 49-55.

3. Хромато-масс-спектрометрическое определение метанола в стеклоомывающих жидкостях: методические рекомендации МР 01,035-08 / Н.В. Зарипов [и др.] // М.: ФГУЗ ФЦГиЭ Роспотребнадзора. – 2008. – С. 1-7.

4. Смит А. Прикладная ИК-спектроскопия: Пер. с англ. – М.: Мир, 1982. – С. 279.

5. Пат. 160148 Российская Федерация. ИК-спектрометрическая ячейка для определения легколетучих органических жидкостей в смесях с водой. [Текст] / Нехорошев С.В. [и др.].; заявитель и патентообладатель Югорский гос. ун-т. – № 2015114830/28; заявл. 20.04.2015; опубл. 10.03.2016, Бюл. № 7. – 3 с.

SUMMARY

IR-SPECTROMETRIC ANALYSIS OF LIQUID MEDICINES CONTAINING ETHYL ALCOHOL

Nekhorosheva D.S, asp. 2 years of study
628012, Russia, Khanty-Mansiysk, st. Chekhov, 16

In this paper, we consider the possibility of applying the method of IR-spectroscopy for the analysis of liquid drugs on water-ethanol basis. To solve this problem, an attachment was developed for an IR spectrometer with the help of which it is possible to test liquids without preliminary sample preparation.

Key words: *chemical analysis, infrared spectrometry, alcohols, source of input, aqueous solutions, monitoring*

REFERENCES

1. Makarovskaya Ya.N. Comparison of gas chromatography method for determining low water content in alcohols with its titrimetric determination according to Fisher / Ya.N. Makarovskaya, A.I. Fedorov, T.A. Blank, V.A. Averin, L.P. Eksperiyandova // Methods and objects of chemical analysis. – 2006, vol. 1, no. 2. P. 141–146.

2. Tretyakov N.Yu. / Use of gas chromatographic method to detect fraud glass-washing liquids // Vestnik Tyum. un-that. – №5. – pp. 49-55.

3. Chromato-mass-spectrometric determination of methanol in glass-washing liquids: methodical recommendations MP 01.035-08 / N.V. Zaripov [et al.] // M .: FGUZ FCGiE of Rospotrebnadzor. – 2008. – p. 1-7.

4. Smith A. Applied IR spectroscopy: Trans. from English – M .: Mir, 1982. – S.279.

5. Pat. 160148 Russian Federation. IR spectrometric cell for the determination of volatile organic liquids in mixtures with water. [Text] / Nekhoroshev S.V. [and etc.].; applicant and patent holder Ugra State. un-t – No. 2015114830/28; declare 04/20/2015; publ. 03/10/2016, Bull. № 7. – 3 p.

ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОЭФФИЦИЕНТА РЕФРАКЦИИ В СПИРТО-МАСЛЯНЫХ ЭКСТРАКТАХ

Новокрещенова И.В., маг. 2 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 метод рефрактометрии, измерены показатели коэффициента рефракции (преломления) спирто-масляных экстрактов, полученных различными методами экстрагирования.

Ключевые слова: *метод рефрактометрии, показатель преломления, метод мацерации, метод ультразвука, метод перемешивания.*

Задачей исследования являлось изучение различных методов экстрагирования с целью выбора оптимальных технологических режимов для получения экстрактов из лекарственного растительного сырья с максимальным количеством действующих веществ. Количество действующих веществ в экстрактах оценивали методом рефрактометрии.

Рефрактометрия – метод анализа, который основан на явлении преломления света при прохождении из одной среды в другую, что обусловлено различной скоростью распределения света в различных средах [1].

Показатель преломления используют для идентификации химических соединений, количественного и структурного анализа и определения физико-химических параметров веществ [2].

Экспериментальная часть

План исследования предполагает изучение различных методов экстрагирования с помощью коэффициента преломления для получения экстракта максимально насыщенного действующими веществами.

Использовали такое лекарственного растительного сырья, как цветки ромашки, плоды шиповника и трава череды. В качестве экстрагентов изучали 96% этиловый спирт, подсолнечное масло и их смесь. Соотношение сырье : экстрагент 1:5.

На первом этапе было изучен метод экстракции – мацерация. Определяли время процесса, результаты представлены на рисунке 1.

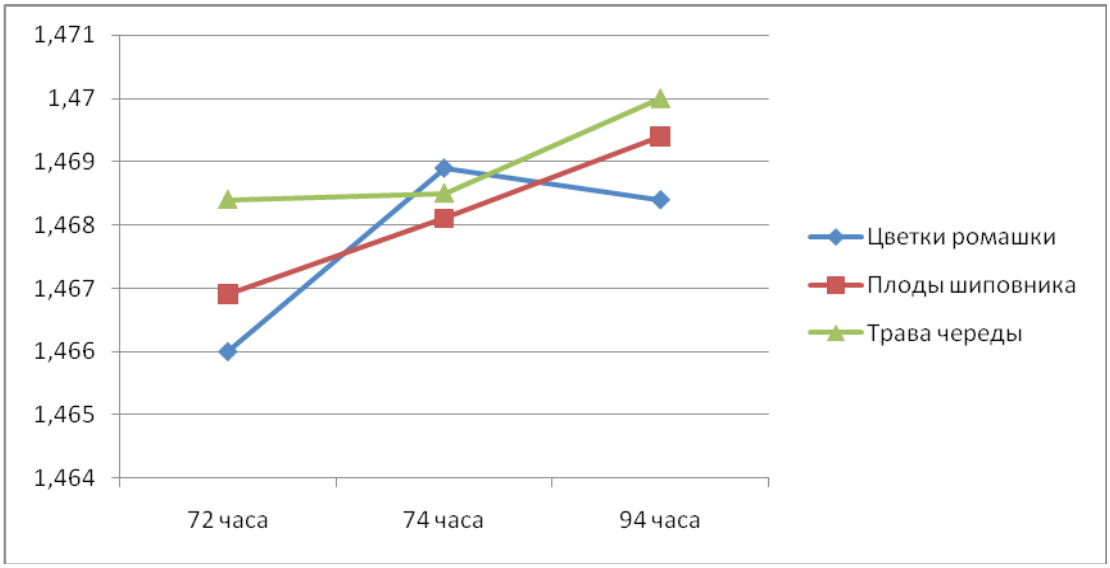


Рис. 1. Зависимость коэффициента преломления спирто-масляных экстрактов от времени экстрагирования методом мацерации

На рисунке 1 видно, что у цветков ромашки после длительного настаивания коэффициент преломления резко уменьшается, это может быть связано с выделением большого количества балластных веществ,

оказывающих влияние на коэффициент преломления, а у плодов шиповника и травы череды коэффициент преломления возрастает.

На следующем этапе изучали получение извлечения методом ультразвуковой экстракции. Результаты представлены на рисунке 2.

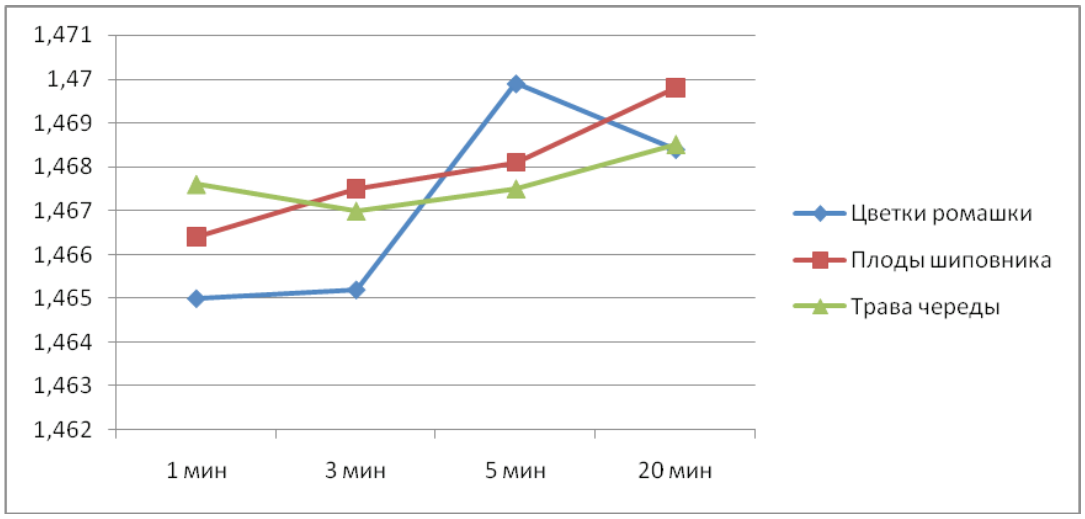


Рис. 2. Зависимость коэффициента преломления спирто-масляных экстрактов от времени ультразвуковой экстракции

Наблюдается та же тенденция: так как ультразвуковая экстракция очень интенсивный метод, по рисунку 2 видно, что у цветков ромашки раствор насыщается действующими веществами до 5 минут, за большее время экстрагирования начинают выходить балластные вещества, которые влияют на показатель преломления и приводят к снижению его значения. Коэффициент преломления у плодов шиповника и травы череды так же, как и в методе мацерации возрастает.

Еще одним этапом было изучение метода мацерации с перемешиванием при температуре 35°С и 55 °С. Результаты представлены на рисунке 3. Обработка результатов экспериментальных данных показала, что температурный режим в интервале температур от 35°С до 55°С не влияет на выход действующих веществ. Максимальный коэффициент преломления у плодов шиповника и травы череды равен 1,4720, у цветков ромашки – 1, 4719.

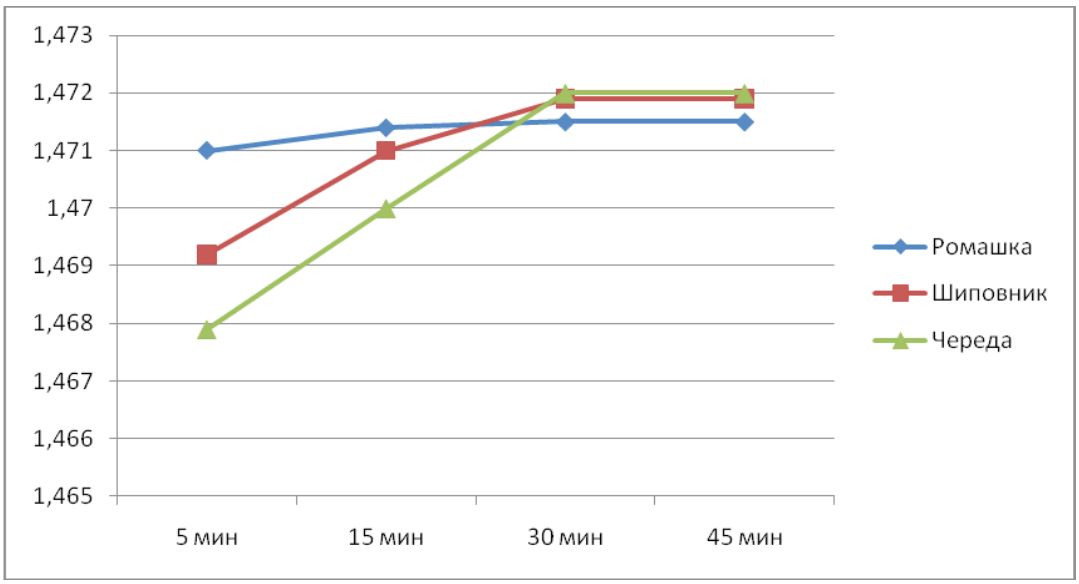


Рис. 3. Зависимость коэффициента преломления спирто-масляных экстрактов от времени экстрагирования методом мацерации с перемешиванием

Выводы

Изучено влияние различных методов получения извлечений из лекарственного растительного сырья, определены оптимальные параметры: время, температура, скорость перемешивания. Оценку эффективности экстрагирования проводили с помощью определения коэффициента преломления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Компоненты на основе природного сырья для косметических средств: растительные масла: учебное пособие/ А.И. Курмаева, Р.И. Юсупова, Е.Г. Горелова, Ю.Г. Галяметдинова. – Казань: Изд-во КНИТУ, 2012 г.

2. Шиков А.Н., Макаров В.Г., Рыженков В.Е. Растительные масла и масляные экстракты: технология, стандартизация, свойства. – М., 2009 г.

SUMMARY

STUDYING THE INDICATORS OF THE REFRACTION COEFFICIENT IN ALCOHOL-OIL EXTRACTS

Novokreschenova I. V., master of 2d year student
St. Petersburg State University of Chemical Pharmaceutics
197376, St. Petersburg, st. of the prof. Popov, 14, Russian Federation

The method of refractometry was carried out, the indicators of the refractive index (refraction) of alcohol-oil extracts, obtained by various methods of extraction, were measured.

Key words: *refractometry method, refractive index, maceration method, ultrasound method, mixing method.*

REFERENCES

1. Components based on natural raw materials for cosmetics: vegetable oils: a tutorial / A.I. Kurmaeva, R.I. Yusupova, E.G. Gorelova, Yu.G. Galyametdinov. – Kazan: Publishing house KNRTU, 2012.

2. Shikov A.N., Makarov V.G., Ryzhenkov V.E. Vegetable oils and oil extracts: technology, standardization, properties. – M., 2009.

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ РИБОФЛАВИНА В ПРЕПАРАТАХ СЛОЖНОГО СОСТАВА

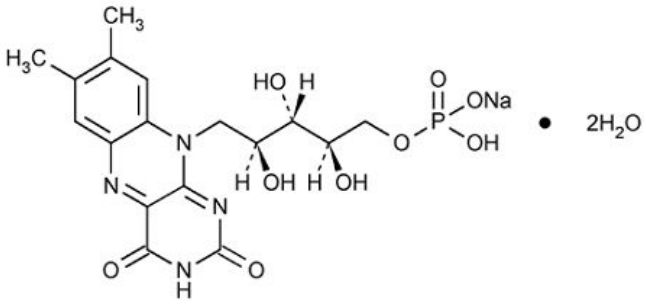
Петроченко А.А., студ. 3 курса
Руководители: **Алексеева Г.М.,** к.х.н., доцент, **Никитина Т.Г.,** к.х.н., доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: alena2014petrochenko@gmail.com

Определение рибофлавина с помощью методики капиллярного электрофореза. Сравнение методов анализа, применяемых для количественного определения. Выделение преимуществ капиллярного электрофореза.

Ключевые слова: *рибофлавин (витамин B_2), спектрофотометрия, флуориметрия, капиллярный электрофорез.*

Рибофлавин (витамин В2) является витамином группы В. Недостаточность обмена веществ в организме часто связана с нарушением поступления витаминов в организм и поэтому в этих случаях используют заместительную терапию с помощью лекарственных препаратов. Кроме рибофлавина, в медицинской практике применяют его коферментную форму – рибофлавина мононуклеотид или рибофлавин-5'-монофосфат натрия [1].



Лекарственные препараты, содержащие витамин B_2 могут быть как однокомпонентными, так и иметь сложный состав (цитофлавин, витаминный комплекс Центрум и др.). Для контроля качества витамина B_2 в лекарственных препаратах находят применения такие фармакопейные методы анализа как спектрофотометрия и флуориметрия, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) [2]. Следует отметить, что спектрофотометрический метод анализа пригоден только для анализа однокомпонентных лекарственных препаратов, содержащих рибофлавин. Наиболее распространённым для идентификации и количественного определения рибофлавина является флуориметрический метод анализа, но для методик, разработанных на его основе, требуется сложная пробоподготовка [3]. Метод ВЭЖХ не совсем удобен для серийных определений рибофлавина в лекарственных препаратах, так как требует дорогостоящего оборудования и реактивов. Альтернативным методом для контроля качества рибофлавина может стать капиллярный электрофорез (КЭ), имеющий ряд неоспоримых преимуществ, метод экономичен, прост в исполнении, высокоэффективен. Поэтому представляло интерес исследовать возможность анализа рибофлавина методом КЭ [4]. В 2015 году КЭ включён в Государственную Фармакопею РФ, что позволяет использовать его в фармацевтическом анализе. Метод удобен для анализа заряженных молекул, позволяет разделять сложные смеси веществ за сравнительно небольшое время. Разделение происходит в капилляре, который выдерживает очень большое число анализов без потери эффективности. Поэтому целью наших исследований на первом этапе работы являлось изучить возможность использования метода КЭ для качественного и количественного анализа витамина B_2 в лекарственных препаратах сложного состава.

Экспериментальная часть

Исследования проводили на приборе капиллярного электрофореза «Капель-103» с длиной кварцевого капилляра 600 мм. В качестве буферного раствора использован боратный буфер (pH=9.24). Детектор – фотометрический (λ=254 нм).

Для подтверждения возможности детектирования рибофлавина при λ=254 нм предварительно был снят спектр поглощения стандартного раствора рибофлавина с концентрацией 0,00006 моль/л на спектрофотометре СФ-56 (рис.1). В ультрафиолетовой области спектра наблюдалось два максимума поглощения при длинах волн 223, 267 нм (рис. 1). При λ=254 нм коэффициент молярного поглощения (ε) составляет 8533 л*моль$^{-1}$*см$^{-1}$, что доказывает возможность детектирования при данной длине волны с высокой чувствительностью.

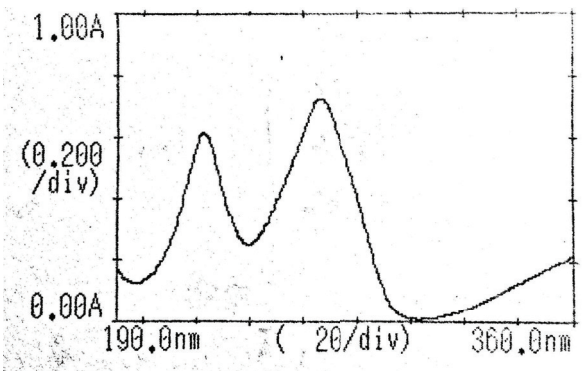


Рис. 1. Спектр поглощения рибофлавина

Для того, чтобы подтвердить возможность количественного определения была проверена проверка линейной зависимости отклика детектора. Для проверки линейной зависимости отклика детектора от концентрации было приготовлено 5 растворов стандартного образца рибофлавина в диапазоне концентраций от 0,003 до 0,024 мг/мл, каждый из которых был трижды проанализирован в описанных выше условиях. Экспериментальные данные для проверки линейности представлены в табл. 1 и на рис. 3. На рис. 2 представлена типичная электрофореграмма стандартного образца рибофлавина.

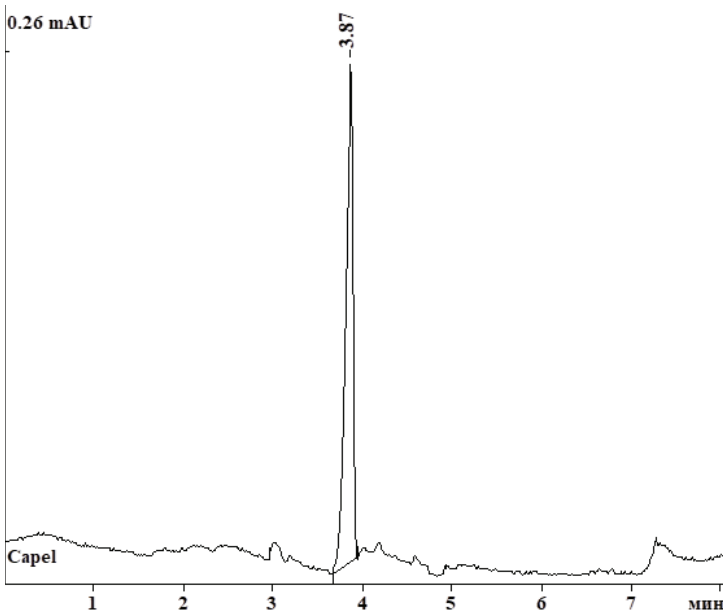


Рис. 2. Электрофореграмма стандартного образца рибофлавина

Таблица 1

Зависимость площади пика от концентрации растворов

№ раствора	Содержание (мг/мл)	S_1 *(mAu×c)*	S_2 *(mAu×c)*	S_3 *(mAu×c)*	*S среднее (mAu×c)*
1	0,003	0,09	0,08	0,09	0,09
2	0,005	0,16	0,17	0,18	0,17
3	0,010	0,33	0,31	0,32	0,32
4	0,012	0,35	0,35	0,41	0,37
5	0,024	0,80	0,81	0,79	0,80

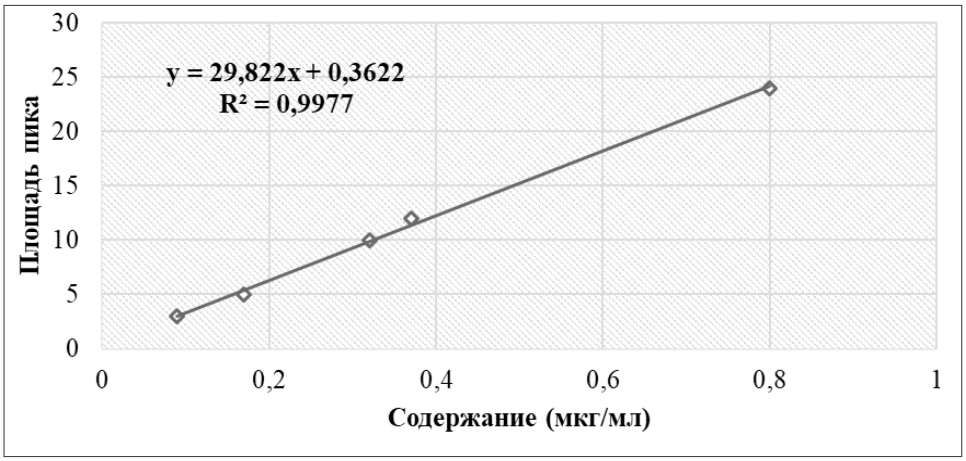


Рис. 3. Градуировочная прямая стандартных растворов рибофлавина

В результате эксперимента установлено, что значение коэффициента корреляции градуировочной прямой составляет R=0,998 (рис. 3), что подтверждает линейную зависимость площади пика рибофлавина от его содержания.

Выводы

Проведённые исследования показали возможность использования метода капиллярный электрофореза для количественного определения рибофлавина в лекарственных препаратах.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Б. Спиричев. Что могут витамины: Парадоксы правильного питания – АСТ-Пресс, 2013. – 288 с.
2. Государственная фармакопея РФ XIV издания. – Москва, 2018. – 7019 с.
3. Новый справочник химика и технолога. Аналитическая химия, Ч.1. Калинкин И. П. и др. – СПб.: АНО НПО «Мир и семья», 2002. – 964 с.
4. R. Weinberger. Practical Capillary Electrophoresis, 2nd Edition. 2000. – 462 p.

SUMMARY

STUDYING THE POSSIBILITY OF THE USE OF CAPILLARY ELECTROPHORESIS FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF RIBOFLAVIN IN DRUGS COMPOSITE COMPOSITION

Petrochenko A.A., 3d year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Determination of riboflavin using capillary electrophoresis. Comparison of analysis methods used for quantification. Highlighting the benefits of capillary electrophoresis.

Key words: *riboflavin, vitamin B_2, spectrophotometry, fluorimetry, capillary electrophoresis.*

REFERENCES

1. V. B. Spirichev. What can be vitamins: Paradoxes of proper nutrition – AST- Press, 2013. – 288 p.
2. State Pharmacopoeia 14th edition. – Moscow,2018. – 7019 p.
3. New reference chemist and technologist. Analytical chemistry, Part 1. I.P. Kalinkin etc. – SPb.: ANO NPO Mir and Family, 2002. – 964 p.
4. R. Weinberger. Practical Capillary Electrophoresis, 2nd Edition. 2000. – 462 p.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ БОРНОЙ КИСЛОТЫ В МНОГОКОМПОНЕНТНОМ ЛЕКАРСТВЕННОМ СРЕДСТВЕ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ

Погреева Ю.А., студ. 5 курса ФФ
Руководители: **Апраксин В.Ф.** ст. преподаватель.,
Криштанова Н.А., канд. фарм. наук, доц. **Генералова Ю.Э.,** ассистент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: yulya.pogreeva@yandex.ru

Ключевые слова: *борная кислота, потенциометрическое титрование, фотометрический анализ, экстемпоральное изготовление, спиртовые растворы.*

В современном мире всё меньшая роль отводится экстемпоральному изготовлению лекарственных препаратов. Это происходит из-за низкой рентабельности рецептурно-производственного отдела аптеки

в условиях рыночной экономики. Но аптечное изготовление необходимо в системе здравоохранения, поскольку учитывает индивидуальные особенности пациента. Одним из сохранившихся направлений экстемпоральной рецептуры является изготовление жидких лекарственных форм. Немаловажным аспектом является контроль качества изготавливаемых препаратов.

Объектом исследования являлась пропись следующего состава:

Хлорамфеникола 1,0	Rp.: Chloramphenicoli 1,0
Кислоты салициловой 0,2	Acidi salicylici 0,2
Резорцинолола 1,2	Resorcinoli 1,2
Раствора кислоты борной 3% спиртового 80 мл	Sol. Ac. borici spirituosae 3% 80 ml

Для оценки количественного содержания борной кислоты используют индикаторное алкалиметрическое титрование после усиления кислотных свойств путём прибавления маннита или глицерина. Анализ осложнялся тем, что в растворе присутствуют другие вещества, проявляющие кислотно-основные свойства, а в качестве растворителя использовался спирт высокой концентрации.

Таблица 1

Константы кислотности веществ, входящих в состав прописи

Вещество	pKa
Салициловая кислота	$pKa_1 = 2,97$ $pKa_2 = 13,82$
Борная кислота	$pKa_1 = 9,24$ $pKa_2 = 12,74$ $pKa_3 = 13,80$
Бороманнитный комплекс	$pKa \approx 5$
Резорцинолол	$pKa_1 = 9,15$ $pKa_2 = 11,33$

Экспериментальная часть

Для детального изучения процесса титрования борной кислоты в данной работе было проведено потенциометрическое алкалиметрическое титрование с фиксированием оптической плотности в присутствии индикатора фенолфталеина.

Определение проводили непосредственно в кювете, помещённой в фотометр «Эксперт-003», с длиной светового пути 30 мм, при аналитической длине волны 525 нм. В кювету помещали комбинированный стеклянный электрод ЭСК-10601/7 милливольтметра «МАРК 901». Титровали из бюретки объёмом 10 мл, 0,1 М раствором гидроксида натрия, с индикатором фенолфталеином, приготовленным в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи [1].

Перед титрованием готовили разведение 10 мл лекарственного средства в мерной колбе на 250 мл. При этом концентрация салициловой кислоты оказывалась слишком мала, поэтому ею можно пренебречь. 10 мл полученного разведения при помощи мерной пипетки помещали в кювету, добавляли 1 г маннита. Титровали по каплям при постоянном перемешивании, фиксируя pH и оптическую плотность.

По полученным результатам титрования в электронных таблицах Microsoft Office Excel строили экспериментальную кривую и рассчитывали значение pKa, по которому строили теоретические кривые титрования.

Для изучения влияния матрицы (других компонентов пробы и растворителя) были проведены титрования 3% спиртового раствора борной кислоты (рис. 1) и исследуемой смеси (рис. 3). Концентрация борной кислоты в обоих растворах одинакова.

При титровании спиртового раствора борной кислоты была построена кривая. Отклонение экспериментальной кривой от теоретической в конце скачка титрования объясняется наличием карбонатов в титрованном растворе щелочи. Карбонаты поглощаются раствором щелочи из воздуха при хранении. Использование такого титранта отражается на оптической плостности, а также объём, пошедший на

титрование (V_{NaOH}=2,11 мл) оказывется выше ожидаемого ($V_{теор}$=1,90 мл). Поскольку увеличение объёма завышает результаты содержния борной кислоты важно использовать раствор щелочи, свободный от карбонатов.

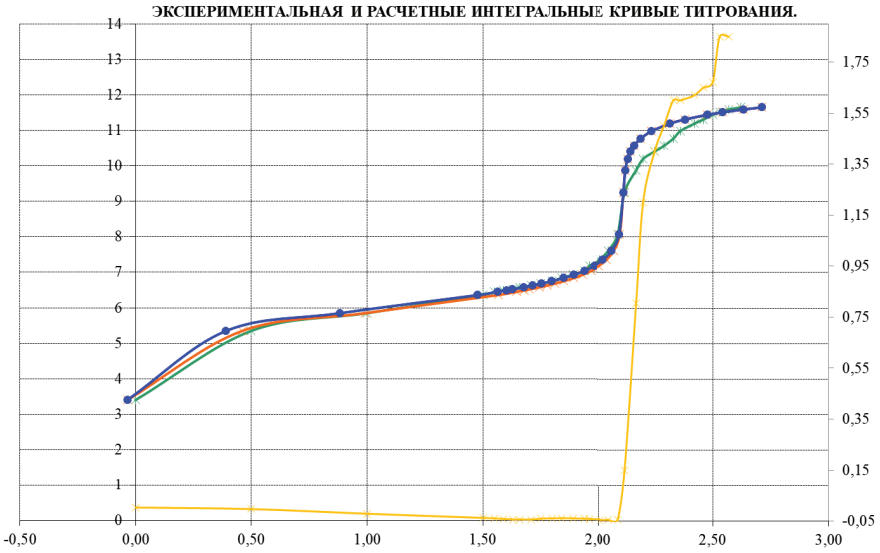


Рис. 1. Кривые титрования спиртового раствора борной кислоты щелочью, имеющей примеси карбонатов: синяя – расчётная по медиане pKa, оранжевая – расчётная по среднему pKa, зелёная – экспериментальная кривая, жёлтая – кривая изменения оптической плотности

Для приготовления гидроксида натрия, свободного от карбонатов, перед приготовлением титранта воду очищенную подвергали кипячению, к готовому раствору прибавляли гидроксид кальция, тщательно взбалтывали и оставляли для осаждения. По результатам титрования с использованием щелочи, свободной от примеси карбонатов, была построена вторая экспериментальная кривая (рис. 2).

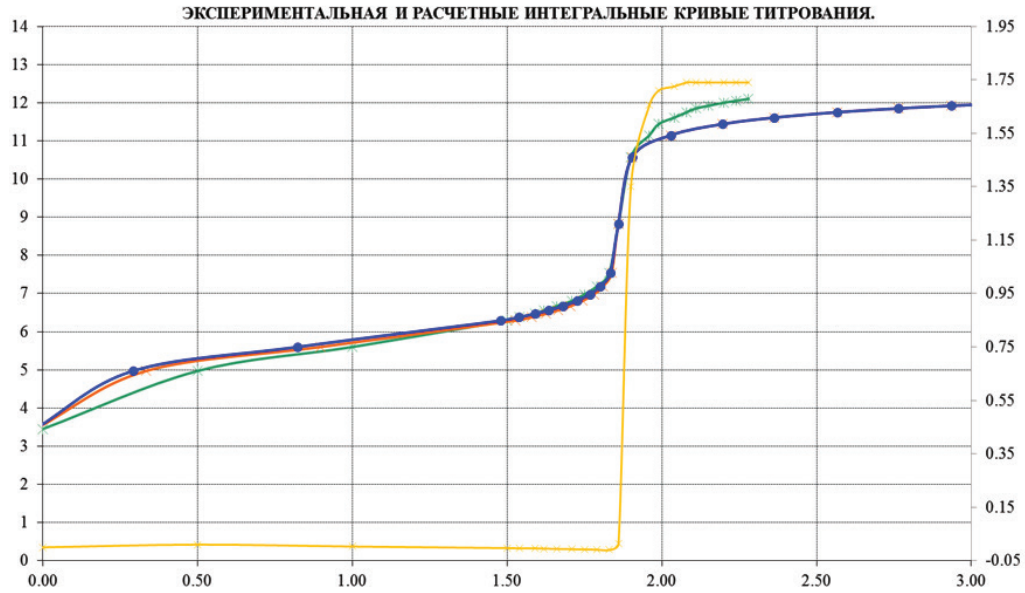


Рис. 2 Кривые титрования спиртового раствора борной кислоты щелочью, свободной от примеси карбонатов: синяя – расчётная по медиане pKa, оранжевая – расчётная по среднему pKa, зелёная – экспериментальная кривая, жёлтая – кривая изменения оптической плотности

Было отмечено, что при использовании раствора гидроксида натрия без содержания карбонатов объём титранта, пошедший на титрование, (1,90 мл) точно соответствует содержанию исследуемого вещества.

Доказав возможность титрования раствора борной кислоты, было необходимо исследовать поведение вещества в присутствии других компонентов. Для этого было проведено титрование раствора лекарственного препарата. Подготовка пробы проводили аналогично подготовке раствора борной кислоты. В итоге получили экспериментальную кривую титрования (рис. 3).

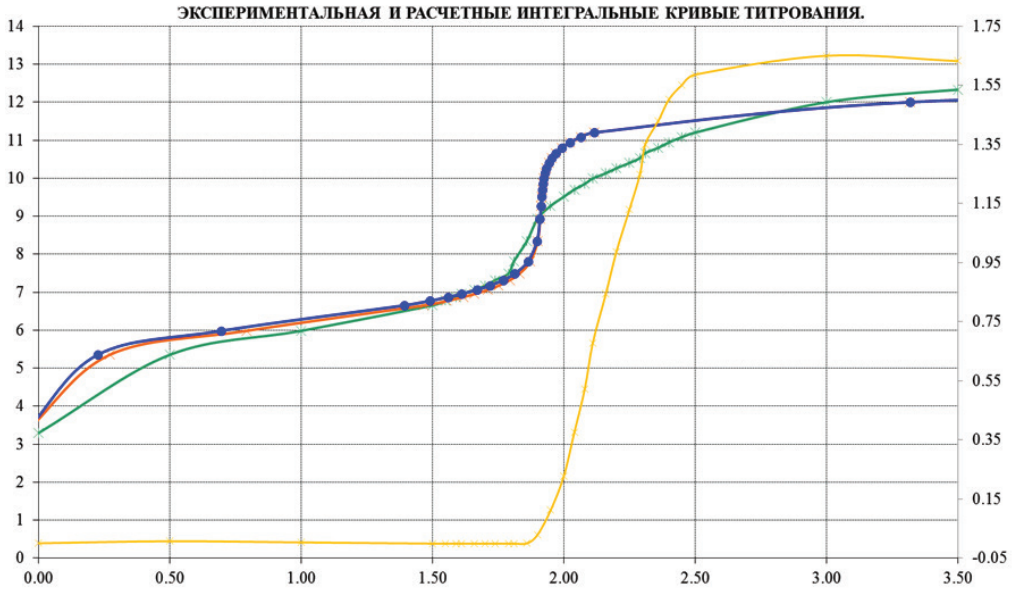


Рис. 3. Кривые титрования смеси веществ щелочью, свободной от примеси карбонатов:
синяя – расчётная по медиане pKa, оранжевая – расчётная по среднему pKa, зелёная – экспериментальная кривая, жёлтая – кривая изменения оптической плотности

Поведение кривой после точки эквивалентности объясняется присутствием резорцинола в смеси. Это отражается на изменении pH и оптической плотности, но не влияет на объём, соответствующий точке эквивалентности. Таким образом, было доказано отсутствие влияния других компонентов прописи на количественное определение борной кислоты.

Выводы

При помощи потенциометрического титрования была разработана методика определения борной кислоты в прописи, содержащей другие компоненты, обладающие кислотными свойствами, а именно салициловую кислоту и резорцинол. Было установлено, что необходимо использовать раствор натрия гидроксида, не содержащий карбонатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 1 ОФС.1.2.1.19.002.15 «Потенциометрическое титрование». [Электронное издание]. Режим доступа:

2. http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.Белюстин А.А. Физико-химические основы и применения // Журнал аналитической химии. – 2016. – №8. – С. 894–895.

SUMMARY

Pogreeva Y.A., 5th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376. Russian Federation

Using potentiometric titration, a method was developed for determining boric acid in a recipe containing other components with acidic properties. It was found that it was necessary to use non-carbonate alkali.

Key words: *boric acid, potentiometric titration, photometric analysis, extemporal preparation, alcohol solutions.*

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed. Volume 1 OFAS.1.2.1.19.002.15 «Potentiometric titration». [Electronic edition]. Access mode: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

2. Belustin A.A. Physical and chemical bases and application // Journal of analytical chemistry. – 2016. – №8. – p. 894-895.

ПАНКРЕАТИН. СОСТАВ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ФЕРМЕНТОВ, ТЕХНОЛОГИЯ ИХ ВЫДЕЛЕНИЯ И СФЕРА ПРИМЕНЕНИЯ

Романова Д.А., студ. 3 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: bazilic8@gmail.com

В данной работе рассматривается состав сока поджелудочной железы человека, его свойства и возможность применения панкреатина, полученного из животного сырья в качестве лекарственного средства.

Ключевые слова: *животное сырье, поджелудочная железа, гидролитические ферменты, панкреатин.*

Поджелудочная железа является железой внутренней секреции. На рисунке 1 представлена поджелудочная железа человека. Она выделяет секрет, самым ценным компонентом которого является панкреатин. Панкреатин участвует в процессах расщепления белковой, жирной и содержащей углеводы пищи. Его роль в процессах пищеварения была впервые установлена в 1659 году немецким физиологом, врачом, анатомом и химиком Франциском Сильвием.

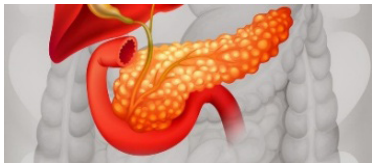


Рис. 1. Поджелудочная железа

В промышленности панкреатин получают методом экстракции из поджелудочной железы свиней или рогатого скота. Ткани поджелудочной железы убойных животных измельчают и заливают водой, подкисленной уксусной кислотой. Настаивание проводят в реакторе с мешалкой в течение 4 ч при температуре 10°С. Экстракт отделяют центрифугированием или процеживанием с последующим прессованием остатка. Для активирования проферментов (трипсиногена, химотрипсиногена) в экстракте создают среду со значением pH 8,1; добавляют кальция хлорид и затравку – панкреатин. Настаивают 24 ч при температуре 5°С. Затем экстракт подкисляют до значения pH 6,0, и в изоэлектрической точке осаждают балластные белки. Осадок отделяют, обезжиривают ацетоном и высушивают в вакуум-сушильном шкафу при температуре не выше 40°С. Измельчают в фарфоровой мельнице.

В панкреатине содержаться амилолитические ферменты, липолитические ферменты и протеазы. К амилолитическим ферментам относится α-амилаза, гидролизующая крахмал до олигосахаридов и мальтозы. Липолитические ферменты представлены липазой, фосфолипазой А и холестеринэстеразой. Желчные кислоты способны ингибировать липазу, но в соке поджелудочной железы содержится колипаза, связывающаяся с липазой и препятствующая действию на нее желчных кислот. Напротив, фосфолипаза А и холестеринэстераза активируются желчными кислотами. Протеолитические ферменты включают: эластазу; эндопептидазы (трипсин и химотрипсин), способные расщеплять пептидные связи в любой точке полипептидной цепи; экзопептидазы (карбоксипептидазы и аминопептидазы), отщепляющие от пептидов соответственно С- и N-концевые аминокислоты. В поджелудочной железе протеолитические ферменты образуются в виде проферментов: трипсиногена, химотрипсиногена. Активирование этих ферментов происходит гидролизом того фрагмента их полипептидной цепи, который маскирует активный центр протеиназ. В соке поджелудочной железы содержатся также рибо- и дезоксирибонуклеаза. Основные характеристики секрета представлены в таблице 1.

Таблица 1

Основные характеристики секрета поджелудочной железы

Показатели	Характеристика
Количество, мл/сут	1500-2000
Удельный вес, г/мл	1,005-1,014
pH, ед.	8,6-9,0
Вода, %	98,7
Электролиты	HCO^-_3 – до 150 ммоль/л, а также Ca^{2+}, Mg^{2+}, Zn^{2+}, HPO_4^{2-}, SO_4^{2-}
Протеазы	Трипсин, химотрипсин, карбоксипептидаза, аминопептидаза, эластаза
Липазы	Липаза, фосфолипаза А, холестеринэстераза
Амилазы	α-амилаза
Эндонуклеазы	Рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза

Ферменты, входящие в состав панкреатина, обладают наибольшей активностью в щелочной среде. В таблице 2 представлены оптимальные значения pH активности данных ферментов. Такие условия поддерживаются в двенадцатиперстной кишке, куда открываются протоки поджелудочной железы.

Таблица 2

Оптимальное значение pH активноси ферментов, входящих в состав панкреатина

Фермент	pH
Трипсин	7,5-8,5
Химотрипсин	7,8-8,2
Липаза	7,0-8,5
Амилаза	6,8

В наше время известно, что правильная работа органов пищеварительной системы напрямую зависит от активности и соотношения гидролитических ферментов, таких как протеазы, амилазы, липазы, поэтому наиболее используемыми препаратами для лечения и профилактики заболеваний желудочно-кишечного тракта являются мультиферментные комплексы. Одним из таких комплексов является панкреатин, лекарственное средство, схожее по ферментному составу с соком поджелудочной железы.

В состав панкреатина (Pancreatinum) входят трипсин, химотрипсин, липаза и альфа-амилаза.

Фармакологическое действие панкреатина заключается в восполнении дефицита ферментов поджелудочной железы, что в свою очередь нормализует процессы пищеварения.

Сегодня выпускаются две группы ферментных препаратов: панкреатин в чистом виде и в комплексе с компонентами желчи и гемицеллюлазой.

Панкреатин не оказывает влияния на функцию желудка, печени, желчевыводящей системы и кишечника, но благодаря действию трипсина, ингибирует стимулированную секрецию поджелудочной железы, обеспечивая органу «период покоя», и обусловливает обезболивающий эффект.

Иначе работают комбинированные препараты. Входящий в их состав панкреатин покрывает дефицит ферментов, желчные кислоты стимулируют работу поджелудочной железы, моторику кишечника и желчного пузыря, а гемицеллюлаза расщепляет полисахариды растительного происхождения.

Ферментный препарат назначается при недостаточности пищеварения при нарушении экзокринной функции поджелудочной железы, нарушении усвоения пищи, кишечных инфекциях, хронических заболеваниях в системе печени и желчных путей, подготовке к диагностическим исследованиям (рентгенологическими, УЗИ и др.).

Ферменты, входящие в состав панкреатина, разлагаются при хранении и чрезвычайно чувствительны к повышенным температурам, в связи с чем необходимы строго контролируемые условия для переработки, обработки и хранения.

В кислой среде желудка панкреатин теряет свою активность, поэтому современные препараты ферментов покрыты специальной оболочкой, которая защищает их от разрушения в желудке под действием пепсина и соляной кислоты. Ферменты высвобождаются только в кишечнике. Препарат эффективен лишь тогда, когда попадает в двенадцатиперстную кишку одновременно с химусом (жидким или полужидким, частично переваренным комком пищи), на который и должен оказывать действие.

К основным достоинствам современных ферментных форм лекарственных препаратов можно отнести высокую активность входящих в нее энзимов и относительно хорошую кислотоустойчивость. Наиболее востребованные препараты, содержащие панкреатин: панкреатин, пензитал, мезим форте, панзинорм форте – Н, креон, панцитрат.

ЛИТЕРАТУРА

1. Энциклопедический справочник. Современные лекарства. – М.: Русское энциклопедическое товарищество, 2005; М.: ОЛМА-ПРЕСС. – 2005 − 300 с

2. Уварова, Ю. Рынок ферментных препаратов // Журнал «Ремедиум» – №4, 2012

3. Пищевые и биологически активные добавки: Учебное пособие. – Томск. – 2005.− 96 с.

4. *Биохимия*: Учеб. для вузов / В. П. *Комов*, В. Н. *Шведова*. – М.: Дрофа,. 2004. – 640 с.

5. chem21.info [Дата обращения – 10.02.2019] http://www.findpatent.ru [Дата обращения – 10.02.2019]

SUMMARY

PANCREATIN. COMPOSITION, PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES OF ENZYMES, TECHNOLOGY OF THEIR SEPARATION AND APPLICATION

Romanova D.A., 3th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

This paper discusses the composition of human pancreas secret, its properties and the possibility of using using pancreatin obtained from animal raw materials as a drug.

***Key words*:** *animal raw materials, pancreas, hydrolytic enzymes, pancreatin.*

REFERENCES

1. Encyclopedic reference. Modern medicine. – M .: Russian Encyclopedic Partnership, 2005; M .: OLMA-PRESS. – 2005 – 300 seconds

2. Uvarova, Yu. Market of enzyme preparations // Remedium Magazine – №4, 2012

3. Food and Dietary Supplements: Study Guide. – Tomsk. – 2005.– 96 s.

4. Biochemistry: Textbook. for universities / V.P. Komov, V.N. Shvedova. – M .: Bustard, . 2004. – 640 s.

7. chem21.info [Circulation date – 10.02.2019]

8. http://www.findpatent.ru [Circulation date – 10.02.2019

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ НАСТОЕВ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ МЕТОДОМ КУЛОНОМЕТРИЧЕСКОГО ТИТРОВАНИЯ

Смирнов С.В., студ. 2 курс
Руководитель: **Губаева Р.А.,** канд. фарм. наук,
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: sergeysmirnov11111@gmail.com

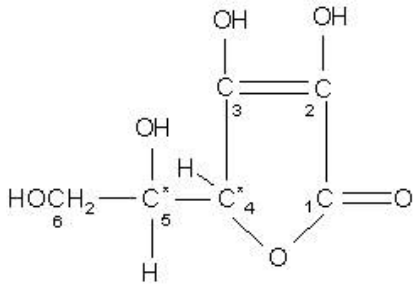
Данная работа посвящена методу определения антиоксидантной активности настоев из лекарственного сырья, основанном на кулонометрическом титровании с электрогенерируемым титрантом при постоянном токе. Выполнен эксперимент, по результатам которого оценивается антиоксидантная активность двух настоев.

Ключевые слова: *антиоксидантная активность, кулонометрическое титрование, галогенометрия, аскорбиновая кислота, свободные радикалы, флавоноиды, ферменты антиоксидантной защиты, настой плодов шиповника, настой травы череды.*

Научно доказано, что увеличение количества свободных радикалов в организме человека, а в частности в жидкой составляющей организма, приводит к старению и заболеваниям. За счёт функционирования антиоксидантной защиты человека предотвращается токсическое влияние активных форм кислорода или других радикалов, например, пероксид водорода, гидроксильный радикал и др. Основными ферментами антиоксидантной системы являются: супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидаза (глутатионпероксидаза), глутатионредуктаза. При том или ином угнетении антиоксидантной защиты (воздействие радиации, понижение иммунной защиты, УФ-излучение и тд.) в организме поднимается концентрация антиоксидантов, что ведет к ухудшению состояния организма. Компенсировать недостаток антиоксидантов можно за счёт регулярного потребления БАД, витаминов, продуктов питания, содержащих флавоноиды и полифенолы. Тем не менее, в норме сохраняется равновесие между антиоксидантной и окислительной системами, так как избыточное количество тех же антиоксидантов тоже причиняет вред организму. На данный момент не существует универсальной методики анализа антиоксидантной активности, поэтому исследования в этой области достаточно актуальны.

Механизм взаимодействия свободных радикалов и активных форм кислорода с антиоксидантами в водных средах протекает с передачей электронов, а, следовательно, такие процессы целесообразно исследовать с использованием электрохимических методов, которые характеризуются высокой чувствительностью, быстротой и относительно невысокой стоимостью необходимого оборудования и реактивов.

В данной работе предлагается определение антиоксидантной активности (АОА) методом кулонометрического титрования электрогенерированным бромом. В данном случае окислитель взаимодействует с антиоксидантами, содержащимися в пробе аналогично естественному метаболизму окислителей, содержащимися в организме. В основном одним из реагентов бромирования будет аскорбиновая кислота (витамин С), которой в шиповнике 1 100,00 мг, а в череде до 70 мг на 100 грамм, а также флавоноиды, каротиноиды и тд.



Экспериментальная часть

Объект исследования – настои плодов шиповника (Rosae fructus) и травы череды (Bidentis herba).

Кулонометрическое титрование проводили при постоянной силе тока (I=50мА) на кулонометре «Эксперт – 006» (Эконикс-Эксперт, Россия) с бипотенциометрической индикацией конечной точки титрования. В качестве фонового электролита использовали 0,2 н раствор серной кислоты в объеме примерно равном 100 мл, вспомогательным реагентом служил 0,25 н раствор бромида калия. Электроды использовали платиновые, катод был помещен (изолирован) в камеру с мембраной из агар-агара. АОА оценивалась по количеству электричества (Кл), потраченного на титрование пробы (мл). Аликвоту (1 мл для настоя плодов шиповника и 3 мл для настоя травы череды) полученного водного извлечения вносили в кулонометрическую ячейку, подобрав ее таким образом, чтобы на титрование не затрачивалось более 4 минут.

АОА рассчитывали по формуле:

$$AOA = \frac{Q}{V}$$ (Кл/мл) – «упрощённая» форма,

где Q (Кл) – количество электричества и V (мл) – объем пробы.

По ней осуществлялись расчёты в данной работе.

Результаты определения АОА

№ п/п	Объект анализа	АОА (Кл/мл)
1	Настой плодов шиповника	8.7±0.7
2	Настой травы череды	1.75±0.08

По результатам анализа, АОА шиповника больше, чем у череды. А, следовательно, для поддержания баланса между антиоксидантами и свободными радикалами при уменьшении естественной АОА организма, больше подойдет именно настой плодов шиповника.

Выводы

В ходе работы был разработан метод кулонометрической галогенометрии, который позволяет оценить антиоксидантную активность и далее применять этот метод для анализа другого растительного сырья. Данный метод позволяет непосредственно автоматизировать процесс анализа АОА и для ЛС, и для БАД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лелевич В.В. Антиоксидантные системы организма [Электронный ресурс] // ВикиЧтение URL: https://bio.wikireading.ru/7793 (дата обращения: 19.02.2019).

2. Абдулина, С.Г., Кулонометрический анализ лекарственных средств и лекарственного растительного сырья / Абдулина, С.Г. Лира О.А., Агапова Н.М. Петрова И.К., Зиятдинова Г.К., Будников Г.К., Рудакова И.П., Пятигорская Н.В., Самылина И.А. // Фармация. 2014. №3. С. 3-5

3. Аронбаев Д. М., Мусаева С. А., Аронбаев С. Д., Шертаева А. А. Электрохимические методы и приборы для определения антиоксидантов // Молодой ученый. – 2017. – №3. – С. 16-24.

SUMMARY

DETERMINATION OF ANTIOXIDANT ACTIVITY OF INFUSIONS OF MEDICINAL PLANTS BY THE METHOD OF COULOMETRIC TITRATION

Smirnov S.V., stud. 2 course
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

This work is devoted to the method of determining the antioxidant activity of infusions from medicinal raw materials, based on coulometric titration with an electrogenerated titrant at a constant current. An experiment was performed, the results of which evaluated the antioxidant activity of the two infusions.

Key words: *antioxidant activity, coulometric titration, halogenate, ascorbic acid, free radicals, flavonoids, antioxidant enzymes, infusion of rose hips, the infusion of grass succession.*

REFERENCES

1. Lelevich V. V. Antioxidant system of the body [Electronic resource] // the Wiki Read the URL: https://bio.wikireading.ru/7793 (date accessed: 19.02.2019).

2. Abdulina, S. G., Coulometric analysis of pharmaceutical substances and medicinal vegetative raw materials/ Abdulina, S. G. Lira, O. A., Agapov N. M. Petrov I. K., Ziyatdinova G. K., Budnikov G. K., Rudakova I. P., Pyatigorskaya N. In. Samylina I. A. // Pharmacy. 2014. No. 3. P. 3-5.

3. Aranbaev D. M., Musayeva S. A., Aranbaev S. D., Shiryaev A. A. Electrochemical methods and devices for determination of antioxidants // a Young scientist. – 2017. – №3. – P. 16-24.

ВОЗМОЖНОСТИ РАМАНОВСКОЙ СПЕКТРОСКОПИИ ДЛЯ УСТАНОВЛЕНИЯ ПОДЛИННОСТИ ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ПАРАЦЕТАМОЛА

Тихонова В.В., аспирант 1 года

Руководитель: **Саушкина А.С.**, доцент, к.фарм.н.

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

E-mail: viktoriya.tichonova@pharminnotech.com

Изучена возможность применения рамановской спектроскопии в терагерцовом диапазоне в фармацевтическом анализе для установления подлинности препаратов парацетамола.

Ключевые слова: *рамановская спектроскопия, парацетамол.*

Современное фармацевтическое производство невозможно представить без развитой и скоординированной системы контроля качества, в деятельности которой наряду с традиционными химическими методами анализа широкое применение находят физико-химические методы. Стремительно растущая популярность последних обусловлена внедрением стандартов GMP, предъявляющих особые требования к объективности и достоверности применяемых методов анализа [1]. Кроме того, химические методы не всегда позволяют провести анализ быстро и имеют существенные ограничения в части автоматизации и унификации.

Серийность фармацевтического производства и растущие масштабы потребления лекарственных препаратов в совокупности с перечисленными выше факторами обусловливают необходимость применения экспрессных методов фармацевтического анализа [2].

В действующие государственные фармакопеи РФ (14 издание), Беларуси (2 издание), Украины (2 издание), США (USP 38), Европейскую фармакопею (8 издание) включены общие фармакопейные статьи, посвященные физико-химическим методам анализа: спектрометрия в ближней инфракрасной области (БИК-спектроскопия), спектрометрия в инфракрасной области (ИК-спектроскопия), спектрофотометрия в ультрафиолетовой (УФ) и видимой области, атомно-эмиссионная спектрофотометрия, флуориметрия, спектроскопия ядерно-магнитного резонанса (ЯМР), масс-спектрометрия, рамановская спектроскопия (спектроскопия комбинационного рассеяния), рентгеновская флуоресцентная спектрометрия.

Однако, несмотря на неоспоримые достоинства, отдельные физико-химические методы в фармацевтическом анализе практически не применяются. Так, рамановская спектроскопия, являющаяся неразрушающим экспрессным методом физико-химического анализа, применяется только в ФС Lincomycin Hydrochloride Capsules фармакопеи США последнего издания как метод определения теста «Растворение».

В связи с этим были проведены исследования по использованию рамановской спектроскопии в фармацевтическом анализе. На первом этапе были изучены возможности рамановской спектроскопии для ка-

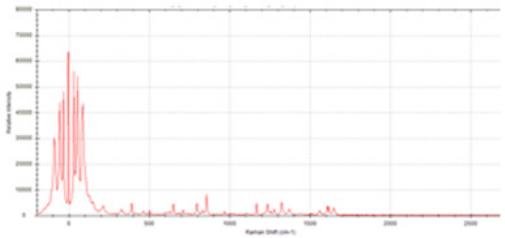
чественного анализа на примере субстанции парацетамола. Выбор парацетамола как модели обусловлен его использованием в различных лекарственных формах, таких как таблетки, суппозитории ректальные, суспензия, сироп, раствор для парентерального введения, отличающихся дозировкой действующего вещества и составом наполнителей и вспомогательных веществ (табл. 1).

Таблица 1

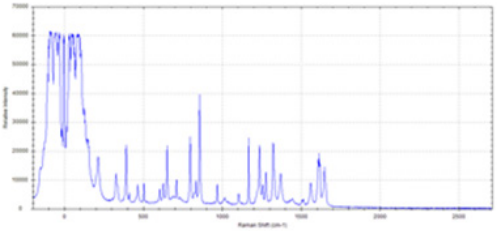
Характеристика объектов исследования

№ п/п	Наименование лекарственного средства	Производитель, серия
1	Парацетамол субстанция	Хэбэй Цзихэн (Груп) Фармасьютикал Ко, ЛТД, 1606107
2	Парацетамола 0,5 г, таблетки	ОАО «Фармстандарт-Лексредства», 276117
3	Парацетамола 0,5 г, таблетки покрытые оболочкой	АО «ГлаксоСмитКляйн», DJ6C
4	Парацетамола 0,5 г, таблетки шипучие	«Bristol-Myers Squibb», T5009
5	Парацетамола 0,5 г, таблетки растворимые	АО «ГлаксоСмитКляйн», 1805927 A
6	Парацетамола 0,5 г, суппозитории ректальные	АО «ГлаксоСмитКляйн», R033
7	Парацетамол, раствор для парентерального применения	«Bristol-Myers Squibb», AAR2566
8	Парацетамол, суспензия	ОАО «Синтез», 1731117
9	Парацетамол, сироп	«Bristol-Myers Squibb»,T3372

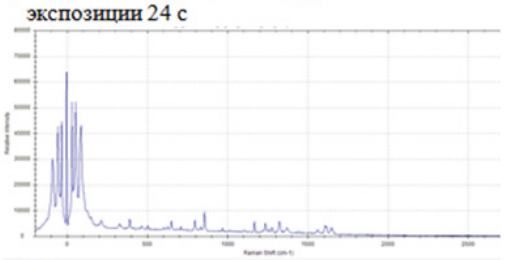
С этой целью были записаны спектры комбинационного рассеяния указанных объектов исследования в диапазоне от 5 до 2500 $см^{-1}$ (рис. 1). Время экспозиции подбирали для каждого объекта таким образом, чтобы интенсивность спектральных полос позволяла без значительных усилий делать заключение о качественном составе образцов по данным как терагерцового (5-250 $см^{-1}$), так и стандартного (250-2000 $см^{-1}$) диапазонов.



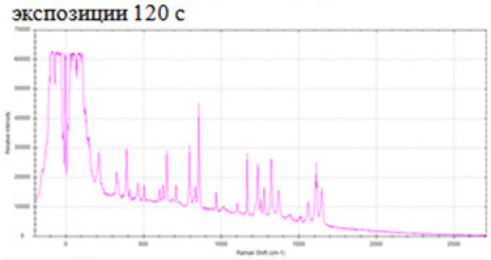
а) Субстанция парацетамола, время экспозиции 24 с



б) Субстанция парацетамола, время экспозиции 120 с



в) Таблетки парацетамола, время экспозиции 15 с



г) Таблетки парацетамола, время экспозиции 75 с

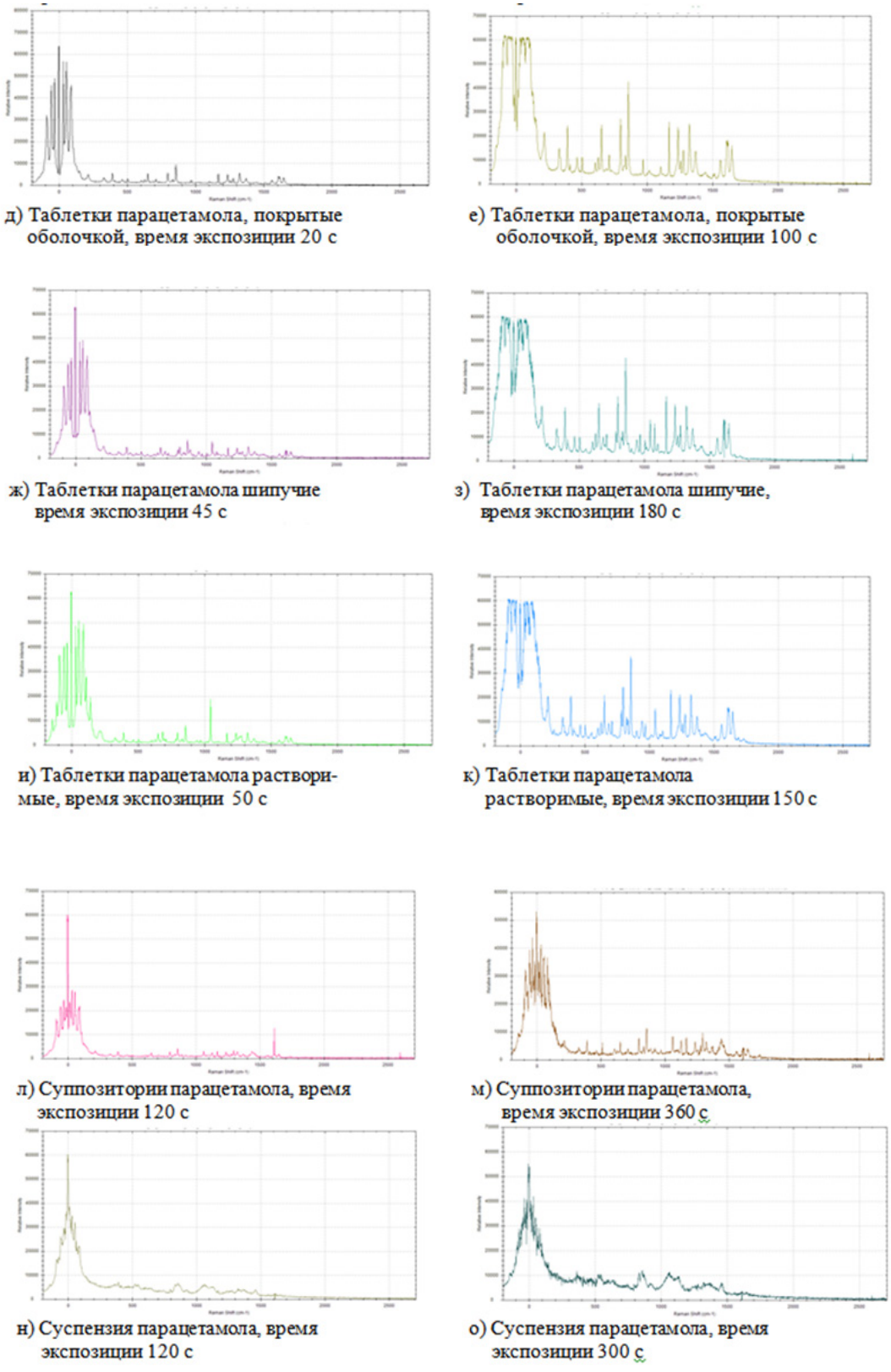


Рис. 1. Спектры комбинационного рассеяния объектов исследования (продолжение)

Изучение спектра субстанции парацетамола показало наличие интенсивных характерных полос поглощения в терагерцовом диапазоне (5-250 $см^{-1}$).

Сравнительная оценка приведенных спектров (рис. 1) показала определенное сходство в терагерцовом диапазоне**.** По нашему мнению оно обусловлено наличием парацетамола как основного компонента анализируемого образца. В то же время остальные участки спектров отражают существенные различия, которые могут быть обусловлены присутствием вспомогательных веществ и наполнителей.

Кроме того, установлено, что спектральные данные раствора парацетамола для парентерального применения и сиропа парацетамола без соответствующей пробоподготовки не поддаются измерению, поскольку вода, входящая в их состав, на спектрах проявляется в виде интенсивной флуоресценции и маскирует спектральную картину.

Проведенные исследования показали перспективность использования метода рамановской спектроскопии для разработки методик установления подлинности лекарственных веществ в субстанции и лекарственных препаратах. В связи с этим планируется продолжить указанные исследования на модели твердых лекарственных препаратов парацетамола для выделения характерных участков спектров действующего вещества и вспомогательных веществ и наполнителей для разработки методик идентификации лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Об утверждении правил надлежащей производственной практики [Текст]: Приказ Министерства промышленности и торговли РФ от 14 июня 2013 г №916.

2. Фармацевтический рынок России 2017: аналит. обзор, декабрь 2017, DSM Group. / [Электронный ресурс]. – Режим доступа URL: http://dsm.ru/docs/analytics/Annual_Report_2017_rus.pdf (Дата обращения 07.10.2018).

SUMMARY

OPPORTUNITIES OF RAMAN SPECTROSCOPY FOR ESTABLISHMENT OF AUTHENTICITY OF DRUGS ON THE BASIS OF PARACETAMOL

Tikhonova V.V, postgraduate student, 1st year
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popova St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The possibility of using Raman spectroscopy in the terahertz range in pharmaceutical preparations to confirm the authenticity of paracetamol preparations was studied.

Key words*: Raman spectroscopy, paracetamol.*

REFERENCES

1. Approval of the rules of good manufacturing practice [Text]: Order of the Ministry of Industry and Trade of the Russian Federation of June 14, 2013 No. 916.

2. Pharmaceutical market of Russia 2017: a review, December 2017, DSM Group. [Electronic resource]. – Access mode URL: http://dsm.ru/docs/analytics/Annual_Report_2017_rus.pdf (appeal date 07.10.2018).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ П-АМИНОФЕНОЛА В ПАРАЦЕТАМОЛЕ МЕТОДОМ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА

Усанова С.Д., студент 4 курса
Руководитель: **Никитина Т.Г**, канд. хим. наук**,** доцент;
Фридман И.А., докт. техн. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

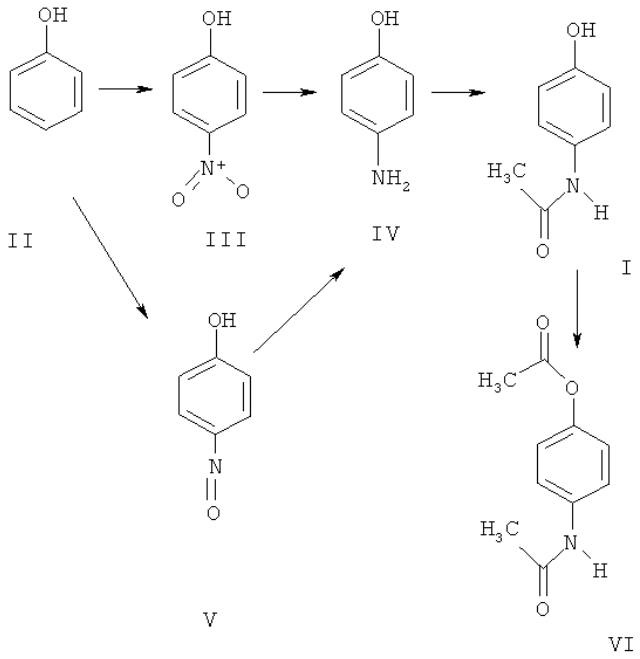
E-mail: usofy@yandex.ru

Изучена возможность определения примеси п-аминофенола в парацетамоле методом капиллярного электрофореза и его дальнейшее количественное определение. Исследовано влияние состава буферного раствора на эффективность разделения и время анализа. Осуществлен выбор метода определения.

Ключевые слова*: капиллярный электрофорез, п-аминофенол, парацетамол.*

Введение

Парацетамол (параацетиламинофенол) – лекарственное средство, анальгетик и антипиретик из группы анилидов, оказывает жаропонижающее действие. Является широко распространённым центральным ненаркотическим анальгетиком, обладает довольно слабыми противовоспалительными свойствами. Получение парацетамола, заключается в восстановлении п-нитрозофенола, проводимом в этилацетате в присутствии Pd/C-содержащего катализатора при давлении водорода 2,0-4,0 атм. и температуре 20-50°С, последующем ацилировании образующегося п-аминофенола и выделении целевого продукта [1]:



Парацетамол (п-ацетаминофенол – VI) содержит в качестве примесей п-аминофенол (IV), который является как полупродуктом синтеза, так и продуктом разложения препарата, и делает его токсичным. Поэтому нормативными документами установлено предельно допустимое содержание п-аминофенола в парацетамоле 0,005% [2]. Для определения этого соединения применяют спектрофотометрические, экстракционные и хроматографические методы анализа. Однако в случае определения п-аминофенола в парацетамоле приходится работать вблизи нижней границы определяемых содержаний, а имеющиеся методики чаще всего позволяют только обнаруживать, но не определить п-аминофенол. В связи с повышением уровня требований к качеству и безопасности лекарственных средств увеличение чувствительности существующих методик определения токсичных примесей в парацетамоле является актуальной задачей.

Капиллярный электрофорез находит все более широкое применение в фармацевтическом анализе. В октябре 2015 года Государственная Фармакопея Российской Федерации – ГФ РФ XIII впервые включила метод капиллярного электрофореза в свои статьи [3]. Капиллярный электрофорез – это комбинированный метод химического анализа, основанный на миграции внутри капилляра заряженных частиц в растворе электролита под влиянием приложенного электрического поля. Поэтому целью настоящего исследования явилось изучение возможности определения п-аминофенола методом капиллярного электрофореза и выбор условий анализа, обеспечивающих максимальную чувствительность определения.

Экспериментальная часть

В данной работе использовали систему капиллярного электрофореза «Капель-104Т», производства НПП АФ «Люмэкс», снабженную кварцевым капилляром с внешним полиамидным защитным покрытием (внутренний диаметр 75 мкм, внешний 365 мкм, общая длина капилляра – 60 см, длина капилляра до детектора – 50 см). Все эксперименты проводили при напряжении 20 кВ, длина волны прямого спектрофо-

тометрического детектирования – 254 нм, ввод пробы осуществляли давлением 30 мбар. Для регистрации электрофореграмм использовали компьютерную программу «Мультихром для Windows». Для приготовления растворов ведущих электролитов использовали: 0,05М раствор тетрабората натрия (pH=9,18), 0,1 М раствор лаурилсульфата натрия (ЛС) растворы трис(гидроксиметил)аминометана (ТРИС). pH буферных растворов контролировали на pH-метре МАРК-901. В таблице 1 представлены составы рабочих буферных растворов.

Таблица 1

Состав рабочих буферных растворов, использованных для определения п-аминофенола в парацетамоле

№	Состав рабочего буферного раствора	pH
1	0,02 М раствор тетрабората натрия	9,20
2	0,02 М раствор тетрабората натрия + 0,02 М ЛС	9,18
3	0,01 М раствор ТРИС	10,40
4	0,10 М раствор ТРИС	10,50
5	0,50 М раствор ТРИС	10,70
6	0,75 М раствор ТРИС	10,85
7	1,0 М раствор ТРИС	10,95

При использовании буферного раствора №1, время миграции п-аминофенола составляет τ = 3,0 мин, парацетамола – τ = 4,0 мин, однако, п-аминофенол при этом значении pH сомигрирует с системным пиком, обусловленным возникающем в капилляре электроосмотическим потоком. Добавка ЛС в рабочий буферный раствор (№2) и реализация условий мицеллярной электрокинетической хроматографии увеличивает время миграции п-аминофенола до τ = 3,2 мин, но не обеспечивает полного отделения от системного пика.

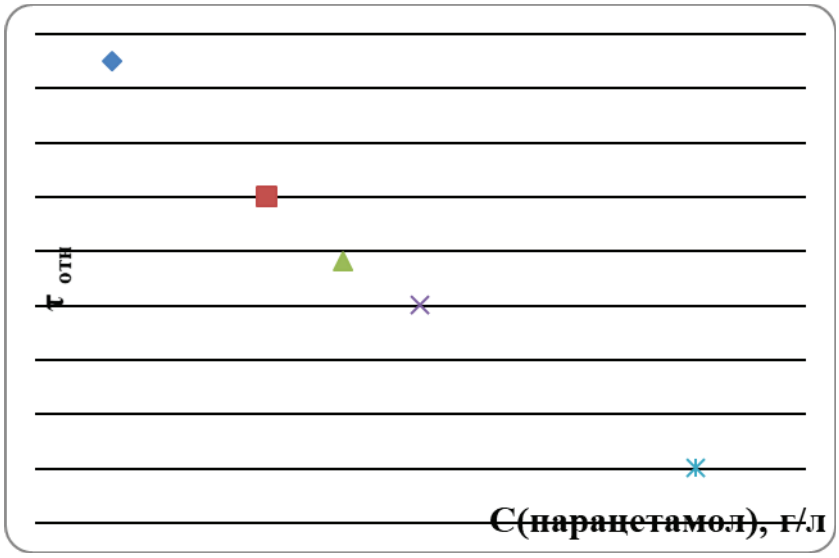


Рис. 1. Влияние концентрации парацетамола в пробе на $\tau_{отн}$

$\tau_{отн}$ = 100%(τ(парацетамола) – τ(п-аминофенола)) / τ(п-аминофенола)

Для того, чтобы добиться разделения пиков п-аминофенола (pKa=10,46) и системного пика необходимо увеличить долю отрицательно заряженного аминофенолят-иона, используя для этого буферные растворы с pH > 9,2. Перспективным с точки зрения использования в капиллярном электрофорезе являются водные растворы ТРИС, которые в зависимости от концентрации имеют pH в диапазоне 10,4-10,95 (таблица 1).

С другой стороны, ТРИС является слабым органическим основанием, поэтому увеличение его концентрации в рабочем буферном растворе незначительно увеличивают силу тока в капилляре. Поэтому было изучено влияние концентрации ТРИС в рабочем буферном растворе на времена миграции и разрешение пиков п-аминофенола и парацетамола. Было установлено, что при увеличении концентрации ТРИС в рабочем буферном растворе увеличиваются времена миграции п-аминофенола и парацетамола и улучшается эффективность анализа. При концентрации ТРИС в буферном растворе в диапазоне 0,5-1,0 М удается полностью отделить пик п-аминофенола от системного пика. Было изучено влияние концентрации парацетамола в пробе на характеристики миграции п-аминофенола. Данные представлены на рис. 1. Установлено, что увеличение концентрации парацетамола в пробе сопровождается увеличением времен миграции компонентов пробы и уменьшением параметра $\tau_{отн}$, который характеризует различие времен миграции компонентов пробы.

На основании проведенных исследований в качестве оптимального буферного раствора был выбран 0,5 М раствор ТРИС. Типичная электрофореграмма представлена на рис. 2.

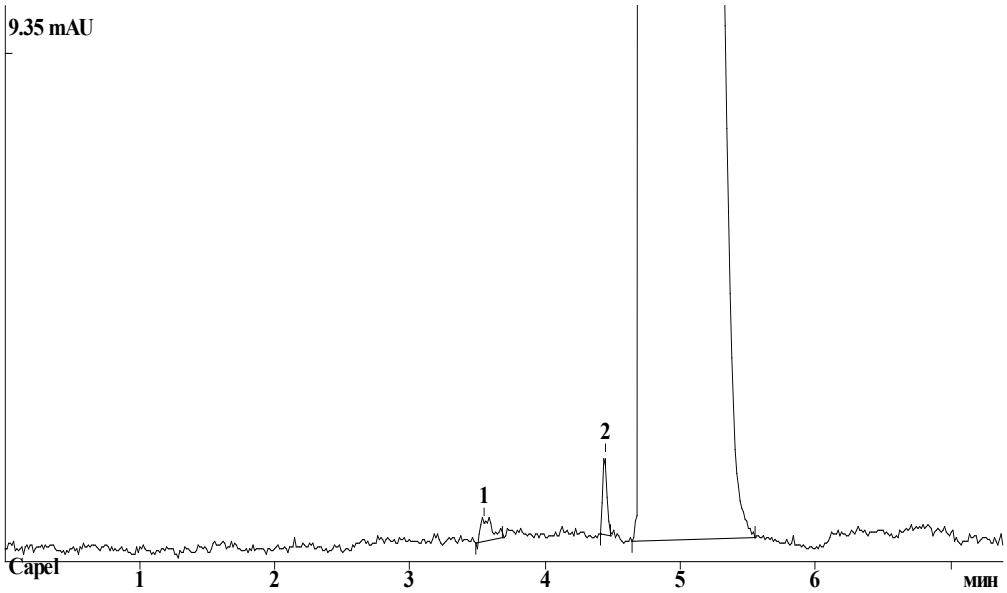


Рис. 2. Электрофореграмма стандартной смеси п-аминофенола (30 мг/л) и парацетамола (1 г/л). Рабочий буферный раствор: 0,5 М ТРИС 1 – системный пик, 2 – п-аминофенол, 3 – парацетамол

Было установлено, что площадь пика линейно зависит от концентрации п-аминофенола в диапазоне от 0,004 до 0,115 мг/мл. Предел обнаружения п-аминофенола, рассчитанный по 3·S-критерию составил 0,1 мг/л. Эффективность анализа (число теоретических тарелок N) по п-аминофенолу составила 175000 теоретических тарелок.

Дальнейшие исследования будут посвящены выбору оптимальных условий детектирования п-аминофенола и анализу реальных образцов парацетамола.

Выводы

Изучена возможность определения п-аминофенола в парацетамоле методом капиллярного электрофореза с целью его количественного определения. Установлено, что при использовании 0,5М раствора ТРИС в качестве рабочего буферного раствора возможно определение п-аминофенола в диапазоне концентраций от 0,115 до 0,004 мг/мл, время анализа не превышает 6 мин.

ЛИТЕРАТУРА

1. http://elar.urfu.ru/bitstream/10995/42144/1/2574733.pdf

2. Фармакопея. Издание 14. Том 3. Лекарственные средства синтетического и минерального происхождения. Стр. 4603.

3. Государственная фармакопея 13 издания ОФС. 1.2.1.0022.15

SUMMARY

DETERMINATION OF P-AMINOPHENOL IN PARACETAMOL BY CAPILLARY ELECTROPHORESIS

Usanova, S. D., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The feasibility of determining the impurity of p-aminophenol in paracetamol by capillary electrophoresis and its further quantitative determination was scrutinized. The impact of buffer solution composition on efficiency of separation and analysis duration was studied. The method of determination was selected.

Key words: *capillary electrophoresis, p-aminophenol, paracetamol.*

REFERENCES

1. http://elar.urfu.ru/bitstream/10995/42144/1/2574733.pdf
2. Pharmacopoeia. Edition 14. Volume 3. Medicinal products of synthetic and mineral origin. Page 4603.
3. State Pharmacopoeia, OFS Edition 13. 1.2.1.0022.15

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ТРИТУРАЦИИ ФЕНОБАРБИТАЛА, А ТАКЖЕ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ТРИТУРАЦИЮ ФЕНОБАРБИТАЛА, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ДЕТСКОЙ ПРАКТИКЕ В УСЛОВИЯХ ЭКСПРЕСС-АНАЛИЗА

Чуднов А.А., студ. 5 курса
Руководитель: **Ильина Т.Ю.**, к. фарм. н., доцент,
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: anatolij.chudnov@pharminnotech.com

Проанализированы имеющиеся методики и разработана методика экспресс-анализа тритурации фенобарбитала 1:10, а также препаратов, содержащих тритурацию фенобарбитала 1:10, применяемых в детской практике.

Ключевые слова: *тритурация фенобарбитала, дети, экспресс-анализ.*

На данный момент в России зарегистрированы следующие лекарственные формы фенобарбитала: таблетки с дозировкой 100, 50 мг, а также для детей – 5 мг [3]. Учитывая сложность приема таблеток детьми, большую роль будут играть экстемпоральные лекарственные формы, а именно – порошки, содержащие фенобарбитал.

Тритурацией является смесь сильнодействующих лекарственных средств (фенобарбитал) и индифферентных в фармакологическом отношении веществ (молочный сахар). Она используется в случае, когда масса сильнодействующего вещества меньше 0,05 г на всю лекарственную форму. Учитывая высшие разовые и суточные дозировки фенобарбитала для детей (до 6 месяцев: разовая – 0,005 мг, суточная – 0,01), для изготовления порошков будет использоваться тритурация фенобарбитала 1:10.

Проанализировав имеющиеся методики экспресс-анализа препаратов, содержащих фенобарбитал, было установлено, что основным методом количественного определения является алкалиметрия с использованием смешанного индикатора (спиртовые растворы фенолфталеина и тимолового синего). При качественном анализе для доказательства наличия фенобарбитала используют реакцию со спиртовым раствором нитрата кобальта в присутствии спиртового раствора аммиака, а для доказательства наличия молочного сахара – реакцию с резорцином в присутствии разведенной соляной кислоты [2].

При разработке методики количественного определения экспериментальным путем была оценена уже известная методика алкалиметрии с использованием смешанного индикатора, а также алкалиметрия с использованием фенолфталеина.

Экспериментальная часть

Объектом исследования была тритурация фенобарбитала 1:10. Согласно методике количественного определения навеску препарата (0,05 г) растворяли в 5 мл 96% спирта, нейтрализованного по фенолфталеину, добавляли 0,5 мл фенофталеина и титровали 0,02 М раствором гидроксида натрия до слабо-розового окрашивания. При этом норма допустимых отклонений составляет ±0,001 г (0,004-0,006 г) [1]. Результаты титрования приведены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты количественного определения фенобарбитала с использованием фенолфталеина

n	1	2	3	4	5	6	7	8
q; г	0,00545	0,00525	0,00555	0,00575	0,00488	0,00530	0,00520	0,00520

Для сравнительной оценки была проведена алкалиметрия фенобарбитала с использованием смешанного индикатора (фенолфталеин и тимоловый синий). Навеску препарата (0,05 г) растворяли в 5 мл 96% спирта, нейтрализованного по смешанному индикатору, добавляли 0,4 мл смешанного индикатора и титровали 0,02 М раствором гидроксида натрия до слабо-фиолетового окрашивания. Норма допустимых отклонений составляет ±0,001 г (0,004-0,006 г) [1]. Результаты титрования приведены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты количественного определения фенобарбитала с использованием смешанного индикатора

n	1	2	3	4	5	6
q; г	0,00575	0,00570	0,00585	0,00550	0,00570	0,0059

Следующими объектами исследования были препараты, предполагающие использование тритурации фенобарбитала 1:10. В первом препарате состав на одну дозу: фенобарбитала – 0,001 г, сахара – 0,1 г. Количество доз – 6. Следовательно, общая масса фенобарбитала на всю лекарственную форму – 0,006 г. Была оценена возможность количественного определения фенобарбитала путем алкалиметрии с использованием фенолфталеина в качестве индикатора. Используемая навеска препарата составила – 0,2 г. Для уменьшения погрешности титрования в качестве титранта использовался не 0,02 М раствор гидроксида натрия, а 0,01 М, таким образом, объем титранта, пошедший на титрование, составил 0,86 мл. В результате титрования содержание фенобарбитала в одной дозе составило 0,000975 г. Норма допустимых отклонений составляет ±0,002 (0,0008-0,0012 г) [1].

Во втором препарате состав на одну дозу: фенобарбитала – 0,005 г, сахара – 0,1 г. Количество доз – 6. Количество используемого фенобарбитала – 0,03. При анализе была использована навеска препарата – 0,15 г, далее поступали по вышеприведенной методике. В результате титрования содержание фенобарбитала составило 0,00506 г (норма допустимых отклонений – ±0,001 (0,004-0,006 г)) [1], объем титранта, пошедший на титрование – 1,63 мл.

Выводы

В результате оценки методов количественного определения фенобарбитала путем алкалиметрии с использованием в качестве индикаторов фенолфталеина и смешанного индикатора (фенолфталеин и тимоловый синий) была доказана возможность использования обоих методов, но метод с использованием фенолфталеина оказался удобнее в практическом плане, т.к. в ходе эксперимента переход окраски интерпретировался одинаково (бесцветный – слабо-розовый), тем самым уменьшая вероятность ошибки. В случае смешанного индикатора переход окраски был более сложным, и у разных исполнителей интерпретировался по-разному. Таким образом, в качестве основного метода количественного определения фенобарбитала в препаратах был выбран метод с использованием фенолфталеина.

Была доказана возможность применения алкалиметрии с использованием фенолфталеина у препаратов, где содержание фенобарбитала на одну дозу составило 0,001 и 0,005 г.

При качественном определении компонентов смеси была доказана возможность применения реакции со спиртовым раствором кобальта нитрата для фенобарбитала, для молочного сахара – с резорцином в присутствии разведенной соляной кислоты.

Целью дальнейшего исследования является валидация методики качественного и количественного определения компонентов в тритурации фенобарбитала 1:10, а также дальнейшее изучение возможности применения алкалиметрии у препаратов, содержащих тритурацию фенобарбитала 1:10.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Министерства Здравоохранения России «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» от 26 октября 2015 г. № 751н // «Официальный интернет-портал правовой информации».

2. Кулешова М.И. и др. Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках: Учебник / Под ред. М.И. Кулешовой. – М: Медицина, 1980. – 288 с.

3. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно на: http://grls.rosminzdrav.ru. [Дата обращения – 23.02.2019].

SUMMARY

STANDARDIZATION OF PHENOBARBITAL TRITURATION, AND DRUGS CONTAINING PHENOBARBITAL TRITURATION USED IN PEDIATRIC PRACTICE IN TERMS OF EXPRESS-ANALYSIS

Chudnov A.A., 5th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Analyzed existing methods and developed a method of express-analysis of phenobarbital trituration 1:10, and drugs containing phenobarbital trituration 1:10 used in pediatric practice.

Key words: *phenobarbital trituration, children, express-analysis.*

REFERENCES

1. Prikaz Ministerstva Zdravoohraneniya Rossii «Ob utverzhdenii pravil izgotovleniya i otpuska lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya aptechnymi organizaciyami, individual'nymi predprinimatelyami, imeyushchimi licenziyu na farmacevticheskuyu deyatel'nost'» ot 26 oktyabrya 2015 g. № 751n // «Oficial'nyj internet-portal pravovoj informacii».(in Russian).

2. Kuleshova M.I. i dr. Analiz lekarstvennyh form, izgotavlivaemyh v aptekah: Uchebnik / Pod red. M.I. Kuleshovoj. – M: Medicina, 1980. – 288 s. (in Russian).

3. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Dostupno na: http://grls.rosminzdrav.ru. [Data obrashcheniya – 23.02.2019]. (in Russian).

ОЧИСТКА СТОЧНЫХ ВОД ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ МЕТОДАМИ СОВРЕМЕННОГО ОКИСЛЕНИЯ

Эрдни-Гаряев С.Э., асп. 4 года обучения
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

В данной статье представлены возможности и практическое применение УФ-окисления для обезвреживания (разрушения) микрозагрязняющих веществ и загрязняющих веществ, таких как эндокринные

вещества или антибиотики в концентрированных фармацевтических сточных водах. Обзор показывает достоинства и недостатки типичных методов очистки промышленных сточных вод. Примеры применения приведены для компаний Merck.

Ключевые слова: *химические окислительные процессы (AOPs), электрохимические окислительные процессы (EAOPs), электрохимический процесс Фентона, пероксид водорода, гидроксид-радикал.*

Микрозагрязнители попадают все чаще и чаще в фокус общественного обсуждения, особенно такие, как эндокринные препараты или другие препараты, приводящие к проблемным побочным эффектам [1].

Эти микрозагрязнители – сильно разбавленные антропогенные ксенобиотики из самых разных отраслей промышленности и областей применения. Из-за их химической стойкости, биоаккумуляции и токсичности необходимо минимизировать их сброс в канализацию и водоемы.

Благодаря требованиям GMP (от англ. Good Manufacturing Practice – надлежащая производственная практика), по крайней мере, в Европе и Северной Америке, фармацевтические производственные объекты резко снизили свои выбросы активных веществ в отличие от таких стран, как, например, Индия [2].

В действительности в ЕС не существуют обязательных правовых ограничений для API-компонентов (Active Pharmaceutical Ingredient – Активная фармацевтическая субстанция), но их формирование находится в процессе подготовки и многие производители API пока применяют ПБК (PNEC) (прогнозируемая безопасная концентрация), если таковые данные имеются, поскольку будущие правовые требования не будут ниже [3].

Важными параметрами являются PNEC и MEC (измеренная концентрация в окружающей среде). Соотношение MEC и PNEC характеризует риск для окружающей среды. В случае соотношения MEC/PNEC > 1 требуются меры по предотвращению и минимизации рисков.

На рисунке 1 показаны эти значения для различных API-компонентов, анализируемых в немецких поверхностных водах на основе случаев худших оценок. Очевидно, что эстрогены и антибиотики составляют до сих пор самые сложные классы лекарственных препаратов из-за их свойств и их влияния на окружающую среду.

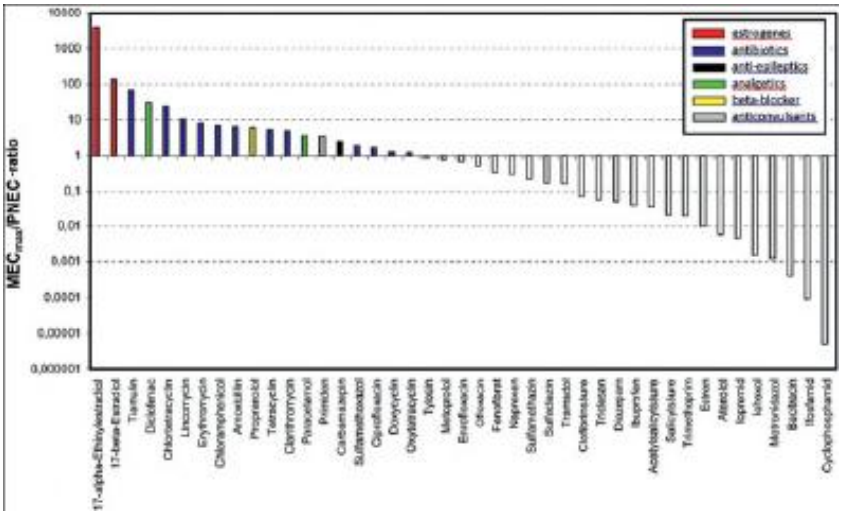


Рис. **1.** Соотношение MEC/PNEC для фармацевтических производств с достоверной экотоксикологической базой данных

Обзор методов очистки промышленных сточных вод химического производства показывает, что в фармацевтической промышленности учитывая специальные требования, надежно решить проблему API- компонентов, ксенобиотиков или стойких органических веществ возможно только методами, основанными на окислении.

Примеры в фармацевтической промышленности.

Фармацевтическое производство Merck & KGaA в Альтдорфе Швейцария производит антигипертензивные препараты, содержащие фенольные структуры. Поток сточных вод первоначально собирался и

направлялся на сжигание со значительными финансовыми затратами. Был разработан способ обезвреживания путем разрушения всех ароматических структур, всех растворителей и значительного увеличения биодоступности оставшихся органических веществ (рис. 2).



Рис. 2. Фотографии образцов на разных стадиях процесса УФ-обработки на предприятии Merck (слева направо: необработанная проба к обработанным пробам)

Электрохимические/химические процессы

Свет соответствующей длины волны расщепляет перекись водорода (H_2O_2) с образованием при фотолизе гидроксильных радикалов $HO^{\bullet}$ (УФ / H_2O_2- процесс) с высокой реакционной способностью.

Разрушение органических соединений через ОН-радикалы инициирует отщепление водорода или электрофильное присоединения ОН-радикалов. Эти реакции в свою очередь инициируют другие различные реакции с участием образовавшихся радикалов. В присутствии кислорода образуются органические пероксидные радикалы. Кроме того, могут возникать различные побочные реакции, с последующей полимеризацией веществ, что является вредной реакцией. По этой причине важно избежать такой полимеризации путем надлежащего управления процессом проектирования и строительства УФ-реактора. Затем перекисный радикал (RHO_2*) может при последующих реакционных процессах подвергаться либо термическому или фотохимическому декарбоксилированию с образованием альдегидов и кетонов, которые в последствии окисляются до карбоновых кислот.

Кроме инициирования реакции через ОН-радикалы (полученные из H_2O_2) значительную роль играет прямой фотолиз воды и растворенных в ней веществ (ингредиентов) с помощью УФ-облучения. При этом требуется достаточное поглощение УФ этими веществами, которые могут быть селективно разрушены при соответствующих условиях процесса. Возможность селективного окисления токсичных ингредиентов является большим преимуществом в части эффективности и экономики применения процессов фотолитического окисления.

Другой возможностью эффективного применения процессов разрушения, вызванного ультрафиолетовым облучением, является использование ионов металлов в качестве катализаторов, которые, в зависимости от цели обезвреживания ингредиентов сточных вод, могут привести к улучшению эффективности процесса. Наиболее известным процессом является фотопроцесс Фентона, в котором железосодержащие растворы используются в качестве катализатора.

Описанные выше возможные пути реакций приводят, следовательно, к необходимости разработки параметров процесса лучше всего подходящих для конкретной задачи. Поэтому, как правило, лабораторные тесты проводятся в начале каждого промышленного применения.

Выводы

Во многих случаях АОР-метод интегрируется в существующие комплексы очистных сооружений для уменьшения капитальных вложений.

На практике хорошие результаты достигаются за счет сочетания биологических методов очистки и предварительного окисления различными способами, всегда в зависимости от химического характера и уже существующей структуры.

Уменьшение объема сточных вод путем оптимизации процессов промывки оборудования, контроля минимального времени промывки и количества стадий, необходимых для ополаскивания позволяет уменьшить материальные затраты на очистку сточных вод.

ЛИТЕРАТУРА

1. Daverio E. Antibiotics and antibiotic-resistant bacteria into aquatic environment: a review. / A Daverio E, Ghiani M, Bernasconi C. // Ecotoxicol Environ Saf. – 2013, May.
2. Fick A. Contamination of surface, ground, and drinking water from pharmaceutical production. / Fick A., Söderström B., Lindberg K., Phan E., Tysklind B., Larsson T. // Environ Toxicol Chem. – 2009. – №28(12). – P. 2522–2529.
3. Directive 2010/75/EU of the European Parliament and of the Council of 24 November 2010 on Industrial Emissions (Integrated Pollution Prevention and Control) (Recast).

SUMMARY

TREATMENT OF SEWAGE WATER OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY BY METHODS OF MODERN OXIDATION

Erdni-Garyaev S. E., graduate student of 4th years of training
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

This article presents the possibilities and practical application of UV-oxidation for the neutralization (destruction) of micro-pollutants and pollutants, such as endocrine substances or antibiotics in concentrated pharmaceutical wastewater. The review shows the advantages and disadvantages of typical industrial wastewater treatment methods. Application examples provided for Merck companies.

Key words: *advanced oxidation processes (AOPs), electrochemical advanced oxidation processes (EAOPs), Fenton electrochemical process, hydrogen peroxide, hydroxide radical.*

REFERENCES

1. Daverio E. Antibiotics and antibiotic-resistant bacteria into aquatic environment: a review. / A Daverio E, Ghiani M, Bernasconi C. // Ecotoxicol Environ Saf. – 2013, May.
2. Fick A. Contamination of surface, ground, and drinking water from pharmaceutical production. / Fick A., Söderström B., Lindberg K., Phan E., Tysklind B., Larsson T. // Environ Toxicol Chem. – 2009. – №28(12). – P. 2522–2529.
3. Directive 2010/75/EU of the European Parliament and of the Council of 24 November 2010 on Industrial Emissions (Integrated Pollution Prevention and Control) (Recast).

ИССЛЕДОВАНИЕ РАСТВОРИМОСТИ И КРИСТАЛЛИЗАЦИИ ПАРАЦЕТАМОЛА В ВОДЕ

Юсупов Р.Д., маг. 2 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

Изучена растворимость и кристаллизация парацетамола в воде в диапазоне концентрации [(2,5)…(40,0)%].

Ключевые слова: *температура растворимости, температура кристаллизации, парацетамол.*

Парацетамол – широко распространённый анальгетик и антипиретик, оказывающий жаропонижающее действие. Относится к группе анилидов и проявляет слабовыраженный противовоспалительный эффект.

Производство парацетамола является одним из самых крупнотоннажных, среди лекарственных препаратов. Объём производства парацетамола сравним с производством ацетилсалициловой кислоты, но уступает по объёму аскорбиновой кислоте.

Экспериментальная часть

Исследование растворимости и кристаллизации парацетамол в воде проводили следующим образом: в стеклянный реактор, снабжённый магнитной мешалкой, обратным холодильником, рубашкой и термометром с ценой деления 0,1 °С помещают рассчитанное количество дистиллированной воды и очищенного парацетамола. Далее суспензию нагревают до полного растворения парацетамола (при этом фиксируют приблизительную температуру растворения), выключают подачу теплоносителя от термостата и самоохлаждают раствор при постоянном перемешивании до начала кристаллизации парацетамола. В момент появления первых кристаллов парацетамола фиксируют температуру в массе с точностью до 0,1 °С. После чего раствор медленно нагревают, поднимая температуру в массе по 0,1 °С до полного растворения парацетамола. Таким образом проводят опыты для всех точек.

В результате была получена кривая растворимости парацетамола в диапазоне концентраций [(2,5)…(40)%], представленная на Рисунке 1.

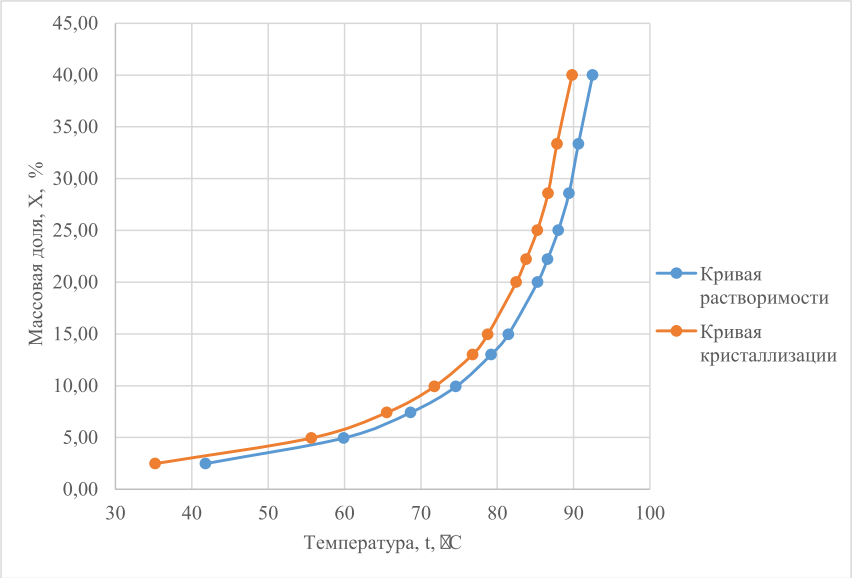


Рис. 1. Кривая растворимости парацетамола в воде в координатах t – X

Вывод

Изучение процессов растворения и кристаллизации парацетамола является неотъемлемой частью очистки парацетамола, позволяющей получить парацетамол фармакопейного качества. Также кривая растворимости позволяет смоделировать процесс перекристаллизации парацетамола из воды и получить такие важные технологические параметры как значение температура растворения, значение температуры охлаждения, потери парацетамола в маточный раствор.

ЛИТЕРАТУРА

1. Granberg R., Rasmuson C. Solubility of Paracetamol in Pure Solvents. J. Chem. Eng. Data., 1999; 1391-1395. DOI:10.1021/je990124v.

SUMMARY

STUDY OF SOLUBILITY AND CRYSTALLIZATION OF PARACETAMOL IN WATER

Yusupov R.D. 2th year master student,
St. Petersburg State Chemical and PharmaceutiCal University;
14, Prof. Popov St, St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The solubility and crystallization of paracetamol in water in the concentration range [(2,5)…(40)%], was studied.

Key words: *solubility temperature, crystallization temperature, paracetamol.*

REFERENCE

1. Granberg R., Rasmuson C. Solubility of Paracetamol in Pure Solvents. J. Chem. Eng. Data., 1999; 1391-1395. DOI:10.1021/je990124v.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВОДНЫХ РАСТВОРОВ БЫЧЬЕГО СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА

Якимова Д.А., студ. 2 курса

Руководители*:* **Дмитриева И.Б., докт. хим. наук, доцент,**

Чухно А.С., канд. хим. наук. доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

E-mail: Benebadaboom@gmail.com

Изучены физико-химические свойства водных растворов бычьего альбумина различной концентрации – значения pH, поверхностного натяжения и размеры частиц альбумина.

Ключевые слова: *бычий сывороточный альбумин, спектрофотометрия, поверхностное натяжение.*

Бычий сывороточный альбумин(сокращённо БСА, англ. Bovine Serum Albumin, BSA) – белок плазмы крови крупного рогатого скота, получивший широкое распространение в биохимических исследованиях. Альбумин состоит из одной полипептидной цепи, включающей в себя 575 аминокислотных остатков с повышенным содержанием аспарагиновой и глутаминовой аминокислот. Молекулярная масса белка составляет 69 kDa. [1] В организме альбумин содержится в плазме крови и составляет до 70% от общего протеинового состава. Его концентрация в плазме составляет 35-55 мг/мл. [2] Альбумин выполняет транспортную функцию, перенося свободные жирные кислоты, неконъюгированный билирубин, Ca^{2+}, Cu^{2+}, триптофан, тироксин и трийодтиронин, а также обеспечивает до 80% осмотического давления плазмы. [3]

БСА выделяют из очень доступного сырья с помощью стабильных, проверенных и хорошо изученных методик выделения, поэтому он имеет достаточно невысокую стоимость. Это и изученность его свойств делают БСА очень востребованным на рынке химического сырья. Он и его растворы наиболее широкое распространение получили в культуре клеток в качестве нутриента и как стандарт для различных химико-биологических измерений и исследований (определения молекулярной массы белков, электрофореза белков и т.д.) [2, 4]

Целью данной работы является исследование влияния концентрации водного раствора ВСА на поверхностное натяжение, pH и размеров частиц белка.

Экспериментальная часть

Объектом данного исследования является бычий сывороточный альбумин. Для приготовления растворов был взят сухой бычий альбумин, произведённый на предприятии по производству бактерийных препаратов БелНИИЭМ (Белорусский Научно-Исследовательский Институт Эпидемиологии и Микробиологии) серии 85, контроль 927, годный до Х-83. Готовилась серия водных растворов БСА с концентрацией белка 0,1; 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0 (%). Растворение белка практически не происходило ни при комнатной температуре, ни при нагревании на водяной бане (50-60 °С). Поэтому для растворения был применен диспергатор ультразвуковой УЗД1-0.0663/22. Растворы белка имели слабую жёлтую окраску, усиливающуюся с возрастанием концентрации.

Водородный показатель pH раствора измерялся с помощью pH-метра. Поверхностное натяжение измерялось с помощью тензиометра дю-Нои методом отрыва кольца. [5] Одновременно определены размеры частиц по рассеиванию света [6], использовался спектрофотометр СФ-2000.

Рассмотрим экспериментальные результаты. В таблице 1 приведены значения pH при различных концентрациях альбумина.

Таблица 1

Значения pH водных растворов БСА

с, г/мл	pH (Изм. 1)	pH (Изм. 2)	pH (Изм. 3)	Среднее значение pH
0,02	7,49	7,49	7,49	7,49
0,04	7,36	7,35	7,35	7,35
0,06	7,51	7,51	7,52	7,51
0,08	7,53	7,54	7,54	7,54
0,10	7,67	7,65	7,66	7,66

Значения pH незначительно меняются в узком интервале pH 7,49 – 7,54 и близки к значению pH крови животного.

Вторым измеряемым параметром было поверхностное натяжение. На рисунке 1 представлена зависимость поверхностного натяжения от концентрации растворов белка:

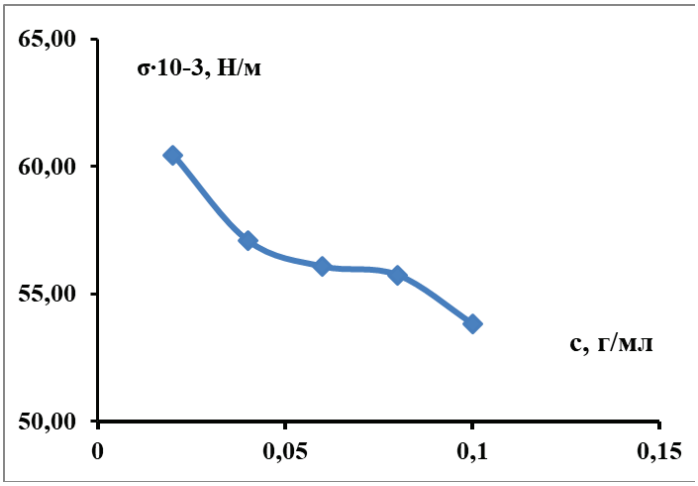


Рис. 1. Изотерма поверхностного натяжения водных растворов БСА

Из рисунка видно, что с увеличением концентрации поверхностное натяжение уменьшается. Это связано с тем, что при увеличении концентрации белка возрастает его адсорбция на границе с воздухом, при этом полярные части молекулы белка ориентируются в воду, а не полярные обращаются к воздуху. Вследствие этого процесса уменьшается разность полярностей фаз, а, следовательно, и поверхностное натяжение.

Для определения размера частиц в растворе оценивали интенсивность рассеивания света коллоидным раствором по уравнению Рэлея и далее используя калибровочную кривую Геллера оценивали размер частиц.

Проведя необходимые расчеты, мы установили, что примерный размер частиц альбумина составляет 65 нм [6]. Учитывая, что молекула БСА имеет форму глобулы с размерами полуосей 17 на 42, можно заключить, что при используемых концентрациях белка, его раствор не является истинным. Молекулы белка агрегированы и раствор является при данных концентрациях коллоидным раствором с более крупными частицами, чем истинный раствор.

Выводы

В данной работе был установлен ряд физико-химических свойств водных растворов БСА. Мы установили, что

- pH раствора белка увеличивается с увеличением концентрации;
- Поверхностное натяжение уменьшается с увеличением концентрации;
- Раствор белка, с заданными концентрациями представляет собой коллоидный раствор с агрегированными частицами, имеющими размеры порядка 65 нм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Комов В. П., Шведова В. Н. Биохимия: Учеб. для вузов. М. : Дрофа, 2004 – 640 стр.
2. Альбумин сывороточный бычий. [Электронный ресурс] – Электронные данные. – Доступно на: http://himmax.ru/index.php/produktsiya/30-reaktivy/600-albumin-syvorotochnyj-bychij-liof; [Дата обращения – 18.02.2019]
3. Алейникова, Т.В., Биохимия – учебник для вузов/Т.В. Алейникова, Л.В. Авдеева; под ред. Е.С. Северина. – М.:ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 779 с.
4. Albumin and mammalian cell culture: implications for biotechnology applications. Доступно на: https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10616-010-9263-3; [Дата обращения- 18.02.2019]
5. Беляев А. П., Физическая и коллоидная химия: Руководство к практическим занятиям. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2012 -320 с.
6. Кудряшов С.Ю., Онучак Л.А., Коллоидная химия: лабораторный практикум/ Кудряшов С.Ю., Онучак Л.А. – Самара: Изд-во «Универс-групп», 2006 – 48 с.

SUMMARY

PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES OF AQUEOUS SOLUTIONS OF BOVINE SERUM ALBUMIN

Yakimova D. A., second-year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

This article presents studies of several physical and chemical properties of aqueous solutions of bovine serum albumin – pH, surface tension and sizes of albumin particles.

Key words: *bovine serum albumin, spectrophotometry, surface tension.*

REFERENCES

1. Komov V. P., Shvedova V. N. Biohimiya: Uchebnik dlya vuzov [Biochemistry: Manual for colleges]. M. : Drofa, 2004 – 640 p;
2. Bovine serum albumin. Available at: http://himmax.ru/index.php/produktsiya/30-reaktivy/600-albumin-syvorotochnyj-bychij-liof; [accessed – 18.02.2019] (in Russian);
3. Biohimiya – uchebnik dlya vuzov/ T.V. Alejnikova, L.V.Avdeeva; pod red. E.S. Severina [Alejnikova, T.V., Biochemistry – manual for colleges/ Alejnikova, T.V., Avdeeva L.V.; edited by Severin E.S.].– M.:GEOTAR-MEDIA, 2003. – 779 p.;
4. Albumin and mammalian cell culture: implications for biotechnology applications. Available at: https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10616-010-9263-3; [accessed- 18.02.2019] (in Russian);
5. Belyaev A. P., Fizicheskaya i kolloidnaya himiya: Rukovodstvo k prakticheskim zanyatiyam [Physical and colloidal chemistry: Manual for practical lessons]. M.: ГЭОТАР-МЕД, 2012 -320 с.;
6. Kudryashov S. Y., Onucak L. A., Kolloidnaya himiya: laboratornyj praktikum/ Kudryashov S. YU., Onuchak L. A. [Colloidal chemistry: laboratory practicum/ Kudryashov S. Y., Onuchak L. A.] – Samara: Publishing house» Univers-grupp », 2006 – 48 p.

ВЫДЕЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ОКОЛОУШНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СЕВЕРНЫХ ОЛЕНЕЙ

Янушевская Ю.Д., маг. 2 курса; Забавкина А.А., студ. 4 курса
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**:* julie0795@mail.ru

Определён качественный и количественный состав содержания биологически активных веществ (БАВ) в околоушной железе северного оленя. Подобраны оптимальные условия выделения α – амилазы из околоушной железы северного оленя.

Ключевые слова: *околоушная железа северного оленя, α- амилаза, гельфильтрация, гельэлектрофорез, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ).*

Введение

В настоящее время растет популярность препаратов природного происхождения, полученных из органов и тканей животных.

В России, помимо традиционного использования крупного рогатого скота и свиней, в качестве донора органов используется также и северный олень. Сырье северного оленя содержит более 80 жизненно важных для организма веществ: аминокислоты, гормоны, пептиды, различные минеральные вещества. Богатство и сложность химического состава сырья определяет его воздействия на организм человека.

α-Амилаза (диастаза, α-D-1,4-глюкангидролаза, КФ 3.2.1.1.) относится к классу гидролаз. Она катализирует гидролиз α-1,4-гликозидных связей крахмала, гликогена и родственных им полисахаридов. Конечными продуктами являются олигосахариды, имеющие α-конфигурацию и содержащие смесь мальтозы, мальтотриозы и расщеплённых олигосахаридов, которые содержат α-1,4 и α-1,6-связи.

Молекулярная масса фермента около 48000 Да. В состав молекулы α–амилазы входит атом кальция, который не только активирует фермент, но и защищает его от действия протеиназ. В крови α – амилаза представлена двумя изоферментами: панкреатическим (Р тип) и слюнным (S тип). Каждый из этих типов делится на несколько фракций. Изофермент S-типа составляет в целом 45-70% (в среднем 57%), остальное приходится на долю Р-типа.[1]

Из литературных данных известно, что высокая активность α-амилазы наблюдается в поджелудочной железе крупного рогатого скота. Активность фермента также обнаруживается в толстом и тонком кишечнике, скелетных мышцах, печени, почках, легких, фаллопиевых трубах, жировой ткани.

Экспериментальная часть

Целью работы явилось определение качественного и количественного состава содержания биологически активных веществ (БАВ) в околоушной железе северного оленя и подбор оптимальных условий выделения α-амилазы.

Для определения оптимальных условий проведения процесса экстракции α-Амилазы из околоушной железы северного оленя были проведены исследования зависимости концентрации белка в экстракте от использования различных экстрагентов. В качестве экстрагентов были выбраны уксусная кислота (0,01н, 0,1н уксусная кислота), серная кислота (0,01 н., 0,1 н. серная кислота) и изотонический раствор. На рис. 1 представлена зависимость концентрации белка в экстракте от различных экстрагентов.

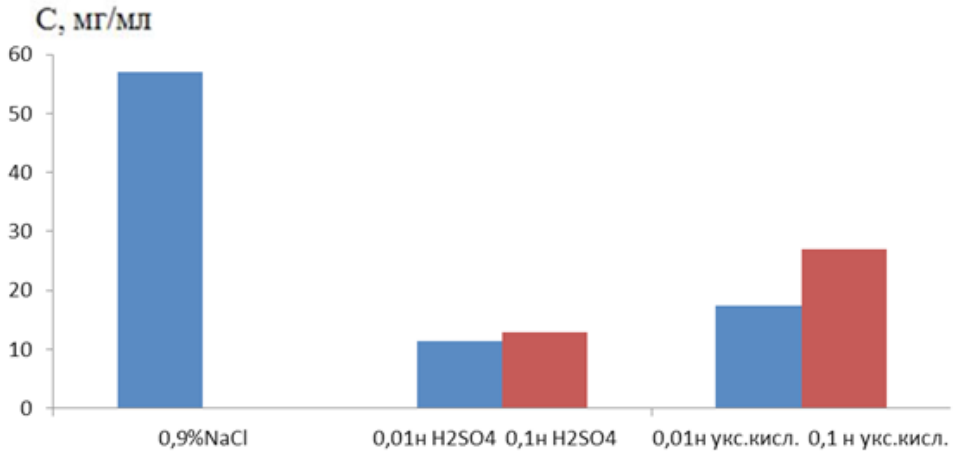


Рис. 1. Зависимость концентрации белка в экстракте от различных экстрагентов

Показано, что оптимальным экстрагентом является 0,9 % NaCl, так как при его использовании концентрация белка в экстракте в 1,5-2 раза больше, чем при использовании уксусной и серной кислот.

Были проведены исследования по изучению влияния степени измельчения и времени проведения процесса экстракции. Установлено, что наиболее эффективным является измельчение околоушной железы до размера 5-8 мм при проведении процесса экстракции в течение 1 часа. Процесс осуществлялся при непрерывном перемешивании при температуре 1-5 °С. [2] Отделение жмыха проводилось центрифугированием при температуре 1-5° С.

В полученном осветленном экстракте был проведен гельхроматографический белкового состава околоушной железы северного оленя на сефадексе G – 75 фирмы «Sigma».

Результаты гельхроматографического анализа представлены на рис. 2.

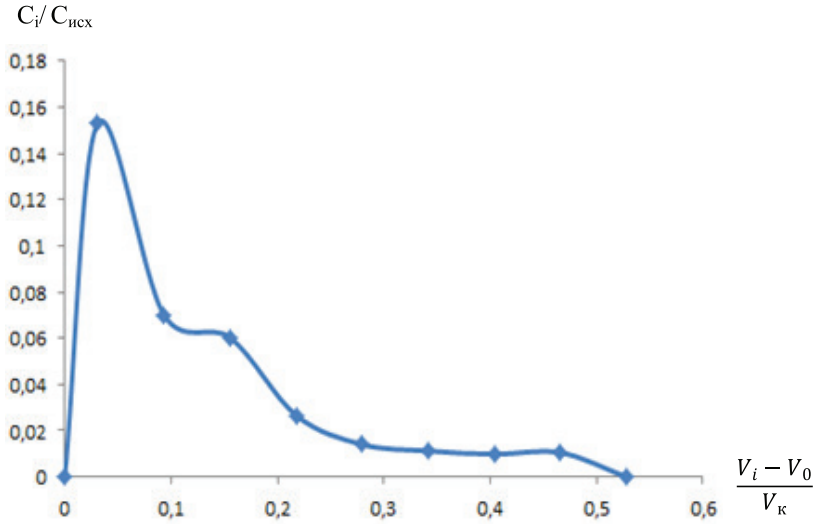


Рис. 2. Гельхроматографический анализ экстракта из околоушной железы северного оленя
$C_i/C_{исх}$ – концентрация белка в экстракте, мг/мл;
V_i – объём фракции, мл; V_0 – свободный объём колонки, мл; Vк – объём хроматографической колонки, мл

Из гельхроматограммы, представленной на рис.2 видно, что в экстракте присутствует два белковых пика с молекулярными массами: I пик – около 50 кДа (проявляет амилолитическую активность), что соответствует литературным данным представленным выше, II пик – около 31 кДа (не проявляет амилолитическую активность). Таким образом, из рис. 2 следует, что белковые примеси имеют молекулярную массу ниже, чем целевой продукт. Поэтому они могут быть отделены от амилазы сорбционно-хроматографическими и мембранными методами.

Для подтверждения компонентного состава экстракта околоушной железы северного оленя был использован электрофорез белков в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия по Лэммли.

Показано, что гель-электрофореграмма полностью подтверждает результаты гельхроматографического анализа.

Для анализа аминокислотного состава околоушной железы методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) получали очищенный экстракт методом высаливания. Высаливание белков в экстрактах проводили сульфатом аммония при степени насыщения 0,8. Данный анализ показал, что в экстракте околоушной железы северного оленя содержится 14 аминокислот, из которых 7 являются незаменимыми.

Таким образом, подобраны оптимальные условия проведения процесса экстракции α-амилазы из околоушной железы северного оленя и определен количественный и качественный состав данного сырья.

Выводы

Таким образом, методом гельхроматографии был определён белковый состав околоушной железы северного оленя. Методом ВЭЖХ определён аминокислотный состав околоушной железы северного оленя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рогожин, Ю. В. Организационные и экономические основы развития оленеводства в Республике Саха (Якутия)/Ю. В. Рогожин, В. В. Рогожин//Вестник. ИрГТУ, № 2(42), 2010. – с. 97-102.

Способ первичной обработки животного сырья для получения биологически активных веществ. Доступно на: http://bankpatentov.ru/node/263139 [Дата обращения: 20.09.2018].

SUMMARY

EXTRACTION OF BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCES FROM THE SALIVARY GLAND OF NORTHERN DEERS

Yanushevskaya Yu. D., Master of the 2 course
Zabavkina AA, stud. 4 courses
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Qualitative and quantitative content of biological active substances (BAS) in the salivary gland of northern reindeers was determined. Optimal conditions of extraction of α-amylase from the salivary gland of northern reindeers were selected.

Key words: *salivary gland of a northern deer, amylase, gel-filtration, gel-electrophoresis, high performance l iquid chromatography (HPLC).*

REFERENCES

1. Rogozhin Y. V. Organizational and economic bases of reindeer husbandry development in the Republic of Sakha (Yakutia)/Y. V. Rogozhin, V.V. Rogozhin//Vestnik. ISTU, № 2(42), 2010. – c. 97-102 (in Russian)

2. The method of obtaining semi-finished product from endocrine, enzyme and special animal raw material for production biological active drugs. Available at: http://www.findpatent.ru/patent/183/1837784.html [Accessed 20 September, 2018] (In Russian)

СЕКЦИЯ 3. ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ. АДДИТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ФАРМАЦИИ. ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА – ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

РАЗРАБОТКА СИСТЕМЫ ДОКУМЕНТАЦИИ В GMP ТРЕНИНГ-ЦЕНТРЕ

Абрамова В.С., студ. 4 курса
Руководитель: **Басевич А.В.**, канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: veronika.abramova@pharminnotech.com

Разработана система документации для опытно-промышленных участков на примере GMP тренинг-центра с учетом особенности непромышленного производства лекарственных препаратов.

Ключевые слова: *политика в области качества, система менеджмента качества, спецификации, стандарты предприятия, стандартные операционные процедуры, технологические инструкции, журналы, отчеты, структура документации.*

Современные фармацевтические предприятия по производству безопасных и эффективных лекарственных препаратов, а также опытно-промышленные участки должны соответствовать требованиям правил надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice – GMP). В Российской Федерации правила GMP представлены приказом Минпромторга России от 14.06.2013 N 916 (ред. от 18.12.2015) «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики». Одна из глав приказа посвящена фармацевтической системе качества. Для обеспечения эффективного функционирования и контроля систему качества необходимо задокументировать. Рекомендации по оформлению организационно-технологической документации описываются в ГОСТ Р 52550-2006 «Производство лекарственных средств. Организационно-технологическая документация».

Экспериментальная часть

Целью данной работы является создание системы документации для опытно-промышленных участков на примере GMP тренинг-центра СПХФУ.

Для достижения поставленной цели были поставлены следующие задачи:

- исследовать структуру документации фармацевтических предприятий;
- преобразовать данную структуру, основываясь на принципе действия подразделения;
- разработать отсутствующую документацию.

Документацию предприятий по производству лекарственных препаратов можно представить структурой, изображенной на рисунке 1. К основной документации относится руководство по качеству. К документации 2 уровня – стандарты предприятия (СТП), валидационный мастер-план (Validation Master Plan – VMP), регистрационное досье на лекарственный препарат и т.п. Обязательная регламентирующая документация включает в себя стандартные операционные процедуры (СОП) и технологические инструкции. Рабочая документация представлена журналами, протоколами, записями и тому подобное.

Однако, подобная структура для применения к GMP центру будет некорректна. Так как центр является частью СПХФУ, то его система документации должна содержать как общеуниверситетские, так и специализированные документы. Кроме того, в тренинг-центре производство лекарственных препаратов осуществляется с целью отработки и разработки методик, а работники – это обучающиеся и научные сотрудники. Поэтому для решения следующей задачи необходимо наполнить имеющиеся уровни документацией, подходящей для GMP центра. Первые два уровня принадлежат документам, которые действуют в рамках всего ВУЗа, например, политика в области качества. Тогда третий и четвертый уровни относятся к тренинг-центру. Третий уровень по общей структуре – это уровень регламентирующей документации.

Выделим на данном уровне подуровни, которые регламентируют работу GMP центра. Действующая на данный момент политика в области качества предназначена для Университета в целом, в планируемой структуре будет разработана отдельно для GMP центра, что и станет первым подуровнем. Система менеджмента качества представит систему разработки и ведения документации, учитывающие специфику тренинг-центра, а также отразит виды деятельности и правила нахождения и работы в GMP центре. Вторым подуровнем опытно-промышленных участков являются различные стандарты, описывающие ключевые направления действий для обеспечения правильной и согласованной работы. Например, правила разработки СОП, правила квалификации оборудования и т.п. В качестве третьего подуровня выступят уточненные СОП по конкретному виду деятельности и технологические инструкции к оборудованию. Четвертый уровень, содержащий документацию, подтверждающую выполнение тех или иных действий, можно оставить неизменным – журналы, отчеты, протоколы и т.п.



Рис. 1. Структура документации фармацевтических предприятий

Таблица 1

Сравнительная характеристика структуры документации фармацевтического предприятия и GMP центра в составе СПХФУ

Уровень	Документы, представленные на фармацевтическом предприятии	Документы, представленные в GMP центре в составе СПХФУ
1	Руководство по качеству	Общеуниверситетская документация
2	СТП, VMP, досье на лекарственный препарат и т.п.	
3	СОП и технологические инструкции	1. Политика в области качества GMP центра
		2. Стандарты GMP центра
		3. СОП и технологические инструкции
4	Журналы, записи, протоколы и т.д.	

Таким образом, в таблице 1 представлена сравнительная характеристика системы документации для фармацевтических производств и для тренинг-центра. Данная структура для опытно-промышленных участков подобно GMP центру, не специализирующихся на промышленном выпуске препаратов и являющихся подразделением какой-либо организации, будет предпочтительной. Она одновременно сохраняет общий вид структуры документации и учитывает особенности работы в GMP центре, включая компетентность работающего персонала.

Вывод

Разработана структура документации GMP тренинг-центра с учетом специфики производства лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 N 916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики». [Электронный ресурс]. Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_152004/ [Дата обращения – 15.02.2019]

2. ГОСТ Р 52550-2006 «Производство лекарственных средств. Организационно-технологическая документация». [Электронный ресурс]. Доступно на: http://docs.cntd.ru/document/gost-r-52550-2006 [Дата обращения – 15.02.2019]

SUMMARY

DEVELOPMENT OF A DOCUMENTATION SYSTEM IN THE GMP TRAINING CENTER

Abramova V.S., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A procedure has been developed documentation system for pilot industrial production sites using the example of a GMP training center, taking into account the particularities of non-industrial production of drugs.

Key words: *quality policy, quality management system, specifications, enterprise standards, standard operating procedures, process instructions, journals, reports, documentation structure.*

REFERENCES

1. Order of the Ministry of Industry and Trade of Russia of June 14, 2013 N 916 «On Approval of the Rules of Good Manufacturing Practice». Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_152004/ [Accessed 15 February, 2019]

2. GOST R 52550-2006 «Manufacturing of medicinal products. Organizing and technological documentation». Available at: http://docs.cntd.ru/document/gost-r-52550-2006 [Accessed 15 February, 2019]

РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОТДЕЛЕ RESEARCH & DEVELOPMENT (С УЧЕТОМ КОНЦЕПЦИИ QUALITY BY DESIGN)

Андреева П.И., студ. 4 курса
Руководители: [1]**Басевич А.В.,** канд. фарм. наук, доцент;
[2]**Дзюба А.С.**, канд. фарм. наук, руководитель отдела разработки и развития;
[1]Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация;
[2]АО «Фармпроект»,
192236 Санкт-Петербург, ул. Софийская, 14, Российская Федерация

E-mail: polina.andreeva@pharminnotech.com

В данной статье рассмотрен процесс проведения исследования в R&D при запуске нового препарата на действующем фармацевтическом предприятии, на основе полученных данных разработан алгоритм проведения исследования с учетом концепции QbD.

Ключевые слова: *фармацевтическая разработка, дженерик, алгоритм.*

Фармацевтическая разработка – это основополагающий элемент в фармацевтической системе качества, ее главной задачей является получение экономически выгодного, качественного и безопасного лекарствен-

ного препарата. Именно с фармацевтической разработки начинается процесс внедрения нового препарата на производство, поэтому рассмотрение данного процесса всегда остается актуально [1].

Цель данной работы – разработать алгоритм действий при проведении исследования при разработке нового лекарственного препарата, который можно применять в производственном процессе.

Экспериментальная часть

Изначально были поставлены следующие задачи: 1) проанализировать постадийно процесс разработки дженерика на действующем фармацевтическом предприятии; 2) определить критические операции процесса разработки; 3) разработать алгоритм действий при проведении исследования.

В ходе исследований была изучена работа производственных отделов АО «ФП», принимающих участие в фармацевтической разработке, а также проанализирован отчет по фармацевтической разработке препарата «ЭКБ». На основание полученных данных по взаимодействию отделов и с учетом концепции Quality by Design был разработан алгоритм, проведения фармацевтической разработки. Все действия алгоритма разбиты на 5 этапов [2].

Разработанный алгоритм представлен на рисунках 1 и 2. Рассмотрим первые четыре этапа данного процесса поэтапно.

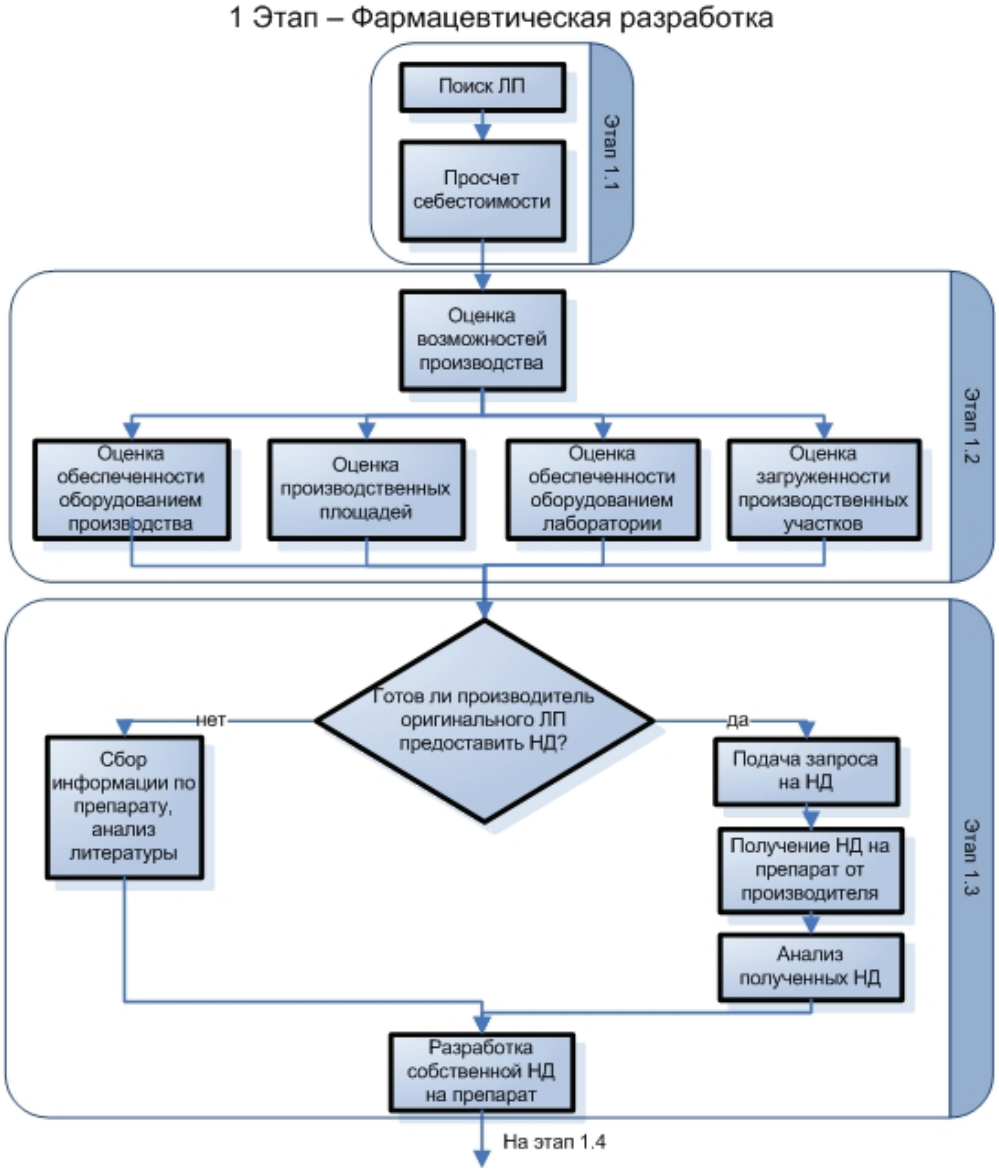


Рис. 1. Алгоритм проведения фармацевтической разработки. 1 часть

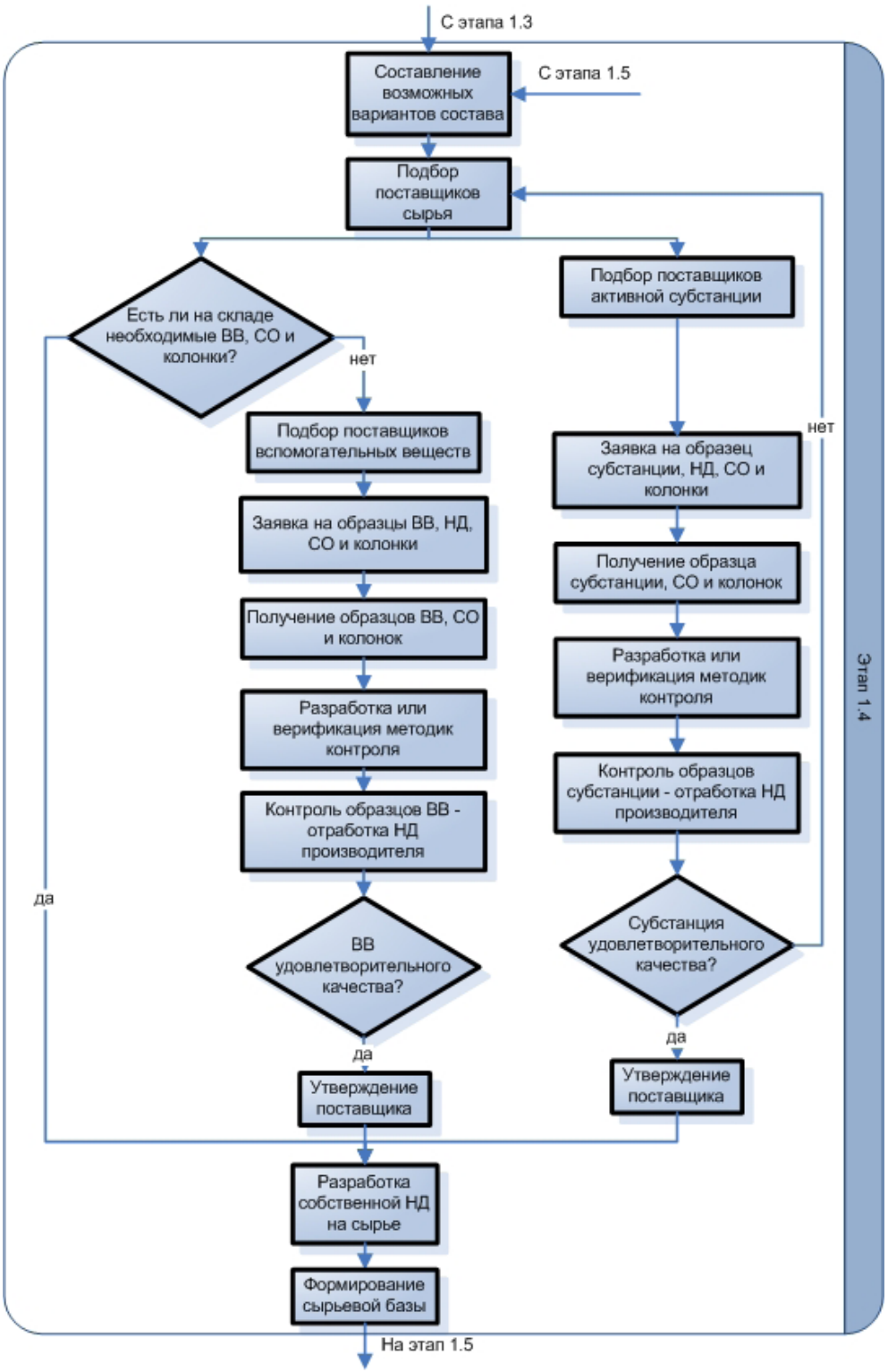


Рис. 2. Алгоритм проведения фармацевтической разработки. 2 часть

Алгоритм включает в себя следующую последовательность действий персонала. На этапе 1.1 проводится поиск объекта для фармацевтической разработки – перспективного лекарственного препарата-дженерика для выпуска, с точки зрения, его экономической выгоды для предприятия. Данный этап осуществляют отдел маркетинга и отдел разработки и развития.

Если проект признается экономически выгодным, то информацию о лекарственном препарате (ЛП) и его возможной технологии производства передают в отдел главного технолога.

На этапе 1.2 специалист отдела главного технолога оценивает предложенный ему ЛП и делает выводы о теоритической возможности реализации производства с учетом имеющегося оборудования на данном предприятии, и о том, будет ли это целесообразно, учитывая загруженность тех или иных линий производства. Также оценивается достаточность оснащения аналитической лаборатории оборудованием и производственных площадей предприятия.

На этапе 1.3 предприятие по договоренности с производителем оригинального ЛП покупает нормативную документацию (НД) на данный ЛП. НД передается в отдел контроля качества (ОКК), где происходит анализ документа, вносятся изменения, в соответствии со спецификой нового производства и составляется собственная НД. Если НД на ЛП недоступна, то для составления собственной НД используются литературные источники, например, Фармакопеи различных стран, в том числе Европейская Фармакопея.

На этапе 1.4 инженер отдела разработок получает НД и на ее основе разрабатывает состав ЛП. Составы определяются для разных схем производства ЛП, например, для получения гранулята методами сухой или влажной грануляции составляется два состава вспомогательных веществ (ВВ). При взаимодействии с отделом закупок определяются конкретные поставщики сырья. Подбор поставщиков для активной фармацевтической субстанции (АФС) и для ВВ проводятся параллельно, так как закупить АФС значительно сложнее, а большинство ВВ закупается при использовании базы проверенных поставщиков. Одновременно с образцами сырья заказываются стандартные образцы (СО) и колонки, необходимые для анализа. Непосредственно перед проведением контроля сырья сотрудники ОКК разрабатывают или проводят верификацию методик, по которым будет проводится анализ. Далее ОКК проводит входной контроль образцов сырья, по результатам которого утверждают поставщиков. Затем разрабатывается собственная НД на сырье, а также методики контроля.

Выводы

Таким образом, в ходе работы был разработан алгоритм проведения исследования при разработке нового ЛП. Представленный алгоритм представляет собой законченную схему действий и готов к применению в производственном процессе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Быковский С., Василенко И., Демина Н. и др. Фармацевтическая разработка. Концепция и практические рекомендации. М.: Перо; 2015: 286.

2. Электронный ресурс: http://www.ich.org // ICH Q8. 2009. International Conference On Harmonisation, Pharmaceutical Development

SUMMARY

CREATION OF AN ALGORITHM TO CONDUCT A RESEARCH IN RESEARCH & DEVELOPMENT DEPARTMENT (MINDING THE CONCEPT OF QUALITY BY DESIGN)

Andreeva P.I., 4th year student

[1]St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

[2]JSC «Farmproekt»;
192236 St. Petersburg, ul. Sofijskaja, 14, Russian Federation

This article describes the process of conducting a research in R&D when launching a new drug. Based on the obtained data, an algorithm has been developed to carry out a study minding the concept of QbD.

Key words: *pharmaceutical development, generic, algorithm.*

REFERENCES

1. Bykovskij S., Vasilenko I., Demina N. i dr. Farmacevticheskaja razrabotka. Koncepcija i prakticheskie rekomendacii. M.: Pero; 2015: 286. (in Russian).

2. Electronic resource: http://www.ich.org // ICH Q8. 2009. International Conference On Harmonisation, Pharmaceutical Development.

СТАНДАРТИЗАЦИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА ДОННИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ТРАВЫ

Ароян М.В., асп. 3 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 установленных условиях был наработан экстракт сухой донника лекарственного травы, содержащего флавоноиды и проведена его стандартизация по показателям: описание, подлинность, потеря в массе при высушивании, насыпной объем, количественное содержание.

Ключевые слова: *сухой экстракт, стандартизация, донник лекарственный.*

Экстракты нашли широкое распространение на современном фармацевтическом рынке как в качестве самостоятельной лекарственной формы так и в качестве компонентов лекарственных препаратов и лечебно-косметических средств [3]. Важным является вопрос стандартизации сухих экстрактов [1]. Целью настоящего исследования являлась стандартизация сухого экстракта донника лекарственного травы, содержащего флавоноиды.

Экспериментальная часть

Материалы и методы. Для получения сухого экстракта, содержащего флавоноиды, брали навеску измельчённого сырья донника лекарственного травы заготовленного в 2016-2017 годах в Ставропольском крае. Процесс экстрагирования проводили методом мацерации с использованием ультразвука. Полученное спиртоводное извлечение отстаивали при температуре от 8°С до 10°С с дальнейшей фильтрацией. Очищенное спиртоводное извлечение упаривали с последующей сушкой в сушильном шкафу при температуре от 55°С до 60°С. Полученный сухой экстракт измельчали до размера частиц 1,0 (мм). Качественный анализ полученного сухого экстракта на присутствие действующих веществ (флавоноидов) проводили методом тонкослойной хроматографии. Количественное определение суммы флавоноидов в сухом экстракте проводили методом дифференциальной спектрофотометрии [2].

Результаты по определению показателей качества экстракта сухого донника лекарственного травы представлены в таблице.

Таблица

Спецификация показателей качества сухого экстракта донника лекарственного травы

Тесты	Метод	Норма	Экспериментальные значения
Описание	Визуально	Порошок темно-коричневого цвета, с характерным запахом, горького вкуса.	Порошок темно-коричневого цвета, с характерным запахом, горького вкуса.
Подлинность	ТСХ ГФ XIV	Не менее 2-х пятен с Rf 0,64, 0,79 соответствующих флавоноидам	Не менее 2-х пятен с Rf 0,64, 0,79 соответствующих флавоноидам
Потеря в массе при высушивании, %	ГФ XIV	Не более 5,00	2,86 ± 0,72
Насыпной объем, г/см^3	ГФ XIV	–	До уплотнения 0,48 ± 0,03 После уплотнения 0,66 ± 0,02
Количественное содержание флавоноидов, %	Спектрофотометрический ГФ XIV	Не менее 5,00	7,71± 0,18
Масса (объем) содержимого упаковки	По 5 г в герметичную полимерную тару		
Хранение	В защищенном от света месте при температуре от 15°С до 25 °С		

Выводы

Получен сухой экстракт и проведена его стандартизация по следующим показателям: описание, подлинность, потеря в массе при высушивании, насыпной объем, количественное содержание.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 2. ОФС.1.4.1.0021.15 «Экстракты». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php

2. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 1. ОФС.1.2.1.1.0003.15 «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php

3. Евсеева С.Б. Сысуев Б.Б. Экстракты растительного сырья как компоненты косметических и наружных лекарственных средств: ассортимент продукции, особенности получения (обзор). Фармация и фармакология. 2016; 3: 4. – 37.

SUMMARY

STANDARDIZATION OF DRY EXTRACT OF DONNIK MEDICINAL HERBS

Aroyan M.V., 2st year phd

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Under the established conditions, a dry Melilótus officinális extract of a medicinal herb containing flavonoids was produced and its standardization was carried out according to indicators: description, authenticity, weight loss on drying, bulk volume, quantitative content.

Key words: *dry extract, standardization, Melilotus officinalis.*

REFERENCES

1. Gosudarstvennaja farmakopeja RF XIV izd. Tom 1. OFS.1.2.1.1.0003.15 «Spektrofotometrija v ul'trafioletovoj i vidimoj oblastjah». [Jelektronnoe izdanie]. Rezhim dostupa: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php (in Russian).

2. Gosudarstvennaja farmakopeja RF XIV izd. Tom 1. OFS.1.2.1.1.0003.15 «Spektrofotometrija v ul'trafioletovoj i vidimoj oblastjah». [Jelektronnoe izdanie]. Rezhim dostupa: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php (in Russian).

3. Evseeva S.B. Sysuev B.B. Jekstrakty rastitel'nogo syr'ja kak komponenty kosmeticheskih i naruzhnyh lekarstvennyh sredstv: assortiment produkcii, osobennosti poluchenija (obzor). Farmacija i farmakologija. 2016; 3: 4. – 37. (in Russian).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЕЧНОЙ ТОЧКИ ПЕРВИЧНОЙ СУШКИ ВО ВРЕМЯ ЛИОФИЛИЗАЦИИ

Багаев И.А., маг. 2 года обучения

Руководитель: **Маркова А.В.**, канд. техн. наук, доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

***E-mail*:** ivan.bagaev@pharminnotech.com

В данной статье рассматриваются методы определения конечной точки этапа первичной сушки, как одного из наиболее важных и критических во время лиофильной сушки.

Ключевые слова: *Сублимационная сушка, первичная сушка, конечная точка первичной сушки.*

Лиофильная сушка (лиофилизация, сублимационная сушка) –массообменный технологический процесс, при котором удаление растворителя происходит путем сублимации, то есть переходом его из твердо-

го агрегатного состояния в газообразное, минуя жидкое. Сублимационная сушка состоит из трех основных этапов: замораживание, первичная сушка, вторичная сушка.

Лиофилизация – очень сложный процесс, требующий уникальных знаний в области техники, химии и биологии. В прошлом процесс лиофилизации в основном развивался методом проб и ошибок, что приводило к длительным и дорогостоящим усилиям по разработке как в лабораторных, так и в коммерческих масштабах. Первичная сушка, которая является самым длинным и сложным этапом, всегда была в центре внимания оптимизации цикла, поскольку она оказывает наибольшее экономическое влияние.

Первичная сушка заканчивается, когда вся свободная влага удалена из замороженного продукта. Существуют различные методы определения конечной точки первичной сушки, например:

1. Сравнительное измерение давления (то есть, измерение давления с помощью датчиков Пирани и емкостного манометра – баратрона);
2. Измерение давления в конденсаторе;
3. Измерение концентрации водяного пара с помощью перестраиваемой диодной лазерной абсорбционной спектроскопии (ТДЛАС);
4. Мониторинг сушки с помощью газоплазменной спектроскопии (с помощью плазменного датчика Lyotrack);
5. С помощью датчиков температуры;
6. Тест на повышение давления (манометрическое измерение температуры – МИТ) [1].

Первые три метода включают различные способы измерения состава газа в сушильной камере или в канале, соединяющем камеру и конденсатор. Во время первичной сушки газовый состав в основном состоит из водяного пара [1]. Это связано с тем, что молярный поток водяного пара намного выше, чем у азота, который используется для контроля давления в камере. Когда первичная сушка заканчивается, газовый состав меняется с водяного пара на азот. Следовательно, резкое уменьшение количества водяного пара во время первичной сушки может использоваться как показатель конечной точки первичной сушки.

Метод определения влажности с помощью датчика Lyotrack основан на оптической эмиссионной спектроскопии и позволяет измерять концентрацию водяного пара в процессе сушки. Он состоит из генератора плазмы и оптического спектрометра. Генератор плазмы создает радиочастотную волну (440 МГц), энергия которой передается газам, присутствующим внутри плазменной трубки, через радиочастотную антенну. Газ внутри плазменной трубки становится плазмой, которая состоит из атомов и молекул (возбужденных или нет), ионов, электронов и фотонов. Возбужденный атом не стабилен и при снятии возбуждения мгновенно возвращается к своему начальному энергетическому уровню. На этом этапе он будет излучать свет. Длины волн излучаемого света являются характерными признаками для идентификации атома или молекулы. Точка, в которой концентрация водяного пара начинает резко уменьшаться, указывает на то, что состав газа изменяется, и, следовательно, процесс сублимации завершен [1].

Использование датчиков температуры, которые помещают во флаконы с продуктом. Пока продолжается сублимация, продукт имеет меньшую температуру, чем полка, так как процесс сублимации является эндотермическим. Сигналом о конце стадии первичной сушки, то есть сублимации, является тот момент, когда температура продукта, измеренная датчиком температуры, поднимается до тех пор, пока она не достигнет температуры полки. Одним из главных минусов данного метода является неправильно расположение датчика во флаконе, что может привезти к искаженным показаниям датчика, в результате которых продукт может разрушиться. Также датчик температуры, помещенный во флакон, отличает этот конкретный флакон от флаконов с продуктом без температурного датчика [2]. Это различие может вызвать другое поведение зародышеобразования в этом флаконе во время замораживания, что, в свою очередь, может повлиять на скорость первичной сушки. Через провода от датчика также может происходить дополнительная передача энергии (в виде тепла) посредством проводимости по проводу. Флаконы, расположенные по краям полки, получают дополнительное количество радиационного тепла с боков [2]. Температура их продукта выше, а время первичной сушки короче, чем для флаконов в центре. Учитывая все это, когда показания температурного датчика показывают, что конечная точка первичной сушки достигнута, следует добавить запас времени сушки, чтобы учесть, возможно, более низкие скорости первичной сушки во флаконах без датчиков.

Испытание на повышение давления – это тест, основанный на измерении температуры продукта во время первичной сушки путем быстрой изоляции камеры от конденсатора на короткое время (≈ 25 с) и анализа повышения давления в течение этого периода. Этот анализ позволяет определить давление пара льда на границе сублимации, температуру продукта и сопротивление массообмена высушенного продукта [2]. Однако полученные данные точно измеряют давление паров льда только до тех пор, пока система остается в процессе первичной сушки. В конце первичной сушки повышение давления паров воды незначительное или отсутствует, поскольку весь лед испаряется, и, следовательно, рассчитанное давление пара воды становится равным давлению в камере. Таким образом, близкое приближение расчетного давления паров льда к давлению в камере служит основой критерия окончания первичной сушки.

Из-за сложностей процесса и затрат, связанных с экспериментами, оборудованием для определения конечной точки первичной сушки, математическое моделирование сублимационной сушки становится более полезным и экономически эффективным для исследований и разработки процесса и оборудования. Для моделирования отдельных этапов процесса сушки было создано много числовых моделей.

Модели для прогнозирования сублимационной сушки основаны на сложных уравнениях тепло- и массопереноса, имеющих трудное решение и включающих переменные, которые трудно точно измерить экспериментально.

Самые простые модели основаны на предположении о псевдо-стационарном состоянии модели равномерно отступающего ледяного фронта. Одна из таких моделей разработана Пикалем. Псевдо-стационарное состояние существует до тех пор, пока количество тепла, поступающего в продукт, уравновешивается количеством тепла, отводимого посредством сублимации льда. В этих условиях температура продукта существенно не изменяется. Вопреки экспериментальным результатам он предполагает плоскую границу раздела сублимации, перемещающуюся от поверхности замороженного раствора к дну флакона, игнорируя эффекты радиационного ввода тепла через стенки флакона [3]. Несмотря на упрощение, модель Пикаля показывает хорошие результаты для прогнозирования скоростей сублимации и времени первичной сушки, которые совпадают с экспериментальными данными [3].

Другая модель была создана Шиханом и Лиаписом [3]. Авторы разработали динамическую модель, которая включает изменение формы отступающей границы между замороженным раствором и первичным высушенным продуктом. Основная задача авторов – создание прогностической теоретической модели для сокращения времени разработки процесса. Чтобы достичь этого, модель должна быть способна прогнозировать и описывать положение, форму, скорость и распределение температуры движущейся границы между замороженным раствором и первичной высушенной структурой. Также данная модель включает в себя симуляцию прогресса вторичной сушки. Расчеты для модели основаны на подводе тепла с трех сторон: сверху, снизу и сбоку. Считается, что подвод тепла с боков и сверху происходит исключительно от излучения. При подводе тепла снизу радиационная передача тепла не учитывается. Для полного описания первичной сушки используется набор из 32 уравнений.

Таким образом, этап первичной сушки является одним из самых критических во время лиофилизации, поскольку некорректное определение конечной точки первичной сушки может привести к разрушению продукта. Определить конец первичной сушки можно различными способами. Каждый из методов имеет как свои плюсы, так и минусы. Чтобы быть уверенным в нахождении конечной точки первичной сушки, необходимо использовать приборный метод определения конца первичной сушки в комбинации с математическим моделированием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Patel Sajal M., Doen Takayuki, Pikal Michael J. Determination of End Point of Primary Drying in Freeze-Drying Process Control. AAPS PharmSciTech. 2010: 73–84.

2. Hottot A., Andrieu J., Hoang V., Shalaev E. Y., Gatlin L. A., Ricketts S. Experimental study and modeling of freeze-drying in syringe configuration. Part II: Mass and heat transfer parameters and sublimation end-points. Drying Technology, 2009: 49–58.

3. Graberg Silja von. Freeze Drying from Small Containers: Heat and Mass Transfer and Implications on Process Design. 2011: 23 – 25.

SUMMARY

DETERMINATION OF THE E*ND POINT OF PRIMARY DRYING DURING LYOFILIZATION*

Bagaev I.A., 2nd year magistr student
St. Petersburg State of Chemical-Pharmaceutics University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

This article discusses methods for determining the end of the primary drying stage, as one of the most important and critical during freeze-drying.

Key words: *Freeze-drying, primary drying, end of primary drying.*

REFERENCES

1. Patel Sajal M., Doen Takayuki, Pikal Michael J. Determination of End Point of Primary Drying in Freeze-Drying Process Control. AAPS PharmSciTech. 2010: 73–84.

2. Hottot A., Andrieu J., Hoang V., Shalaev E. Y., Gatlin L. A., Ricketts S. Experimental study and modeling of freeze-drying in syringe configuration. Part II: Mass and heat transfer parameters and sublimation end-points. Drying Technology, 2009: 49–58.

3. Graberg Silja von. Freeze Drying from Small Containers: Heat and Mass Transfer and Implications on Process Design. 2011: 23 – 25.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ТЕСТ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ КАК ИНСТРУМЕНТ ОЦЕНКИ ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Батуева А.А., студ. 5 курса, Теорель А., студ. 5 курса,
Дружининская О.В., ассист.
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: anastasija.batueva@pharminnotech.com

В обзорной статье затронуты вопросы актуальности проведения сравнительного теста кинетики растворения при оценке взаимозаменяемости генерических лекарственных препаратов как наиболее доступного в сравнении с исследованиями *in vivo*.

Ключевые слова: *эквивалентность in vitro, взаимозаменяемость, биовейвер, дженерики, сравнительный тест кинетики растворения.*

Важной тенденцией развития современного фармацевтического рынка является высокая степень насыщения его базовых сегментов за счет внедрения в практику воспроизведенных лекарственных препаратов (ЛП) [1]. Согласно данным аналитического отчёта DSM Group, их доля в объеме продаж за первые девять месяцев 2017 г. и 2018 г. составила 86,4% в натуральном выражении и согласно прогнозам, цифра будет только увеличиваться [2]. Во многом такая ситуация объясняется упрощенной процедурой государственной регистрации генерических ЛП и их более низкой стоимостью, что уменьшает издержки производителей и потребителей.

Референтный ЛП, согласно Федеральному закону от 12.04.2010 №61-ФЗ, это препарат, который впервые зарегистрирован в Российской Федерации, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств (ЛС) и клинических исследований ЛП [3].

Воспроизведенный ЛП – препарат, который имеет такой же качественный состав и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и референтный ЛП, и биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого референтному ЛП подтверждена соответствующими исследованиями [3].

Использование воспроизведенных ЛП целесообразно с терапевтической и экономической точки зрения в том случае, если они обладают доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного ЛП и имеют эквивалентные ему качественный и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения, т. е. являются взаимозаменяемыми ЛП. Взаимозаменяемость препаратов для медицинского применения определяется в соответствии с Правилами, утвержденными постановлением Правительства РФ от 28 октября 2015 г. [4].

Согласно позиции ЕС [5,6], ВОЗ [7], FDA [8], подтверждение биоэквивалентности фармацевтически эквивалентных или альтернативных ЛП в одном из вариантов может быть получено в результате проведения сравнительных исследований *in vitro* (проводятся, например, для пероральных ЛС с немедленным высвобождением по процедуре биовейвер в соответствии с Биофармацевтической классификационной системой (БКС)) [9].

Одним из элементов процедуры биовейвер является сравнительный тест кинетики растворения (СТКР), используемый для установления эквивалентности профиля растворения исследуемого препарата по отношению к референтному препарату в условиях, близких к физиологическим условиям желудочно-кишечного тракта [10]. В Российской Федерации проведение СТКР регулируется «Руководством по экспертизе лекарственных средств» (Том 1, 2013 г.; Том 3, 2014 г.; ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России) [11,12], «Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза» (2016 г.) [13] и др.

В исследовании используют 12 проб (образцов) каждого ЛП для обеспечения статистической достоверности. В качестве сред растворения обычно используют, если не указано иное, среды: с pH 1,2; 4,5; 6,8. Буферные растворы с pH 1,2; 4,5; 6,8 соответствуют средам желудка, двенадцатиперстной кишки и тонкого кишечника, где происходит наиболее интенсивное растворение и всасывание лекарственного препарата. Как правило, среда с pH 1,2 готовится из натрия хлорида и раствора хлористоводородной кислоты, в состав буферного раствора с pH 4,5 входит уксусная кислота и ацетат натрия, буферный раствор с pH 6,8 готовится из фосфатов натрия и калия разной степени замещённости. Объем среды растворения, соответствующий стандартным условиям, составляет 900 мл или менее, температура среды растворения должна находиться в пределах 37±1 °C на протяжении всего эксперимента. В качестве оборудования чаще всего используют аппараты «Вращающаяся корзинка» и «Лопастная мешалка». Выбор временных точек для отбора проб определяется индивидуально для каждого препарата в зависимости от класса по БКС, при этом минимальное количество временных точек – три, не считая нулевой. Обычно используют точки 10, 15, 20, 30, 45 мин, из которых 15 и 30 мин являются обязательными [14].

Для количественной оценки, высвободившейся активной фармацевтической субстанции, используют только валидированные методики. Чаще всего определение проводят методом спектрофотометрии в виду его низкой стоимости, быстроты анализа и отсутствия необходимости наличия сложных навыков и высокой квалификации. Затем проводится математический анализ результатов, в ходе которого рассчитывается фактор сходимости f_2, позволяющий количественно оценить эквивалентность профилей растворения и сделать заключение о взаимозаменяемости ЛП [14].

СТКР в настоящее время является ценным инструментом исследования поведения лекарственных препаратов *in vitro* и одним из главных методов медико-биологического контроля эффективности воспроизведенных ЛС [14,15].

В связи с актуальностью данной темы, планируется проведение СТКР по процедуре биовейвер для препаратов различных классов по БКС (на примере рабепразола и парацетамола) с целью оценки взаимозаменяемости ЛП разных производителей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Олейникова, Т.А. Анализ тенденций развития фармацевтического рынка нестероидных противовоспалительных препаратов в России / Т.А. Олейникова, Д.Н. Пожидаева // Ремедиум. – 2018. – № 5. – С. 14-20.

2. Фармацевтический рынок России Сентябрь 2018 года [Электронный ресурс] / DSM Group – режим доступа: https://dsm.ru/docs/analytics/september_2018_pharmacy_analysis.pdf

3. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 №61-ФЗ [Электронный ресурс] – режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/

4. Постановление Правительства РФ от 28.10.2015 N 1154 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения» [Электронный ресурс] – режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_188118/

5. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use [Электронный ресурс] – режим доступа: https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/directive-2001/83/ec-european-parliament-council-6-november-2001-community-code-relating-medicinal-products-human-use_en.pdf

6. Guidelines on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr, EMA. 2010.

7. Multisourse (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on registration Requirements to Establish Interchangeability. – WHO Technical Report Series. № 937, Annex 7. 2015.

8. Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. – Rockville, MD: U. S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research. CDER: May 2015, P.17

9. Трофимова, Е.О. Сравнительный анализ международных и российских требований к установлению взаимозаменяемости воспроизведенных лекарственных препаратов / Е.О. Трофимова, А.А. Чернышкова // Ремедиум. – 2016. – №6. – С. 6-12.

10. Миронов, А. Н. Экспертные подходы к планированию и анализу результатов сравнительного теста кинетики растворения воспроизведённых лекарственных препаратов в твёрдых лекарственных формах с немедленным высвобождением / А. Н. Миронов, Д. П. Ромодановский, Р. Р. Ниязов, Д. В. Горячев // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2014. – № 2. – С. 3-8.

11. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I. – М.: Гриф и К, 2014. – 320 с.

12. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том III. – М.: ПОЛИГРАФ-ПЛЮС, 2014 – 344 с.

13. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза. Утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 85.

14. Гребёнкин, Д.Ю. Современные подходы к проведению сравнительного теста кинетики растворения (обзор) / Д.Ю. Гребёнкин, Я.М. Станишевский, И.Е. Шохин// Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – №1. – С. 166-171.

15. FIP Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products/ Horst Dieter Friedel [and etc.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2018. – №107. – P. 2995–3002.

SUMMARY

DETERMINATION OF INTERCHANGEABILITY OF GENERIC DRUGS In vitro

Batueva A.A., 5th year student, Teorel' A., 5th year student,
Druzhininskaya O.V., assistant of the department of technology of dosage forms
Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St.Petersburg, 197376, Russsian Federation

The review article touches upon the actuality of research of interchangeability generic's drugs by using dissolution test. Now comparative dissolution kinetics test the most available test in comparison with clinical researchers.

Key words: *bioequivalence in vitro, interchangeability, biowaiver, generics, comparative dissolution kinetics test.*

REFERENCES

1. Oleinikova, T.A. Analiz tendentsii razvitiya farmatsevticheskogo rynka nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov v Rossii / T.A. Oleinikova, D.N. Pozhidaeva // Remedium. – 2018. – № 5. – P. 14-20. (In Russian).

2. Farmatsevticheskii rynok Rossii Sentyabr' 2018 goda [Electronic resource] / DSM Group – Access: https://dsm.ru/docs/analytics/september_2018_pharmacy_analysis.pdf (In Russian).

Federal'nyi zakon «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv» ot 12.04.2010 №61-FZ [Electronic resource] – Access: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (In Russian).

Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 28.10.2015 N 1154 «O poryadke opredeleniya vzaimozamenyaemosti lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya» [Electronic resource] – Access: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_188118/ (In Russian).

Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use [Electronic resource] – Access: https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/directive-2001/83/ec-european-parliament-council-6-november-2001-community-code-relating-medicinal-products-human-use_en.pdf

Guidelines on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr, EMA. 2010.

Multisourse (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on registration Requirements to Establish Interchangeability. – WHO Technical Report Series. № 937, Annex 7. 2015.

Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. – Rockville, MD: U. S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research. CDER: May 2015, P.17

Trofimova, E.O. Sravnitel'nyi analiz mezhdunarodnykh i rossiiskikh trebovanii k ustanovleniyu vzaimozamenyaemosti vosproizvedennykh lekarstvennykh preparatov /E.O. Trofimova, A.A. Chernyshkova// Remedium. – 2016. – №6. – P. 6-12. (In Russian).

Mironov, A. N. Ekspertnye podkhody k planirovaniyu i analizu rezul'tatov sravnitel'nogo testa kinetiki rastvoreniya vosproizvedennykh lekarstvennykh preparatov v tverdykh lekarstvennykh formakh s nemedlennym vysvobozhdeniem / A. N. Mironov, D. P. Romodanovskii, R. R. Niyazov, D. V. Goryachev // Vedomosti nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. – 2014. – № 2. – P. 3-8. (In Russian).

Rukovodstvo po ekspertize lekarstvennykh sredstv. Tom I. – M.: Grif i K, 2014. – 320 p. (In Russian).

Rukovodstvo po ekspertize lekarstvennykh sredstv. Tom III. – M.: POLIGRAF-PLYuS, 2014 – 344 p. (In Russian).

Pravila provedeniya issledovanii bioekvivalentnosti lekarstvennykh preparatov v ramkakh Evraziiskogo ekonomicheskogo soyuza. Utverzhdeny Resheniem Soveta Evraziiskoi ekonomicheskoi komissii ot 3 noyabrya 2016 g. N 85. (In Russian).

Grebenkin, D.Yu. Sovremennye podkhody k provedeniyu sravnitel'nogo testa kinetiki rastvoreniya (obzor) / D.Yu. Grebenkin, Ya.M. Stanishevskii, I.E. Shokhin// Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv. – 2016. – №1. – P. 166-171. (In Russian).

FIP Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products/ Horst Dieter Friedel [and etc.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2018. – №107. – P. 2995–3002.

ДОКУМЕНТИРОВАНИЕ ЭЛЕМЕНТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА ДЛЯ СТАДИИ ЖИЗНЕННОГО ЦИКЛА «ПЕРЕНОС ТЕХНОЛОГИИ»

Бачурина А.В., магистр. 2 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

Разработаны инструкции по реализации элементов фармацевтической системы качества для стадии жизненного цикла лекарственного препарата «перенос технологии».

Ключевые слова: *перенос технологии, документирование, элементы фармацевтической системы качества.*

Перенос технологии от научной организации фармацевтическому предприятию включает в себя ряд важных аспектов, одним из которых является надлежащие документирование процесса.

Перенос технологии сопровождается обширным объемом данных, которые необходимо документировать в рамках фармацевтической системы качества (ФСК).

Каждый элемент ФСК при переносе технологии направлен на достижение заданного при разработке качества продукта [1]:

- система мониторинга процесса помогает сделать предварительную оценку успешности переноса, а также является дополнительным источником знаний, необходимых для дальнейшей разработки стратегии контроля при промышленном производстве;
- система корректирующих и предупреждающих действий (CAPA) регламентирует порядок действий при выявлении отклонений в процессе переноса технологии;
- система управлениями изменениями обеспечивает условия для непрерывного совершенствования процесса и продукта на основе знаний, полученных при переносе технологии.

Экспериментальная часть

Разработка документации и управление ею должны осуществляться в соответствии с принципами надлежащей практики документооборота. Реализация элементов ФСК на стадии переноса технологии направлена на внедрение и поддержание системы, которая обеспечит производство качественной продукции.

Нами разработаны инструкции для надлежащей реализации элементов ФСК при переносе технологии, с целью установления и поддержания контролируемого состояния в рамках ФСК предприятия, на котором осуществляется перенос технологии. Характеристика разработанных инструкций представлена в таблице.

Таблица

Инструкции по реализации элементов ФСК

Элемент ФСК		
Система мониторинга процессов и качества продукта	Система корректирующих и предупреждающих действий (CAPA)	Система управления изменениями
Наименование инструкции		
«Мониторинг процесса и качества продукта» на стадии жизненного цикла «перенос технологии»	«Действия при обнаружении отклонений» на стадии жизненного цикла «перенос технологии»	«Управление изменениями» на стадии жизненного цикла «перенос технологии»
Назначение		
Документ предназначен для внедрения эффективной системы мониторинга при масштабировании процессов	Документ регламентирует действия при выявлении отклонений в процессе переноса технологии и осуществления последующих корректирующих и предупреждающих действий	Документ предназначен для надлежащего управления изменениями в рамках фармацевтической системы качества на стадии переноса технологии
Структура		
1. Наименование документа 2. Назначение 3. Место применения 4. Исполнители 5. Контроль выполнения 6. Порядок выполнения		

Разработанные инструкции могут быть взяты за основу для разработки внутренних документов предприятия при переносе технологии.

Документирование при переносе технологии опирается на применении ключевых факторов улучшения: управление знаниями и управление рисками. Проведённый ранее опрос фармацевтических предприятий показал, что для анализа рисков преимущественно используется метод HACCP [2]. Этот инструмент обеспечивает постоянное наблюдение за угрозами, мониторинг критических параметров и допустимых пределов, а также возможность своевременного внесения изменений для улучшения процесса и стратегии контроля [3].

В соответствии с положениями, изложенными в инструкции «Мониторинг процесса и качества продукта» на стадии жизненного цикла «перенос технологии» нами разработан документ «Рабочий лист HACCP стадии таблетирования при переносе технологии».

Применение инструкций «Действия при обнаружении отклонений» и «Управление изменениями» на стадии жизненного цикла «перенос технологии» также целесообразно начинать с анализа рисков.

Обращение документации должно осуществляться в рамках ФСК предприятия. Разработанные инструкции по реализации элементов ФСК позволяют установить единый порядок работы с документацией при переносе технологии.

Вывод

Разработаны инструкции по реализации элементов ФСК на стадии переноса технологии. Документы рекомендуют порядок установления и поддержания контролируемого состояния в рамках ФСК предприятия, на котором осуществляется перенос технологии, для обеспечения качества лекарственного препарата на данной стадии жизненного цикла.

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. Управление знаниями – значимый фактор документирования переноса технологии / А.В. Бачурина, Л.В. Шигарова // Сборник материалов конференции «Инновации в здоровье нации». – 2018. – С. 22.

3. Хамид Моллах, А. Управление рисками в фармацевтическом производстве / А. Хамид Моллах, М. Лонг, Г.С. Бейсмен // 1-е изд.: Пер. с англ. – М.: Группа компаний ВИАЛЕК. – 2014. – С. 351.

SUMMARY

DOCUMENTATION OF THE ELEMENTS OF THE PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM FOR THE STAGE OF THE LIFE CYCLE «TRANSFER OF TECHNOLOGY»

Bachurina A.V., mas. 2nd year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Developed instructions for the implementation of the elements of the pharmaceutical quality system for the stage of the life cycle of the drug «technology transfer».

Key words: *transfer of technology, documentation, elements of the 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. Knowledge management is a significant factor in documenting technology transfer / A.V. Bachurina, L.V. Shigarova // Collection of materials of the conference «Innovations in the health of the nation». – 2018. – P. 22.

3. Hamid Mollah, A. Risk management applications in pharmaceutical and biopharmaceutical manufacturing / A. Hamid Mollah, M. Long, H.S. Baseman // A JOHN WILEY & SONS, INC., PUBLICATION. – 2013. – P. 351.

ОБОСНОВАНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО СОСТАВА ОСНОВЫ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОЖОГОВЫХ РАН

Безусова Н.И., Цунтимагомедова П.Н., студ. 4 курса
Руководитель: **Климкина Е.А**., канд. фарм. наук, ст. преподаватель
Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Министерства обороны РФ
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, Российская Федерация

E-mail: natalibezusova@gmail.com

Статья посвящена обоснованию оптимального состава основы мягкой лекарственной формы для местного лечения ожоговых ран. Определены этапы исследований по разработке лекарственного препарата в форме мази для лечения ран и ожогов. В работе использованы методы научного познания, комплексного подхода и системного анализа.

Ключевые слова*: ожоговая травма, заживление, мягкая лекарственная форма, мазевая основа.*

Актуальность создания новых лекарственных препаратов для лечения ожоговых ран обусловлено увеличением числа их инфицирования, ростом количества гнойных осложнений в послеоперационном периоде, снижением эффективности антибактериальных препаратов и антисептиков, традиционно используемых в терапии ран и ожогов. Проведение исследований по разработке лекарственных препаратов для местного лечения ран должно планироваться с учетом медико-биологических аспектов и требует выбора соответствующих лекарственных веществ, различных типов мазевых основ, совершенствования технологических процессов создания лекарственных препаратов направленного действия.

Целью данной работы является выбор оптимального состава основы мягкой лекарственной формы, содержащей комбинацию активных веществ метилурацила, декспантенола и алоэ древовидного экстракта. Все выбранные компоненты обладают регенеративными свойствами и ускоряют процессы заживления раны.

Разработка состава лекарственного препарата начинается с выбора лекарственных веществ и изучения их физико-химических свойств. Знание свойств компонентов необходимо для осуществления правильного выбора лекарственной формы. Одной из важнейших составляющих мягкой лекарственной формы является основа, которая служит структурообразователем, придающим мази определенную консистенцию, выполняет ряд других важных функций, определяет эффективность лекарственного препарата. От состава основы зависит наличие или отсутствие осмотического эффекта; стабильность действующего вещества и кинетика его высвобождения; влияние на микрофлору, ткани раневого ложа и др. Для выбора оптимального компонентного состава основы необходимо учитывать физико-химические свойства действующих веществ, провести изучение структурно-механических свойств экспериментальных образцов. По нашему мнению, интерес представляют липофильно-гидрофильные основы, способные воспринимать как жиро-, так и водорастворимые вещества. Мази на липофильно-гидрофильных основах, которые следует применять во II и III фазы раневого процесса, обладают умеренно выраженным, но продолжительным дегидратирующим действием, благоприятно влияют на рост грануляций и эпителизацию. Таким образом, целесообразным представляется проведение исследований по подбору оптимальной композиции основы для разработки состава и технологии мягкой лекарственной формы ранозаживляющего и противоожогового действия с применением технологических, физико-химических, микробиологических и биофармацевтических методов.

Вывод(ы)

Теоретически обоснован состав комбинированной мягкой лекарственной формы для лечения ожоговых ран во II-III фазах раневого процесса. Установлена практическая значимость планируемых исследований: разработка нового лекарственного препарата в форме мази для лечения ран и ожогов, расширение ассортимента комбинированных ранозаживляющих и противоожоговых лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Под редакцией Е.А. Войновского, В.А. Мензула, Т.Г. Руденко. Система лечения ожоговых ран в собственной жидкой среде. М.: Редакция журнала «На боевом посту»; 2015: 272 с.

2. Н.В. Островский, В.В. Петров, А.С. Быстрова и др. Сравнительная оценка влияния лекарственных средств для местного лечения ран на заживление термических ожогов II-III степени в эксперименте. Фундаментальные исследования. Биологические науки, 2014; № 6: 512-515.

3. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пострадавшим с термической травмой в чрезвычайных ситуациях (Утверждены Главным внештатным специалистом по медицине катастроф Министерства здравоохранения Российской Федерации С.Ф. Гончаровым 29 мая 2015 г.). Москва; 2015: 37.

4. Я.А. Бутко, О.В. Ткачева. Ожоги кожных покровов: классификация и методы лечения. Провизор, 2008; № 2. Доступно на provisor.com.ua [Дата обращения – 29.12.2018].

SUMMARY

JUSTIFICATION OF THE OPTIMAL COMPOSITION OF THE BASIS OF THE FORM OF SOFT MEDICINE FOR THE TREATMENT OF BURNS

Bezusova N.I., Tsuntimagomedova P.N., 4th year students
Military medical Academy named after S.M. Kirov, The Ministry of Defense of Russian Federation
6, Academic Lebedev Str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation

The article is devoted to substantiating the optimal composition of the base of a soft dosage form for the local treatment of burn wounds. The stages of research on the development of a drug in the form of an ointment for the treatment of wounds and burns have been determined. We used the methods of scientific knowledge, an integrated approach and system analysis.

Key words*: burn wound, healing, soft dosage form, ointment base.*

REFERENCES

1. Edited by E.A. Vojnovskogo, V.A. Menzula, T.G. Rudenko. Sistema lecheniya ozhogovyh ran v sobstvennoj zhidkoj srede. M.: «Na boevom postu»; 2015: 272. (in Russian)

2. N.V. Ostrovskij, V.V. Petrov, A.S. Bystrova etc. Comparative estimation of medical preparation influence to termal burns of II and III degrees healing in experiment for local treatment of wounds. Biological science, 2014; (6): 512-515. (in Russian)

3. Klinicheskie rekomendacii po okazaniyu medicinskoj pomoshchi postradavshim s termicheskoj travmoj v chrezvychajnyh situaciyah (Utverzhdeny Glavnym vneshtatnym specialistom po medicine katastrof Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii S.F. Goncharovym 29 maya 2015 g.). Moscow; 2015: 37. (in Russian)

4. YA.A. Butko, O.V. Tkacheva. Burns of integuments: classification and methods of treatment(s). Pharmacist, 2008; (2). Available at: provisor.com.ua [Accessed 29 September, 2018]. (in Russian)

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ДВУХСЛОЙНЫХ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ – РАМИПРИЛА И ЛЕРКАНИДИПИНА

Белоусова И.С., магистрант 2 года обучения, Шадрин А.А.
Руководитель: **Флисюк Е.В.,** д.фарм.н., профессор
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А, Российская Федерация

***E-mail*:** irina-95-astrpiter@yandex.ru

Изучены физико-химические и технологические свойства субстанций рамиприла и лерканидипина гидрохлорида. Разработан состав двухкомпонентного лекарственного препарата для лечения артериальной гипертензии в виде двухслойных таблеток.

Ключевые слова: *антигипертензивные препараты, рамиприл, лерканидипин, комбинированные двухслойные таблетки.*

Главной задачей отечественного фармацевтического рынка является обеспечение населения Российской Федерации лекарственными препаратами в необходимом количестве и доступные по цене. Важное место среди всех лекарственных препаратов занимают лекарственные средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в частности антигипертензивные препараты. Установлено, что устойчивым повышением давления страдают 20–30 % взрослого населения. С возрастом распространенность заболевания увеличивается и достигает 50–65 % у лиц старше 65 лет. Наличие у пациентов нескольких заболеваний, а также недостаточная эффективность и безопасность терапии монопрепаратами обуславливают необходимость применения комбинации лекарственных средств [1].

Преимущества комбинированной терапии: потенцирование действия компонентов, что позволяет включать в состав лекарственного препарата компоненты в более низких дозировках: возможность использования более низких дозировок приводит к уменьшению частоты появления побочных эффектов и улучшению переносимости лечения; простота назначения фиксированных комбинаций, повышающая приверженность пациентов к лечению; увеличение числа пациентов со стабильным снижением артериального давления за счет разнонаправленности антигипертензивного эффекта входящих в состав фиксированной комбинации компонентов [1, 2].

Для разработки рационального подхода к технологии комбинированных двухслойных таблеток, покрытых оболочкой, на основе фармацевтических субстанций рамиприла и лерканидипина, на первом этапе нами были изучены физико-химические и технологические свойства субстанций, а именно: форма и размер частиц, угол естественного откоса, сыпучесть, насыпная плотность, прессуемость, которые определяли по методикам, описанным в ГФ XIII.

В ходе изучения формы и размера частиц субстанций было установлено, что субстанция рамиприла является мелкодисперсным порошком с игольчатой формой частиц и с размером основной фракции до 50 мкм; субстанция лерканидипина является мелкодисперсным порошком с равносторонней формой частиц и с размером основной фракции до 6 мкм. (таблица 1).

Таблица 1

Форма и размер частиц субстанций рамиприла и лерканидипина

Субстанция	Форма частиц	Размер частиц (микроскопия)
Рамиприл	Игольчатая	10 % менее 5 мкм; 50 % менее 20 мкм; 90 % менее 50 мкм
Лерканидипин	Равносторонняя	10 % менее 1 мкм; 50 % менее 3 мкм; 90 % менее 6 мкм

Было установлено, что обе субстанции обладают нулевой сыпучестью (таблица 2), поэтому необходимо использование гранулирования в качестве технологической стадии и вспомогательных веществ, улучшающих сыпучесть [3].

Таблица 2

Технологические свойства рамиприла и лерканидипина

Наименование показателя	Результат	
	Рамиприл	Лерканидипин
Сыпучесть, г/с	0,34 ± 0,02	0,17 ± 0,02
Насыпная плотность до уплотнения, г/мл	0,22 ± 0,01	0,12 ± 0,01
Насыпная плотность после уплотнения, г/мл	0,38 ± 0,02	0,23 ± 0,02
Индекс Хауснера	1,73	1,92
Коэффициент прессуемости, %	41,3	47,8
Угол естественного откоса	44°	32°

Проведена оценка совместимости действующих и вспомогательных веществ. Анализ показал возможную совместимость активных фармацевтических субстанций (АФС) в одной лекарственной форме при отсутствии избыточной влаги.

Был разработан состав твердой лекарственной формы, содержащей в своем составе данные АФС и лактозу моногидрат, целлюлозу микрокристаллическую, карбоксиметилкрахмал натрия, повидон К-30, магния стеарат и поликсамер. Разрабатываемая комбинация представляет собой круглую двояковыпуклую таблетку.

Заключение

В процессе работы были изучены физико-химические и технологические свойства рамиприла и лерканидипина. Разработан состав двухкомпонентного лекарственного препарата для лечения артериальной гипертензии в виде двухслойной таблетки, покрытой пленочной оболочкой, где каждая АФС находится в отдельном слое с собственными вспомогательными веществами. Готовый продукт представляет собой две спрессованные вместе таблетки, покрытые сверху пленочной оболочкой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mancia, G., De Backer G., Dominiczak A. et al. Guidelines for the Management of Arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial hypertension of the European society of hypertension (Esh) and of the European society of Cardiology (EsC). J. hypertens, 2007; 25: 1105-1187. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3281fc975a

2. Кукес, В.Г. Клиническая фармакология и фармакотерапия : учеб. / Под ред. В.Г. Кукеса, А.К. Стародубцева. –2-е изд., испр.;М.: ГЭОТАР-МЕД; 2004; 640 с.

3. Шадрин А.А., Флисюк Е.В., Смехова И.Е. Исследование кинетики растворения рамиприла и лерканидипина из комбинированного лекарственного препарата. Разработка и регистрация лекарственных средств, 2016; 3 (16): 30-34.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF COMPOSITION OF BI-LAYER TABLETS BASED ON PHARMACEUTICAL SUBSTANCES – RAMIPRIL AND LERCANIDIPINE

Belousova I.S., Master of the 2 year of education, Shadrin A.A.
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The physicochemical and technological properties of ramipril and lercanidipine were studied. The composition of bi-layer two-components tablets for the treatment of arterial hypertension are developed.

Key words: *antihypertensive drugs, ramipril, lercanidipine, bi-layer tablets.*

REFERENCES

1. Mancia, G., De Backer G., Dominiczak A. et al. Guidelines for the Management of Arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial hypertension of the European society of hypertension (Esh) and of the European society of Cardiology (EsC). J. hypertens, 2007; 25: 1105-1187. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3281fc975a

2. Kykes, V.G. Klinicheskay pharmakologia i pharmokoterapia : ycheb. / Pod red. V.G. Kykesa, A.K. Starodybtseva –2-e isd., ispr.;M.: GEOTAR-MED; 2004; 640 c. (in Russian)

3. SHadrin A.A., Flisyuk E.V., Smekhova I.E. Issledovanie kinetiki rastvoreniya ramiprila i lerkanidipina iz kombinirovannogo lekarstvennogo preparata. Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv, 2016; 3 (16): 30-34. (in Russian)

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ДВУХСЛОЙНЫХ ТАБЛЕТОК, ПОКРЫТЫХ ОБОЛОЧКОЙ, НА ОСНОВЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ – РАМИПРИЛА И ЛЕРКАНИДИПИНА

Белоусова И.С., магистрант 2 года обучения, Шадрин А.А.
Руководитель: **Флисюк Е.В.,** д.фарм.н., профессор
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А, Российская Федерация

***E-mail*:** irina-95-astrpiter@yandex.ru

Изучены физико-химические и технологические свойства рамиприла и лерканидипина. Разработаны состав и технология двухкомпонентного лекарственного препарата для лечения артериальной гипертензии в виде двухслойной таблетки, покрытой пленочной оболочкой.

Ключевые слова: *антигипертензивные препараты, рамиприл, лерканидерин, субстанции, комбинированные двухслойные таблетки.*

Главной задачей отечественного фармацевтического рынка является обеспечение населения Российской Федерации лекарственными препаратами в необходимом количестве и возможной доступности по цене. Важное место среди всех лекарственных препаратов занимают лекарственные средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в частности антигипертензивные препараты. Установлено, что повышенным давлением страдают 20-30 % взрослого населения. С возрастом распространенность болезни увеличивается и достигает 50-65 % у лиц старше 65 лет. Наличие у пациентов нескольких заболеваний, а также недостаточная эффективность и безопасность терапии монопрепаратами обуславливают необходимость применения комбинации лекарственных средств. [1].

Преимущества комбинированной терапии: потенцирование действия компонентов (различные классы антигипертензивных препаратов действуют на различные звенья патогенеза артериальной гипертензии, тем самым дополняя действие друг друга), что позволяет включать в состав компоненты в более низких дозировках; возможность использования более низких дозировок приводит к уменьшению частоты появления побочных эффектов и улучшению переносимости лечения; простота назначения фиксированных комбинаций, повышающая приверженность пациентов к лечению; увеличение числа пациентов со стабильным снижением артериального давления за счет разнонаправленности антигипертензивного эффекта входящих в состав фиксированной комбинации компонентов.

Для разработки рационального подхода к технологии комбинированных двухслойных таблеток, покрытых оболочкой, на основе фармацевтических субстанций рамиприла и лерканидипина, на первом этапе нами были изучены физико-химические и технологические свойства субстанций, порошков, гранулята, а именно: форма и размер частиц, угол естественного откоса, сыпучесть, насыпная плотность, прессуемость, определяли по методикам, описанным в ГФ XIII.

В ходе изучения технологических свойств субстанции рамиприла: установлено, что субстанция является мелкодисперсным порошком с частицами игольчатой формы, обладает плохой сыпучестью. А также были изучены технологические свойства субстанции лерканидипина: установлено, что субстанция является мелкодисперсным порошком, с частицами игольчатой формы, обладает очень плохой сыпучестью.

В связи с тем, что субстанции обладали крайне плохой сыпучестью, то было необходимо применение методов влажного гранулирования.

Поскольку активные фармацевтические субстанции необходимо было поместить в разные слои, то и массы для таблетирования с ними получали отдельно. Сначала получали гранулят лерканидипина на установке кипящего слоя. Затем готовили смесь рамиприла с необходимыми вспомогательными веществами получали в аппарате типа «пьяная бочка».

Проведена оценка совместимости действующих и вспомогательных веществ. Анализ показал возможную совместимость АФС (активных фармацевтических субстанций) в одной лекарственной форме при определенных условиях (отсутствие избыточной влаги).

Так же был разработан состав и технология твердой лекарственной формы, содержащей в своем составе две активные фармацевтические субстанции – рамиприл и лерканидипин. Данное сходство было достигнуто благодаря использованию аналогичной лекарственной формы, вспомогательных веществ и результатам анализа кинентики высвобождения действующих веществ из исследуемых препаратов.

Согласно полученным данным по изучению кинетики высвобождения АФС из референтных препаратов, необходима твердая лекарственная форма, которая обеспечит быстрое высвобождение рамиприла и постепенное высвобождение лерканидипина, при этом критичной АФС является лерканидипин.

Таким образом, разрабатываемая комбинация представляет собой круглую двояковыпуклую таблетку, покрытую пленочной оболочкой.

Далее был подобран состав смеси пленкообразующих композиций. Были проведены исследования различных свойств готовых водорастворимых пленкообразующих суспензий, взятых в нескольких концентрациях.

В качестве объектов исследования были выбраны составы на основе эфиров целлюлозы и поливинилового спирта в качестве пленкообразующего полимера.

Состав 1: Гипромеллоза (гидроксипропилметилцелюллоза, ГПМЦ), тальк, полиэтиленгликоль (ПЭГ) 4000, титана диоксид, краситель.

Состав 2: Гипромеллоза (гидроксипропилметилцелюллоза, ГПМЦ), гипролоза (гидроксипропилцелюллоза, ГПЦ), тальк, титана диоксид, краситель.

Состав 3: Поливиниловый спирт (ПВС), полиэтиленгликоль (ПЭГ) 33,50, тальк, титана диоксид, краситель.

Выбор состава на основе ГПМЦ определило его применение в качестве оболочки в референтном препарате Занидип®-Рекордати: Опадрай Желтый (OY-SR-6497) – гипромеллоза, тальк, титана диоксид, макрогол-6000, краситель железа оксид желтый – 3 мг (3 % от массы таблетки-ядра).

Составы на основе ГПМЦ+ГПЦ и на основе ПВС являются рекомендуемыми составами для эффективной защиты таблеток от воздействия влаги воздуха [2].

Выбор концентраций пленкообразующих суспензий был взят из рекомендаций фирм-производителей для данных составов.

Были разработаны состав и технология двухслойных таблеток на основе фармацевтических субстанций – рамипила и лерканидипина.

Заключение

Разработан состав и технология двухкомпонентного лекарственного препарата для лечения артериальной гипертензии в виде двухслойной таблетки, покрытой пленочной оболочкой, где каждая АФС находится в отдельном слое с собственными вспомогательными веществами. Готовый продукт представляет собой две спрессованные вместе таблетки, покрытые сверху пленочной оболочкой [3]. В процессе работы были изучены физико-химические и технологические свойства рамиприла и лерканидипина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mancia, G., De Backer G., Dominiczak A. et al. Guidelines for the Management of Arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial hypertension of the European society of hypertension (Esh) and of the European society of Cardiology (EsC). J. hypertens, 2007; 25: 1105-1187. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3281fc975a

2. Техническая информация фирмы Colorcon Ltd, 2015.

3. Шадрин А.А., Флисюк Е.В., Смехова И.Е. Исследование кинетики растворения рамиприла и лерканидипина из комбинированного лекарственного препарата. Разработка и регистрация лекарственных средств, 2016; 3 (16): 30-34.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF DOUBLE-LAYER TABLETS COATED BY SHELL, BASED ON PHARMACEUTICAL SUBSTANCES – RAMIPRILA AND LERCANIDIPINE

Belousova I.S., Master of the 2 year of education, Shadrin A.A.
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The physicochemical and technological properties of ramipril and lercanidipine were studied. The composition and technology of a two-component drug for the treatment of arterial hypertension in the form of a film-coated two-layer tablet are developed.

Key words: *antihypertensive drugs, ramipril, lercaniderin, substances, combined two-layer tablets.*

REFERENCES

1. Mancia, G., De Backer G., Dominiczak A. et al. Guidelines for the Management of Arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial hypertension of the European society of hypertension (Esh) and of the European society of Cardiology (EsC). J. hypertens, 2007; 25: 1105-1187. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3281fc975a
2. Tekhnicheskaya informatsiya firmy Colorcon Ltd, 2015. (in Russian)
3. SHadrin A.A., Flisyuk E.V., Smekhova I.E. Issledovanie kinetiki rastvoreniya ramiprila i lerkanidipina iz kombinirovannogo lekarstvennogo preparata. Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv, 2016; 3 (16): 30-34. (in Russian)

ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУБСТАНЦИИ – ПРОИЗВОДНЫХ ГАММА-ПИРОНА

Биткина Т.А., аспирант 1 года обучения
Руководитель: **Басевич А.В.**, доцент, канд. фарм. наук
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** voronina.tatyana@pharminnotech.com

Изучены физико-химические и технологические свойства субстанции – производных гамма-пирона.

Ключевые слова: *производные гамма-пирона, технологические свойства, физико-химические свойства.*

На сегодняшний день купирование болевого синдрома является значимой проблемой современной медицины. За последние пять лет группа анальгетиков в среднем росла на 5 % в денежном соотношении. Сейчас данная группа охватывает около 9 % фармацевтического рынка.

Все анальгетики, представленные на фармацевтическом рынке, можно разделить на две основные группы: ненаркотические и наркотические. Наркотические анальгетики не только вызывают привыкание, но и относятся к труднодоступной группе. Не каждый врач возьмет на себя ответственность и выпишет рецепт на лекарственный препарат данной группы, даже если он жизненно необходим пациенту. Ненаркотические анальгетики не вызывают привыкания, но обладают менее выраженным обезболивающим действием.

В настоящее время более 50 % анальгетиков на фармацевтическом рынке являются импортными лекарственными средствами. И только 23 % сильнодействующих наркотических препаратов производится в России.

Именно поэтому несомненный интерес представляет новая отечественная синтетическая субстанция на основе производных гамма-пирона. Исследования по фармакологической активности данной субстанции показали, что производные гамма-пирона по обезболивающему действию не только значительно сильнее анальгина, но и не уступает морфина гидрохлориду, при этом не вызывая привыкания [2].

Одним из важнейших этапов разработки нового лекарственного средства является изучение физико-химических и технологических свойств действующего вещества.

Экспериментальная часть

Объектом исследования служила субстанция – производные гамма-пирона. Субстанция на основе производных гамма-пирона представляет собой кристаллический порошок белого цвета с желто-серым оттенком, имеет легкий специфический запах.

Микроанализ исходного (неизмельченного) порошка, выполненный при помощи цифрового микроскопа, показал, что субстанция на основе производных гамма-пирона представляет собой агломераты различных размеров с кристаллической структурой неправильной формы (рис. 1).

В ходе изучения шести серий производных гамма-пирона установлена воспроизводимость кристаллической структуры субстанции в ходе синтеза.

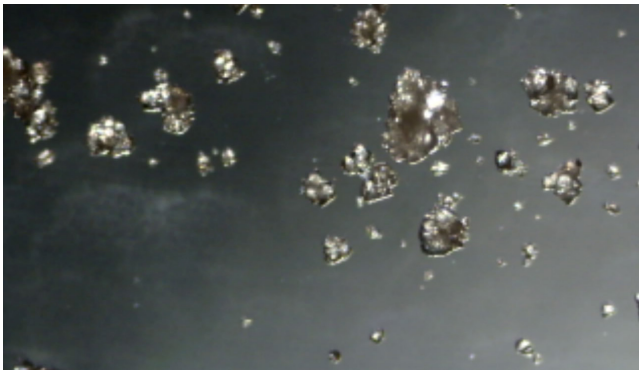


Рис. 1. Микроанализ субстанции на основе производных гамма-пирона

Технологические свойства субстанции изучались в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи XIV (ГФ XIV) [1]. Для определения угла естественного откоса использовали 100 г субстанции, результат, представленный в таблице 1, является средним значением трех измерений. Определение насыпного объема проводили на 50 г субстанции. Был измерен насыпной объем до уплотнения (V_0) и насыпной объем после 100 соскоков цилиндра (V_{100}). Результаты измерений представлены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты изучения технологических свойств субстанции – производных гамма-пирона

Критерий степени сыпучести	Полученные результаты	Выводы
Угол естественного откоса	36,67 градусов	Субстанция обладает удовлетворительной степенью сыпучести
Насыпной объем до уплотнения (V_0)	66 мл	-
Насыпной объем после уплотнения (V_{100})	56 мл	-

В ходе дальнейших изучений субстанции на основе производных гамма-пирона планируется изучение растворимости и возможности включения субстанции в полимерные микросферы.

Вывод

Показано, что определение физико-химических и технологических свойств субстанции на основе производных гамма-пирона является актуальным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 2. ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php. [Дата обращения – 05.02.2019].

2. Анальгетическое средство и способ лечения болевого синдрома различной этиологии с помощью этого средства: пат. 2367432 Рос. Федерация МПК A61K 31/353 A61K 47/02 A61K9/08 A61P 29/02 / Б.В. Крылов, Е.В. Лопатина. – 2007135968/15, заявл. 27.09.2007; опубл. 20.09.2009, Бюл. №26.

SUMMARY

STUDYING OF PHYSICAL, CHEMICAL AND TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF SUBSTANCE – DERIVATIVES OF GAMMA-PYRONE

Bitkina T.A., post-graduate student of 1st year studying
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
197376, St. Petersburg, prof. Popov st. 14, Russian Federation

Studied physical, chemical and technological properties of substance – derivatives of gamma-pyrone.

Key words: *derivatives of gamma-pyrone, technological properties, phisycal properties, chemical properties.*

REFERENCES

1. State Pharmacopeia of RF XIV ed. Tome 2. TPA (Total Pharmacopeia Article) 1.4.2.0016.15 «The degree of flowability of powder». [Electronic edition]. Access mode: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php. [Accessed 05 february, 2019].

2. Analgesic agent and therapy of pain syndrome of various aetiologies by using said agent: pat. 2367432 Russian Federation Int. Cl. A61K 31/353 A61K 47/02 A61K9/08 A61P 29/02 / B.V. Krylov, E.V. Lopatina. – 2007135968/15, application 27.09.2007; date of publication 20.09.2009, Bull. №26.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА НОЧНОГО ЗАЖИВЛЯЮЩЕГО КРЕМА-ГЕЛЯ ДЛЯ ДЕТЕЙ

Вальцева К.А., маг. 2 года обучения

Руководитель: **Басевич А.В.,** канд. фарм. наук, доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

***E-mail*:** kseniya.valzeva@pharminnotech.com

Предложен состав ночного заживляющего крема-геля для детей для применения на раздраженных и поврежденных действием низких температур и ветра участках кожи.

Ключевые слова: *крем-гель, Cosmedia® SP, эфирное масло укропа, детская кожа.*

Детская кожа имеет особое строение и отличается от кожи взрослого человека, и поэтому требует особый уход [1]. Покраснения, шелушения, раздражения и воспаления – наиболее часто возникающие проблемы [2].

В современной косметической индустрии существует огромное количество уходовых средств для детской кожи. К ним можно отнести крема, гели, крем-гели, масла, молочко и т.д.

Крем-гель – это коллоидная система, содержащая воду, жировые эмульсии, специальные добавки и гелеобразующие компоненты [3]. Крем-гель, обладая свойствами геля, является хорошим увлажняющим средством, помогающим охладить кожу и снять зуд. В то же время, имея в своем составе жировую фазу, он хорошо питает кожу на протяжении длительного периода времени. Сочетание этих свойств делает крем-гель оптимальным, действующим на протяжении ночи, вариантом для применения на поврежденной коже ребенка.

В качестве гелевой основы был выбран полиакрилат натрия (INCI: Sodium Polyacrylate) марки Cosmedia® SP. Cosmedia® SP – это эмульгирующий полимер, обладающий стабилизирущими и загущающими свойствами. Использование полиакрилата натрия позволяет избежать применения эмульгаторов и создать легкую текстуру с высокой растекаемостью. Cosmedia® SP легко диспергируется и позволяет проводить процесс приготовления средства при комнатной температуре, тем самым делая ввод термолабильных компонентов простым и безопасным [4].

Также в состав крем-геля было решено включить оливковое масло, соевое масло, Д-пантенол, токоферола ацетат, глицерин, оксид цинка и эфирное масло укропа. Все компоненты были подобраны на основе предварительного анализа.

Экспериментальная часть

Методика приготовления гелевой основы. Отвешенное в соответствии с расчетом на 50 г гелевой основы количество полиакрилата натрия необходимо залить расчетным количеством воды и сразу перемешать. Полученной смеси необходимо дать отстояться в течении 5-7 минут и затем снова перемешать. Указанные действия повторять до получения однородного геля без комочков.

Затем в гелевую основу вносятся остальные компоненты (таблица 1).

В соответствии с рекомендациями производителя были изготовлены образцы геля с различными концентрациями полиакрилата (таблица 2).

Таблица 1

Количественное содержание вспомогательных компонентов в крем-геле

Наименование компонента	Содержание в % от 50 г гелевой основы
Оливковое масло	2,0
Соевое масло	2,0
Д-пантенол	3,0
Витамин Е	0,8
Глицерин	2,6
Эфирное масло укропа	0,01
Оксид цинка	0,1

Таблица 2

Характеристика крем-гелей с различными концентрациями Cosmedia® SP

Номер образца	Концетрация Cosmedia® SP, %	Описание
1	0,5	Желто-белая расслоившаяся жидкость
2	1,0	Жидкий крем-гель желтого цвета
3	1,5	Густой светло-желтый крем-гель
4	2,0	Неоднородный густой светло-желтый крем-гель с мелкими комочками
5	2,5	Неоднородный густой светло-желтый крем-гель с крупными комочками

В связи с неоднородностью полученных гелей с высокой концентрацией полиакрилата натрия была разработана новая методика получения крем геля. Расчетное на 50 г гелевой основы количество полиакрилата натрия необходимо диспергировать в расчетном количестве оливкового и соевого масла. Затем к полученной смеси при перемешивании добавить необходимое количество воды. Полученную смесь оставить на 5-7 минуть, а затем еще раз перемешать. В полученную основу добавить остальные компоненты. Полученный таким образом крем-гель обладает однородной текстурой даже при высоких концентрациях Cosmedia® SP.

Органолептически было определено, что введенного количества масел недостаточно для достижения задуманной консистенции.

Увеличение концентрации оливкового и соевого масел приводило к разжижению крем-геля. Данная проблема была решена вводом в состав масла-баттера – масла ши.

Итоговый состав крем-геля приведен в таблице 3.

Таблица 3

Итоговый состав ночного заживляющего крем-геля для детей

Наименование компонента	Содержание в % от 50 г гелевой основы
Cosmedia® SP	2,0
Оливковое масло	5,0
Соевое масло	5,0
Д-пантенол	3,0
Витамин Е	0,8
Глицерин	2,6
Оксид цинка	0,1
Эфирное масло укропа	0,01
Вода	до 100

Для достижения однородности состава оксид цинка предварительно измельчался в ступке в глицерине и затем вводился в основу.

Выводы

Были предложены состав и технология ночного заживляющего крем-геля на основе Cosmedia® SP.

Выбор консервантов будет осуществляться на основании данных исследования антимикробной активности эфирного масла укропа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вальцева, К.А. Подходы к разработке детского гипоаллергенного лечебно-косметического средства для применения в зимний период времени / К.А. Вальцева // VIII Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего»: сборник материалов конференции. – СПб.: СПХФУ, 2018. – С. 386-388.

2. Вальцева, К.А. Использование укропа огородного (Anethum Graveolens) в составах лечебно-косметических средств для детей / К.А. Вальцева, А.В. Басевич, О.М. Тихомирова // Сборник материалов VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 14-15 ноября. – СПб.: Изд-во СПХФУ, 2018. – С. 54-57.

3. ГОСТ 31460-2012. Кремы косметические. Общие технические условия. – Введ. с 01.07.2013. – М.: Стандартинформ, 2013.

Cosmedia® SP, BASF Care Creations [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.carecreations.basf.com/product-formulations/product-highlights/product-highlights-detail/COSMEDIA-SP/30531250 (дата обращения: 19.02.2019).

SUMMARY

DEVELOPMENT OF COMPOSITION OF THE NIGHT HEALING CREAM-GEL FOR CHILDREN

Valtseva K.A., 2nd year master student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The composition of the night healing cream-gel for children was proposed for use on irritated and damaged areas of low temperatures and wind.

Key words: *cream-gel, Cosmedia® SP, dill essential oil, children skin.*

REFERENCES

1. Valtseva, K.A. Approaches to the development of children's hypoallergenic medical and cosmetic products for use in the winter period / K.A. Valtseva // VIII All-Russian Scientific Conference of Students and Postgraduates with International Participation «Young Pharmacy – Potential of the Future": a collection of conference materials. – SPb.: SPCPU, 2018. – p. 386-388.

2. Valtseva, K.A. The use of dill (Anethum Graveolens) in the compositions of medical and cosmetic products for children / K.A. Valtseva, A.V. Basevich, O.M. Tikhomirova // Collection of materials of the VI All-Russian Scientific-Practical Conference with international participation «National healthcare innovations», St. Petersburg, November 14-15. – SPb .: Publishing house SPCPU, 2018. – P. 54-57.

3. GOST 31460-2012. Cosmetic creams. General technical conditions. – Enter from 07/01/2013. – M .: Standardinform, 2013.

4. Cosmedia® SP, BASF Care Creations [Electronic resource]. – Access mode: https://www.carecreations.basf.com/product-formulations/product-highlights/product-highlights-detail/COSMEDIA-SP/30531250 (access date: 02.19.2019).

ВЛИЯНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ НА РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГЕЛЕЙ КАРБОПОЛА ПРИ ВАРИАЦИИ ИХ КОНЦЕНТРАЦИЙ И ЗНАЧЕНИЙ pH

Васильева П.А., магистрант 1 года обучения

Руководитель: **Бахолдина Л.А.,** канд. хим. наук, старп. преп, **Дмитриева И.Б.,** докт. хим. наук, доц.

Санкт-Петербургская государственный фармацевтический университет,

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

E-mail: polina.vasileva@spcpu.ru

Разработана методика определения реологических свойств гелей карбопола при изменении температуры растворов и определена зависимость структурирования системы от температуры.

Ключевые слова: *реологические свойства, гель, карбопол*

В современном мире большое значение приобретают мягкие лекарственные формы. Актуальным направление фармацевтики является увеличение стабильности данной лекарственной формы, улучшение полноты высвобождения действующих веществ и усовершенствование органолептических свойств. Для этих целей применяют различные вспомогательные вещества.

При анализе рынка лекарственных препаратов было выявлено, что в составе мазей в качестве гелеобразователя чаще всего применяется карбопол. Карбопол – гидрофильная основа, которая образует структурированные системы с хорошими реологическими свойствами (намазываемостью, экструзией). Он не подвергается окислению и гидролизу, а также устойчив к факторам внешней среды [1].

Целью данной работы являлось изучение влияния температуры на реологические свойства гелей при вариации концентрации карбопола и pH гелей.

Задачей являлось определение вязкости растворов геля с определенным значением концентрации и pH при разной температуре, построение графиков зависимости вязкости от температуры.

Экспериментальная часть

В данной работе использовали карбопол марки 974 – P NF. Он представляет собой белый, легкий, пушистый, мелкий порошок без запаха слегка кислого вкуса, гигроскопичный; его плотность составляет 0,20-0,23 г/см3, pH 6.0-7.5 (0,5% раствор) [2].

Исследовались водные растворы карбопола 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 вносили в стакан, добавляя воду, очищенную до заданного объёма, перемешивали до получения однородного прозрачного геля.

Затем проводили нейтрализацию карбпола. В качестве нейтрализующих агентов использовали триэтаноламин (ТЭА). При добавлении нейтрализующего агента (pH > 6) карбоксильные группы Карбопола 940 ионизируются, между образованными отрицательными зарядами происходит отталкивание, цепи распрямляются, что приводит к набуханию полимера. Нейтрализацию проводили до значения pH 6,0-7,0, что соответствует максимальной вязкости системы [3].

Кинетику структурообразования гелей исследовали на ротационном вискозиметре МТ-202 (вискозиметр Брукфельда). В стакан с диаметром 7 мм помещали исследуемые гели объемом 400 мл. Помещали в термостат циркуляционный серии WCL, устанавливали требуемую температуру, в стакан помещали ротор вискозиметра, соответствующий ожидаемой вязкости геля, и снимали показания шкалы измерительного прибора при различных скоростях вращения. Наблюдение проводили при возрастании температуры и при охлаждении 26°C, 40°C, 60°C, 30°C. Охлаждение проводили до комнатной температуры на воздухе. Для этого термостат отключали, стакан вынимали и снимали показания прибора при комнатной температуре.

Затем строили реограммы течения гелей, о тиксотропных свойствах которых судили по наличию восходящей и нисходящей кривых петли гистерезиса.

Было доказано, что при исследуемых температурах вязкость растворов при увеличении скорости вращения ротора уменьшается. Это свидетельствует о разрушение структуры геля. Измерение вязкости про-

водили как при возрастании скорости вращения ротора, так и в обратном порядке. Такая зависимость свидетельствует о структурированности системы. Из рис.1 видно, что после снятия механического воздействия, гели стремятся восстановить свою структуру, проявляя тиксотропные свойства. Такая зависимость наблюдалась при всех исследуемых температурах, что свидетельствует о том, что при увеличении и уменьшении температур в данном диапазоне гель остается структурированной системой, его разрушение не происходит.

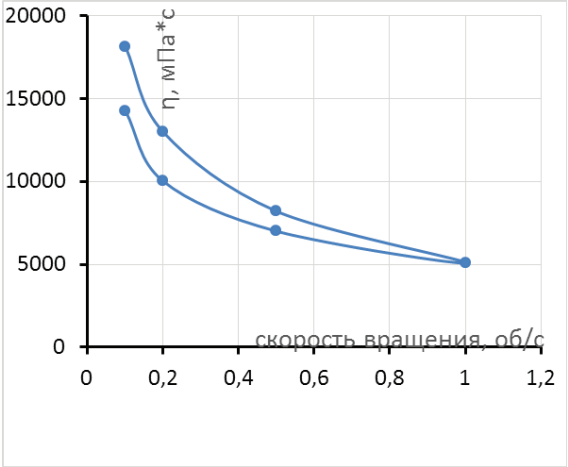


Рис. 1. Зависимость вязкости геля с содержанием карбопола 0,4% от скорости вращения ротора при температуре 40 °С

На рис. 2 приведены кривые зависимости вязкости гелей карбопола от скорости вращения ротора при различных температурах для гелей с концентрацией карбопола 0,4%.

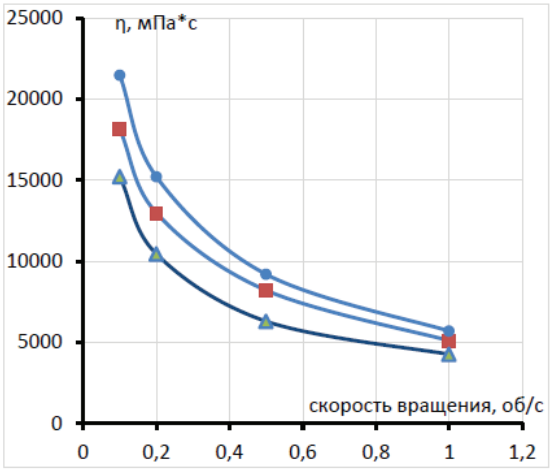


Рис. 2. Зависимость вязкости геля от скорости вращения ротора при различных температурах для гелей с концентрацией карбопола 0,4%: ▲ – температура 60^{0}С; ■ – температура 40^{0}С; ● – температура 26^{0}С

Из рис. 2 видно, что с увеличение температуры вязкость уменьшается. Это происходит из-за снижения энергии межмолекулярных взаимодействий в растворе и частичного разрушения гелей.

Выводы

В работе установлено, что гели карбопола в исследуемой области концентраций структурированы и обладают тиксотропными свойствами. При нагревании вязкость гелей из-за снижения энергии межмолекулярных взаимодействий уменьшается, уменьшается структурирование гелей и снижаются их тиксотропные свойства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bujar Muca, Алла Зирко, Михаил Дёмин. Полимеры Carbopol™ в качестве функциональных гелеобразователей. [Электронный ресурс] – Режим доступа: https://qps.ru/bD4pX (дата обращения 18.02.2019)
2. ТУ 6-02-1118-83 «Карбопол»
3. Васильева П.А. руководители: Дмитриева И.Б., Буракова М.А., Реологические свойства гелей на основе карбопола. 2018 г. ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ СТУДЕНТОВ И АСПИРАНТОВ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «Молодая фармация – потенциал будущего» [Электронный ресурс] – Режим доступа: https://qps.ru/4QmFB (дата обращения 18.02.2019)

SUMMARY

INFLUENCE OF TEMPERATURE ON THE RHEOLOGICAL PROPERTIES OF GELS OF CARBOPOL WITH VARIATIONS OF THEIR CONCENTRATIONS AND pH

Vasilieva P.A, 1st year master degree student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A method for determining the rheological properties of carbopol gel of temperature change solutions was developed and the dependence of the temperature of the system structuring was determined

Key words*: rheological properties, gel, carbopol.*

REFERENCES

1. Bujar Muca, Alla Zirko, Mikhail Diomin. Carbopol™ polymers as functional fillings. [Electronic resource]: access mode https://qps.ru/bD4pX (date of circulation 18.02.2019)
2. TU 6-02-1118-83 «Carbopol"
3. Vasileva P.a. leaders: Dmitrieva I.b., Burakova m.a., rheological properties of gels based on carbopol. 2018 g. ALL-RUSSIAN SCIENTIFIC CONFERENCE of STUDENTS and postgraduates with international participation «young pharmacy-the potential of the future» [Electronic resource]: access mode: https://qps.ru/4QmFB (date of circulation 18.02.2019)

СРАВНЕНИЕ ГЕЛЕВЫХ ОСНОВ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ КОЛЛАГЕНОЛИТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА

Владимирова К.В., маг. 2 года обучения
Руководители: **Красильников И.В.[1],** докт. биол. наук, проф.,
Зайцева Е.С.[2], руководитель научно-производственного комплекса «Новые лекарственные формы» департамента разработки и исследований
[1]Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
[2]Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактерийных препаратов,
198320, Санкт-Петербург, г. Красное село, ул. Свободы, д. 52, Российская Федерация

***E-mail*:** kseniavladimirova28@gmail.com

На основе литературных данных разработаны несколько составов гелевых основ для коллагенолитического препарата и проведена качественная и количественная оценка для их сравнения.

Ключевые слова: *гелевая основа, препарат, коллагеназа, коллагеназная активность.*

На Российском фармацевтическом рынке коллагенолитические препараты в доступной для потребителя гелевой форме представлены очень узко. Коллагеназа как активное действующее вещество имеет

широкую область применения. Гель на основе коллагеназы позволит лечить открытые гнойные раны, воспаления, язвы, рубцы, способствуя их регенерации и обеспечивая антибактериальное действие.

Для исследования были выбраны гели на гидрофильной и дифильной основе [1, 2, 3]. Составы гелевых основ представлены в таблице 1.

Таблица 1

Составы гелевых основ

№ геля	Компонентный состав	Массовая доля, %	№ геля	Компонентный состав	Массовая доля, %
1	полиэтиленгликоль-1550 полиэтиленгликоль-400 трис вода очищенная	17,74 70,96 2,3 до 100	7	хитозан уксусная кислота гидроксид натрия вода очищенная	2 0,486 0,16 до 100
2	Хитозан уксусная кислота трис вода очищенная	2,5 0,58 0,98 до 100	8	полиэтиленгликоль-4000 полиэтиленгликоль-400 глицерин трис вода очищенная	18,83 37,66 37,66 1,063 до 100
3	полиэтиленгликоль-400 полоксамер Р-407 вазелин трис вода очищенная	30 1,5 62,8 1,18 до 100	9	полиэтиленгликоль-400 полиэтиленгликоль-4000 глицерин трис вода очищенная	40 10 44,7 0,96 до 100
4	гидроксипропил-метилцеллюлоза метилпарабен глицерин трис вода очищенная	2,25 0,3 19 0,51 до 100	10	карбомер ultrez 10 NF полоксамер Р-188 вазелин гидроксид натрия вода очищенная	0,5 1,5 66,85 0,21 до 100
5	метилцеллюлоза глицерин трис вода очищенная	6 20 0,46 до 100	11	карбомер 940 полоксамер Р-407 вазелин трис гидроксид натрия вода очищенная	0,5 1,5 48,6 0,29 0,2 до 100
6	карбомер 940 метилпарабен миндальное масло трис гидроксид натрия вода очищенная	1,25 0,5 3 0,56 0,53 до 100	13	карбомер 940 метилпарабен трис гидроксид натрия вода очищенная	1 0,5 0,58 0,49 до 100
12	метилпарабен полоксамер Р-407 вода очищенная	0,5 10 до 100			

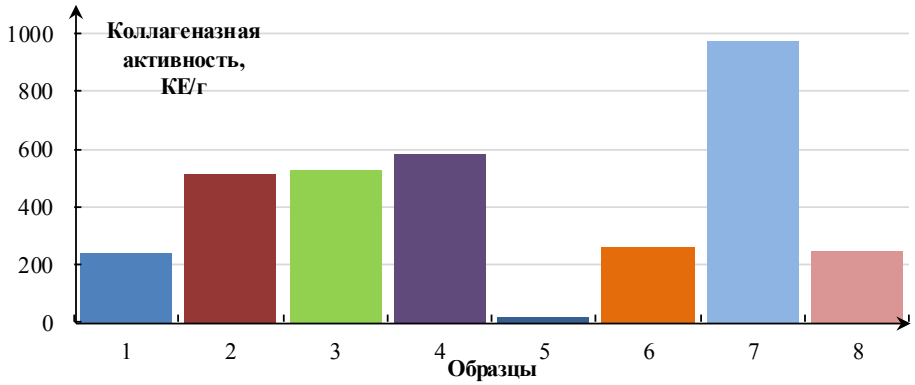
Для сравнения разработанных основ использовали следующие критерии: описание по внешнему виду, консистенции, однородности, а также простота технологии приготовления. Гелевые основы № 2, 7, 9, 10 и 12 были исключены по причине несоответствия консистенции геля и его неудовлетворительного внешнего вида. После отбора 8 потенциальных основ для гелевой формы коллагенолитического препарата по вышеуказанным критериям и введения в основы действующего вещества – раствора очищенной коллагеназы в количестве 250 коллагеназных единиц (КЕ) на 1 г геля, в полученных гелях проводили контроль ферментативной (коллагеназной) активности (КА). Каждый из полученных образцов гелей потребовал подбора способа пробоподготовки.

Экспериментальная часть

Для определения ферментативной активности использовали метод, основанный на способности коллагеназы лизировать окрашенный коллаген. Краситель химически связан с коллагеном, поэтому количество лизированного коллагена прямо пропорционально количеству высвободившегося красителя. За единицу коллагеназной активности принимали количество нмоль красителя, выделившееся в реакционную среду в результате ферментативного расщепления 1 мг окрашенного коллагена при 37 ° С в течение 1 мин.

Измерение pH проводили согласно ГОСТ [4]. Для водных гелевых основ pH измеряли в 10 % водном растворе, для дифильных основ – в 10 % водной вытяжке.

Результаты определения коллагеназной активности в гелях представлены на рисунке 1.



1 – Гель № 1; 2 – Гель № 3; 3 – Гель № 4; 4 – Гель № 5; 5 – Гель № 6;
6 – Гель № 8; 7 – Гель № 11; 8 – Гель № 13

Рис. 1. Коллагеназная активность гелей

В соответствии с приведенными на рисунке данными было найдено, что в гелях № 1, 8, 13 значение коллагеназной активности равно (250±3%) КЕ/г, что соответствует количеству коллагеназных единиц, внесенных для формирования геля. В гелях № 3, 4, 5, 11 обнаружено увеличение коллагеназной активности фермента, такой эффект может быть обусловлен полиионной структурой компонентов, входящих в состав гелевой основы. В геле № 6 обнаружено значение коллагеназной активности в 10 раз меньше, чем было использовано для формирования геля, вероятно, гель на основе карбомера 940, метилпарабена и миндального масла затрудняет высвобождение фермента.

Результаты измерений pH гелевых основ в течение трех месяцев, представленные в таблице 2, показывают, что в 5 гелях – № 4, 5, 6, 11 13 – сохраняется исходное значение pH (7,5±3%) на протяжении двух месяцев.

Таблица 2

Значения pH исследованных гелей в зависимости от времени хранения при температуре (4±2) °С

№ геля/Время	1	3	4	5	6	8	11	13
0 мес	7,58	7,55	7,47	7,47	7,53	7,51	7,41	7,55
1 мес	5,00	6,57	7,4	7,43	7,64	6,3	7,56	7,5
2 мес	4,47	6,11	7,3	7,38	7,25	5,66	7,28	7,48
3 мес	4,51	5,40	7,13	7,07	7,87	5,84	7,03	7,88

Выводы

Таким образом, при сравнении гелевых композиций оптимальной оказалась композиция геля № 13. Данная композиция позволяла сохранять значения коллагеназной активности, pH на протяжении периода 2 месяцев, а также проста в получении и однородна по консистенции. Изучение стабильности коллагеназ-

ной активности в различных гелевых композициях методом «ускоренного старения» и в стресс-условиях, будет продолжено, что позволит сделать окончательные выводы о подборе оптимального состава гелевой основы для коллагенолитического препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колпакова Е. Г. Получение очищенной коллагеназы Clostridium histolyticum и разработка мазей на ее основе: автореф. дис. на соиск. учен. степ. к.б.н.: 03.00.07 / Колпакова Елена Геннадьевна; [Пермское НПО «Биомед»]. Пермь; 2001: 167.

2. Верниковский В. В. Биотехнологическая разработка некролитической мази и ее исследования: диссертация кандидата биологических наук: 03.00.23 / Верниковский Владислав Владиславович; [Кубан. гос. аграр. ун-т]. Пятигорск; 2007: 144.

3. Pat. US 2013/0045196A1 United States, Int. Cl. A638/48, CI2O I/37, A6IP 7/02. Enzymatic wound debriding compositions with enhanced enzymatic activity / L. Shi, A. Jovanovic, F. Worth, D. Aust; assignee: HEALTHPOINT, LTD., San Antonio, TX (US); provisional aplication No. 61/267,730, filed on Dec. 8, 2009; Pub. Date: Feb. 21, 2013: 12 p.

4. ГОСТ 29188.2 2014 Продукция парфюмерно-косметическая. Метод определения водородного показателя.

SUMMARY

COMPARISON OF GEL BASES FOR THE DEVELOPMENT OF COLLAGENOLYTIC PREPARATION

Vladimirova K.V., 2nd year master student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
197376, St. Petersburg, Prof. Popov St., 14, Russian Federation
St. Petersburg Research Institute of Vaccines and Serums
and enterprise for the production of bacterial preparations,
198320, St. Petersburg, Krasnoe selo, Svobody St., 52, Russian Federation

Based on the literature data, several formulations of gel bases for a collagenolytic preparation have been developed and qualitative and quantitative analyzes have been performed to compare them.

Key words: *gel base, preparation, collagenase, collagenase activity.*

REFERENCES

1. Kolpakova E. G. Obtaining purified Clostridium histolyticum collagenase and development of ointments based on it: author. dis. on the competition scholarly step. Ph.D.: 03.00.07 / Kolpakova Elena Gennadyevna; [Perm NGO «Biomed"]. Perm; 2001: 167 (in Russian).

2. Vernikovskiy V. V. Biotechnological development of a nekroliticheskу ointment and its research: dissertation of candidates of biological sciences: 03.00.23 / Vernikovskiy Vladislav Vladislavovich; [Kuban. state agrarian un-t]. Pyatigorsk; 2007: 144 (in Russian).

3. Pat. US 2013/0045196A1 United States, Int. Cl. A638/48, CI2O I/37, A6IP 7/02. Enzymatic wound debriding compositions with enhanced enzymatic activity / L. Shi, A. Jovanovic, F. Worth, D. Aust; assignee: HEALTHPOINT, LTD., San Antonio, TX (US); provisional aplication No. 61/267,730, filed on Dec. 8, 2009; Pub. Date: Feb. 21, 2013: 12.

4. GOST 29188.2 2014 Perfume and cosmetic products. Method for determination of pH (in Russian).

МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОСНАЩЕНИЕ ПРОЦЕССА БИОПЕЧАТИ РАСТИТЕЛЬНЫМИ КЛЕТКАМИ

Вовк Д.А.*, студ. 1 курса маг., Гусев К.А.*, студ. 1 курса маг., Данилов Л.Г., студ. 1 курса маг.**
Руководитель: **Маймистов Д.Н.***, зав. лаборатории аддитивных технологий, **Пивоварова Н.С.***, научн. сотр., к. фарм. н.
*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: vovkdaniila@gmail.com, konstantin.gusev@pharminnotech.com, lavrentydanilov@gmail.com

Рассмотрена возможность иммобилизации растительных клеток в различных субстратах, для последующего применения в технологии биопринтинга.

Ключевые слова: *биотехнологии, биопечать, вторичные метаболиты, иммобилизация клеток, культура растительных клеток.*

В настоящее время увеличивается интерес к лекарственным препаратам растительного происхождения. Основным доступным источником таких метаболитов являются растительные клетки клеток. Примерно с 80-х годов прошлого века применяется один из самых эффективных методов – культивирование иммобилизованных клеток. Так как иммобилизация довольно трудоемкий процесс, то сейчас проводятся исследования по применению 3D принтеров для биопечати как один из вариантов иммобилизации растительных клеток. В настоящее время метод биопечати применяется в основном для животных клеток. Именно поэтому представляет интерес изучение процесса биопечати, применимого для иммобилизованных растительных клеток.

Наиболее распространенным и используемым является метод микроклонального размножения. Культуры клеток чаще используются для получения результатов в научной области, а также для селекции. На сегодняшний день достаточно много растений введено в культуру «*in vitro*», большинство из них относятся к сельскохозяйственным.

Для фармацевтической промышленности наоборот основным методом является культивирование клеточных линий, как на плотной среде, методом поверхностного культивирования, так и в виде суспензий, методом глубинного культивирования. Клетки выступают в роли источника ценных вторичных метаболитов таких как фенолы, алкалоиды, фитостероиды, гликозиды и др. Также культуры клеток выращивают в иммобилизованном состоянии, которое дает большое преимущество перед обычными каллусными культурами. Первые опыты по фиксации целых клеток провёл и получил положительные результаты в 1966 г. Мосбах. Он зафиксировал целые клетки лишайника в полиакриламидном геле. [1]. Главным преимуществом иммобилизованных клеток является их повышенная устойчивость к экстремальным факторам среды, что значительно повышает их выживаемость при культивировании. Также одним из важнейших качеств иммобилизованных клеток является увеличение биосинтеза вторичных метаболитов и экскреция их в окружающую клетки среду. Благодаря этому свойству возможно многократное использование биомассы [2]. Существует несколько способов иммобилизации клеток растений:

1. иммобилизация в инертном субстрате;
2. адсорбция клеток на инертном субстрате;
3. ковалентное связывание с субстратом.

Чтобы минимизировать воздействия со стороны внешней среды для иммобилизации растительных клеток используют метод иммобилизации в инертном субстрате. В качестве матрикса использует кальций альгинатный гель. Для включения клеток растений в гель к среде для суспензионного культивирования добавляют 2% раствор альгината натрия и перемешивают с помощью магнитной мешалки. Затем добавляют по каплям к раствору $CaCl_2$, выдерживают в нем 10 минут и затем промывают водой очищенной. Иммобилизация заключается в инкапсуляции клеток растений в шариках геля. В этом процессе важен подбор диаметра шариков геля, так как от этого зависит снабжение клеток кислородом. Размеры шариков

альгината регулируется изменением диаметра иглы, через которую добавляется к хлориду кальция раствор альгината натрия. Также для предотвращения повреждения клеток при подборе диаметра игл важно учитывать то, что агрегаты клеток имеют достаточно большой размер [3].

Для культивирования иммобилизованных растительных клеток подходит среда Мурасиге–Скугга с добавлением витаминов и фитогормонов. Использование этой среды позволяет достичь оптимального роста клеток.

Важные проблемы печати растительными клетками это не только выживаемость клеток, но и техническое обеспечение процесса. Это проблема вытекает из необходимости обеспечить матриксу определенную структуру, для доступа питательной среды и хорошего поглощения клетками кислорода, обеспечение стерильности процесса для исключения возможности контаминации и гибели клеточных линий, подбор материалов хорошо подвергающиеся очистке и стерилизации. Также важной проблемой является подбор оптимальной питательной среды. Для лабораторного, а также промышленного применения перспективным является применение биопечати для получения различных структур.

Выводы

На сегодняшний день мы можем говорить, что одной из основных задач современной фитобиотехнологии является создание специализированных клеток для увеличения выхода вторичных метаболитов. В связи с этим выглядит перспективной использование биопечати для оптимизации работы с культурами растительных клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Молчан О.В., Шапчиц М.П. Регуляция синтеза продуктов вторичного метаболизма в иммобилизованных клетках растений. Труды Белорусского государственного университета. 2006; том 1, часть 1: 201 – 211 стр. [Электронное издание]. Режим доступа: http://www.bio.bsu.by/proceedings/articles/2006-1-1-201-211.pdf.

2. Юрин В.М. Физиологи-биохимические закономерности функционирования иммобилизованных растительных клеток. Труды Белорусского государственного университета 2012; том 7, часть 1: 84 – 98 стр. [Электронное издание]. Режим доступа: http://www.bio.bsu.by/proceedings/articles/2012-7-1-84-98.pdf.

3. Julia Seidel, Green bioprinting: extrusion-based fabrication of plant cell-laden biopolymer hydrogel scaffolds// Biofabrication 9 /2017/doi.org/10.1088/1758-5090/aa8854

SUMMARY

MATERIAL AND TECHNICAL EQUIPMENT OF THE PROCESS OF BIOPRINTING BY PLANT CELLS

Vovk D.A.[*], 1st year master student, Gusev K.A.[*], 1st year master student,
Danilov L.G.[**], 1st year master student,
*** St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;**
14, Professora Popova Street, St. Petersburg, 197376, Russian Federation
**** Saint-Petersburg University, Department of Genetics and Biotechnology**
7/9, Universitetskaya emb., Saint-Petersburg, 199034, Russia

The possibility of immobilization of plant cells in various substrates for subsequent use in bioprinting technology is considered.

Key words: *Biotechnologies, bioprinting, cell immobilization, secondary metabolites, plant cell culture.*

REFERENCES

1. Molchan O.V., SHapchic M.P. Regulyaciya sinteza produktov vtorichnogo metabolizma v immobilizovannyh kletkah rastenij. Trudy Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta. 2006; tom 1, chast 1: 201 – 211 str.

2. YUrin V.M. Fiziologi-biohimicheskie zakonomernosti funkcionirovaniya immobilizovannyh rastitel'nyh kletok. Trudy Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta 2012; tom 7, chast' 1: 84 – 98 str.

3. Julia Seidel, Green bioprinting: extrusion-based fabrication of plant cell-laden biopolymer hydrogel scaffolds// Biofabrication 9 /2017/doi.org/10.1088/1758-5090/aa8854

ЖЕВАТЕЛЬНЫЕ ПАСТИЛКИ КАК ФОРМА В ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЙ РЕЦЕПТУРЕ

Вострикова А.М., студ. 5 курса
Руководители: Криштанова Н.А., к. фарм. н., доц.,
Смехова И.Е., проф., д. фарм. н.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А, Российская Федерация

E-mail: vastyavostrik@mail.ru

Резюме: В данной работе рассматриваются предпосылки разработки лекарственной формы, применяемой для лечения стоматита, – жевательные пастилки с метронидазолом.

Ключевые слова: *пастилки, метронидазол, стоматит, экстемпоральное изготовление.*

Стоматит – это название объединяет заболевания слизистой оболочки полости рта различного происхождения и проявления. Стоматитом болеют примерно 20% населения [1]. Для лечения и профилактики заболеваний ротовой полости применяются преимущественно лекарственные формы для наружного применения: зубные пасты, гели, растворы для полоскания, аэрозоли. За последние несколько лет в стоматологической практике широкое распространение получила такая лекарственная форма как постилки.

Пастилки – твердая дозированная лекарственная форма, представляющая собой упруго-пластичную основу с равномерно распределенными в ней действующим веществом, предназначенная для рассасывания с целью оказания местного действия в полости рта [2].

Пастилки одна из перспективных лекарственных форм, применяемы в педиатрии. Одним из преимуществ пастилок является возможность корректирования неприятных органолептических характеристик действующего вещества (неприятный вкус). Дети часто с нежеланием принимают таблетки, спреи, сиропы, а пастилки, внешне напоминающие конфеты, рассасываются и разжевываются с удовольствием. Также к основным преимуществам данной лекарственной формы можно отнести: быстрое развитие местного терапевтического эффекта, постепенное высвобождение действующих веществ и простоту экстемпоральной технологии.

Экспериментальная часть

В качестве действующего вещества пастилок после изучения литературы был выбран ментронидазол, относящийся по химической структуре к группе имидазолов. Одним из значимых преимуществ данного антимикробного средства является то, что оно не обладает широким спектром антимикробного действия. Вследствие чего негативное влияние на нормобиоту ротовой полости сводится к минимуму. Метронидазол обладает антибактериальным, антипротозойным, дезинфицирующим, некоторым противоязвенным, и противовоспалительным действием. При лечение рецидивирующего афтозного (язвенного) стоматита лекарственные формы с метронидазолом могут назначаться детям с шести лет.

В качестве основы нами предложен желатин – ограниченно набухающее высокомолекулярное соединение. Использование желатина позволяет достичь необходимой упруго-вязкой консистенции пастилок. Также в состав основы вводится небольшое количество смеси сахара и патоки (65:35), которая обеспечивает достаточную прочность лекарственной форме. Основа в данном случае выполняет следующие функции, во-первых, она необходима для коррегирования неприятных вкусовых характеристик метронидазола, во-вторых, для обеспечения необходимой длительности пребывания действующего вещества в ротовой полости.

Технология изготовления пастилок включает в себя следующие последовательные этапы. Сначала желатин заливается десятикратным объемом холодной воды и оставляется для набухания на 30 минут. Затем навеску метронидазола растирают в ступке с небольшим количеством глицерина, добавляемого по каплям (для равномерного распределения метронидазола в основе и улучшения внешнего вида пастилок). На водяной бане расплавить смесь сахара и патоки (65:35), внести набухший желатин и нагревать до получения однородной вязкой массы. Массу необходимо немного охладить и ввести в нее метронидазол в глицерине, тщательно гомогенизировать. Далее пастилки получают методом формовки (отливки) пластичной массы в формы нужного размера и формы. Полученные пастилки охлаждают до полного затвердевания, которое обычно происходит в течение 10-30 минут. Нами разработан метод анализа пастилок с метронидазолом. Качество полученной лекарственной формы оценивали по показателям: описание, подлинность и количе-

ственное содержание действующего вещества. Перед началом испытаний пастилку необходимо растворить в пробирке на водяной бане с добавлением 1 мл воды очищенной. Для качественного обнаружения предложен метод, основанный на восстановлении нитрогруппы до аминогруппы, с последующем определением первичной ароматической аминогруппы (диазотирование и азосочетание по реакции с β-нафтол). В качестве восстанавливающего агента использовалась цинковая пыль и раствор хлористоводородной кислоты 8,3%.

Так же нами предложена реакция с 4% раствором гидроксида натрия при нагревании, эффектом реакции является розовое окрашивание.

Важным требованиям к реакциям для качественного обнаружения является их селективность. Для доказательства селективности были проведены «контрольные опыты» с основой для пастилок (без добавления действующего вещества) в ходе которых никаких видимых изменений окраски не наблюдалось.

Одним из методов количественного определение метронидазола является неводного титрования раствором хлорной кислоты. Однако данный метод имеет ряд существенных недостатков, что затрудняет его применение в качестве внутриаптечного контроля качества. Для количественного анализа нами был предложен метод нитритометрии с предварительным восстановлением нитрогруппы метронидазола. Для восстановления использовалась цинковая пыль и концентрированная соляная кислота, процесс происходил при нагревании на водяной бани в течение 20 минут, до прекращения выделения пузырьков газа. Условия титрования: титрант – 0,1 М нитрит натрия, катализатор процесса – кристаллический калия бромид, среда – солянокислая, индикатор – тропеолин 00. По методике необходимо проводить контрольный опыт. Титрование проводится при охлаждении, медленно, об окончании процесса свидетельствует переход окраски раствора от красной в жёлтую.

Выводы

Нами предложен состав жевательных пастилок для полости рта: действующее вещество – метронидазол, в качестве основы – желатин с добавлением смеси сахара с патокой (65:35). На данном этапе мы занимаемся проверкой соответствия качества пастилок требованиями общей фармакопейной статьи 1.4.1.0032.18 Государственной Фармакопеи Российской Федерации 14 издания. О.Ф.С. предусматривает испытания: однородность массы, распадаемость, потеря в массе при высушивании, однородность дозирования, микробиологическая чистота. Пастилки, на наш взгляд, очень перспективная лекарственная форма, так как обладает рядом преимуществ: последовательное, постепенное высвобождение действующих веществ, следствием этого является поддержание терапевтических доз препарата в полости рта в течение длительного времени, удобство применения особенно в педиатрии, эстетический внешним видом; возможность корригирования неприятных органолептических характеристик действующего вещества, относительно невысокой стоимостью. Технология пастилок проста и может быть использована в производственных отделах аптек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимова, И.В. Клиника, диагностика и лечение заболеваний слизистой оболочки рта и губ / И.В. Анисимова, В.Б. Недосека, Л.М. Ломиашвили // М.: Медицинская книга, 2008. – 436 с.

2. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 2. ОФС.1.4.1.0032.18 «Пастилки». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php. (Дата обращения: 09.02.2019)

SUMMARY

CHEWING PASTILS AS THE FORM IN THE EX-TEMPORAL COMPOUNDING

Vostrikova A.M., 5th year student,
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

In this work prerequisites of development of a dosage form for treatment of the stomatitis – pastille containing metronidazole are considered.

Key words: *pastille, metronidazole, stomatitis, ex-temporal productio*n.

REFERENCES

1. Anisimova, I.V. Klinika, diagnostika i lechenie zabolevanij slizistoj obolochki rta i gub / I.V. Anisimova, V.B. Nedoseka, L.M. Lomiashvili // M.: Medicinskaya kniga, 2008. – 436 s. (in Russian).

2. Gosudarstvennaya farmakopeya RF XIV izd. Tom 2. OFS.1.4.1.0032.18 «Pastilki». [Elektronnoe izdanie]. Rezhim dostupa: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php. (Data obrashcheniya: 09.02.2019) (in Russian).

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФАКТОРНОГО ЭКСПЕРИМЕНТА В РАЗРАБОТКЕ СОСТАВА ТАБЛЕТОК С НЕМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

Высоцкая А.А., магистрант 2 года обучения

Руководитель: **Васильева Л.П.**, к. э. н., доц.

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

E-mail: anastasiya.vysozkaya@pharminnotech.com

Обоснована актуальность и эффективность применения дизайна эксперимента в фармацевтической разработке таблеток с немедленным высвобождением, рассмотрены подходы к оценке рисков на этапе выбора состава препарата.

Ключевые слова: *дизайн эксперимента, таблетки, анализ рисков.*

Принципы Quality by Design (QbD) сосредоточены на внедрении в производство продукта пациентоориентированности и оценки рисков с самых ранних этапов его жизненного цикла. Информация и знания, полученные во время фармацевтической разработки и опыта производства, обеспечивают научное обоснование спецификаций, производственного контроля и пространства проектных параметров (Design Space) [1]. Design Space – это факторное пространство процесса, которое позволяет оценить оптимальные значения параметров, их границы максимального отклонения, а также эффекты взаимодействия факторов, влияющих на интересующий исследователя отклик [2].

Одним из статистических инструментов пространства проектных параметров является дизайн эксперимента (Design of Experiment, DoE). Данный метод позволяет сделать разработку состава более эффективным процессом, так как несколько переменных изучается одновременно. Стоит отметить, ещё одно полезное свойство DoE – рандомизация, или случайная последовательность опытов для смягчения влияния неучтенных параметров. Главным преимуществом DoE, перед классическим подходом изменения одной переменной за раз, является возможность для исследователя получить широкий охват допустимых областей изменчивости факторов [3].

Однако важно иметь в виду, что существуют также ограничения, которые следует учитывать, применяя метод DoE в фармацевтической разработке. Персонал R&D подразделений должен балансировать между количеством экспериментов, необходимых для статистически надежного исследования и доступными материалами, ресурсами и временем. Понимание теории статистики и способность интерпретировать большие объемы данных, также важная часть эффективного дизайна эксперимента [4].

Для корректного исследования на основе DoE необходима предварительная оценка рисков. Используя данный прием в качестве средства определения критичности, появляется возможность достичь понимания не только того, является ли параметр критическим, но также и того, как сильно он влияет на продукт. Каждая характеристика качества препарата проходит оценку и обоснование на принадлежность к критическим атрибутам качества (CQA). Основные характеристики качества таблеток с немедленным высвобождением и обоснование их критичности приведены в таблице 1.

Таблица 1

Критические атрибуты качества таблеток с немедленным высвобождением

Показатель качества	Является CQA, Да / Нет	Обоснование
Описание	Нет	Цвет и форма таблеток не связаны напрямую с безопасностью и эффективностью продукта.
Подлинность	Да	Данный показатель является критическим для эффективности и безопасности продукта, однако он не изменятся при варьировании состава препарата.
Растворение	Да	Несоответствие профиля растворения может повлиять на биодоступность, параметр является критическим.
Однородность дозирования	Да	Является критическим параметром для таблеток с низким содержанием действующего вещества, однородность дозирования напрямую влияет на эффективность препарата.
Родственные примеси	Да	Продукты разложения могут влиять на безопасность и должны контролироваться на основе требований ICH, чтобы ограничить воздействие на пациента. Изменение состава может повлиять на содержание продуктов разложения.
Вода	Да	Содержание воды может влиять на примеси и рост микроорганизмов в лекарственном средстве.
Количественное определение	Да	Данный показатель является критичным для эффективности и безопасности продукта, его изменение приведет к ухудшению качества препарата.
Микробиологическая чистота	Да	Несоблюдение норм микробиологической чистоты может повлиять на безопасность пациента.

Как можно видеть из таблицы, практически каждый показатель качества препарата может являться критическим, для каждого нового продукта требуется индивидуальная оценка.

В настоящее время регуляторные документы допускают, что лаборатории разработки самостоятельно определяют, какие инструменты анализа рисков будут применяться к оценке продуктов. На первой стадии жизненного цикла продукта достаточной является качественная оценка, определяющая низкий, средний и высокий уровни риска для продукта. В качестве примера взяты наиболее распространенные по своему функциональному назначению компоненты таблеток с немедленным высвобождением, и проведена оценка их влияния на некоторые из критических атрибутов качества (таблица 2).

Таблица 2

Первоначальная оценка рисков выбора состава

CQA	Компоненты состава				
	Действующее вещество	Наполнитель	Связующее	Дезинтегрант	Опудривающее
Количественное определение	Высокий	Средний	Средний	Низкий	Низкий
Однородность дозирования	Высокий	Высокий	Средний	Низкий	Низкий
Растворение	Высокий	Средний	Высокий	Высокий	Средний / Высокий
Родственные примеси	Высокий	Низкий	Средний / Низкий	Низкий	Низкий

Такая матрица помогает визуализировать влияние компонентов состава на показатели качества. Вместе с матрицей логично приводить обоснование присвоенным уровням риска. Изменение содержания действующего вещества, например, сопряжено с высоким риском для приведенных CQA ввиду прямого влияния на безопасность и эффективность лекарственного средства [5]. Содержание наполнителя может повлиять на сыпучесть смеси, что отразится на однородности дозирования (высокий риск). При выборе технологии стоит учитывать возможное влияние раствора связующего на показатель «Растворение», который зависит от прочности полученных гранул. Содержание дезинтегранта влияет на распадаемость и, соответственно, на растворение (высокий риск). Использование большого количества такого лубриканта как магния стеарат может негативно сказаться на растворении (средний/высокий риск).

Вывод

Факторный эксперимент – это эффективный и современный статистический инструмент, способный расширить знания о продукте, повысить его качество и снизить риски для пациентов. Для его успешного внедрения в процесс разработки от исследователя требуется глубокое понимание свойств активной субстанции и желаемого состава будущей лекарственной формы, только в этом случае разработчик может оценить влияние факторов и принять обоснованное решение о составе препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. ICH, Q8(R2) Harmonized Tripartite Guideline, Pharmaceutical Development, Step 4 version (2009).

2. Гильдеева Г.Н., Белостоцкий А.В. Концепция Quality-by-Design как ключевой элемент в обеспечении качества лекарственных препаратов. Ремедиум, 2017. №3.

3. Challener C. DoE provides benefits, but preparation is necessary. Pharmaceutical Technology, 2014, vol. 38, i. 11.

4. Haigney S. Quality by Design in Solid-Dosage Manufacturing. Pharmaceutical Technology, 2015, vol. 39, no. 9, pp. 26–32.

5. ISPE, Product Quality Lifecycle Initiative (PQLI) Good Practice Guide, Part 1-Product Realization using QbD, Concepts and Principles (2011).

SUMMARY

FACTOR EXPERIMENT APPLICATION IN THE DEVELOPMENT OF IMMEDIATE RELEASE TABLET FORMULATION

Vysotskaia A.A., 2nd year master student
St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St.Petersburg, 197376, Russian Federation

The relevance and effectiveness of the design of experiment in the pharmaceutical development of immediate-release tablets was substantiated, approaches to risk assessment at the stage of drug composition developing were considered.

Key words: *design of experiment, tablets, risk assessment.*

REFERENCES

1. ICH, Q8(R2) Harmonized Tripartite Guideline, Pharmaceutical Development, Step 4 version (2009).

2. Gildeeva G.N., Belostotsky A.V. The concept of Quality-by-Design as a key element in ensuring the quality of medicines. Remedium, 2017, no. 3.

3. Challener C. DoE provides benefits, but preparation is necessary. Pharmaceutical Technology, 2014, vol. 38, i. 11.

4. Haigney S. Quality by Design in Solid-Dosage Manufacturing. Pharmaceutical Technology, 2015, vol. 39, no. 9, pp. 26–32.

5. ISPE, Product Quality Lifecycle Initiative (PQLI) Good Practice Guide, Part 1-Product Realization using QbD, Concepts and Principles (2011).

ПОЛУЧЕНИЕ ЭКСТРАКТА КОРНЕЙ ЦИКОРИЯ ОБЫКНОВЕННОГО СУХОГО И УСТАНОВЛЕНИЕ ЕГО ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ

Гарифуллин Р.Д., магистрант 2 года обучения;
Белокуров С.С., асп. 2 года обучения; Лукъяненко В.И., магистрант 2 года обучения
Руководитель: Флисюк Е.В. док. фарм. наук проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** ser.j.b.777@mail.ru

Получили сухой экстракт корней цикория обыкновенного на основе извлечения, полученного вибро-кавитационной экстракцией. Установили физико-химические и технологические параметры экстракта корней цикория сухого.

Ключевые слова: *СВЧ-сушка, вибро-кавитационная экстракция, лекарственное растительное сырье, цикорий обыкновенный*.

Рост заболеваемости населения Российской Федерации связан с объективными причинами, такими как ухудшение экологической обстановки, интенсификация ритма жизни, снижение социальной защищенности широких слоев населения. В последнее время также отмечается существенное снижение резистентности организма, связанное с ослаблением детоксикационных, иммунных и других адаптационно-приспособительных его механизмов. Поэтому важное значение приобретают профилактические мероприятия, которые направлены на повышение неспецифической сопротивляемости организма, в частности, применение тонизирующих, общеукрепляющих и иммунномодулирующих лекарственных средств и биологически активных добавок (БАД), обладающих адаптогенной активностью и повышающих резистентность организма к широкому спектру агрессивных факторов окружающей среды. В настоящее время значительно вырос интерес к лекарственным растениям. Наряду с синтетическими препаратами в плане отечественного источника биологически активных соединений интерес представляют извлечения из корней цикория обыкновенного. [1]

Цикорий обыкновенный семейство Астровые (Cicorium intybus сем. Asteraceae). Корни растения нашли самое широкое потребление, как в медицине, так и кулинарии. Напитки, приготовленные из высушенных корней, отличаются приятным ароматом и вкусом, а также оказывают противомикробное, противовоспалительное, желчегонным, антиоксидантное и вяжущее действие. Измельченные высушенные корни цикория, добавляют к натуральному кофе, получая, тем самым, полезный и вкусный напиток. В состав сухих веществ цикория входят водорастворимы е и нерастворимые в воде компоненты. На долю углеводов приходится 75 -80 % водорастворимых сухих веществ, причем значительную часть (5058 %) составляет инулин, а остальную – фруктоза, сахароза, глюкоза и пентозы. Корни цикория содержат 0,1 -0,2 % гликозида интубина, придающего корням характерный горький вкус; пектин, жиры, смолы, дубильные вещества и органические кислоты: аскорбиновая (15,8мг%), цикориевая (0,53 %), хлорогеновая (0,10 %), яблочная, лимонная и винная. [2]

Целью работы стало получение экстракта корней цикория обыкновенного сухого методом СВЧ сушки и установление его технологических параметров.

Экспериментальная часть

Материалы и методы. Объектами исследования явились извлечения из корней цикория обыкновенного, полученные методами вибро-кавитационной экстракции и сухие экстракты, полученные на их основе. Экстракты были получены на кафедре технологии лекарственных форм СПХФУ.

Получение вибро-кавитационного экстракта проводили на экспериментальной вибро-кавитационной установке, изготовленной на кафедре процессов и аппаратов Санкт-Петербургского государственного Технологического института. В качестве экстрагента выступали вода и растворы этанола различной концентрации (40-90%). Соотношение сырье-экстрагент составило 1:10. Навеска сырья – 50 г. Скорость вращения гомогенизатора составила 5000 об/мин. Получение экстракта цикория лбыкновенного сухого проводили методом СВЧ-сушки в тонком слое на лабораторной установке по исследованию различных способов сушки материалов фирмы Меаслаб. СВЧ-сушку проводили следующим образом: 50 мл извлечения помещали на керамическую глазированную поверхность. Далее поддон с жидким извлечением по-

мещали в лабораторную установку. Мощность СВЧ излучения составляла 800 Вт. Извлечение сушили в течение 5 минут. Каждую минуту в течение этого времени СВЧ генератор отключали, дверку установки открывали для удаления испарившейся влаги и снижения температуры поддона и для предотвращения карамелизации экстракта. По окончанию сушки экстракт снимали с поддона шпателем и измельчали в ступке. Установление технологических параметров экстракта корней цикория обыкновенного сухого проводили согласно ГФ IV издания [3].

Результаты исследования и их обсуждения. Полученный экстракт корней цикория обыкновенного сухой представляет собой порошок желто-коричневого цвета со специфическим запахом и вкусом. Физико-химические технологические параметры экстракта корней цикория обыкновенного сухого представлены в таблице 1.

Таблица 1

Физико-химические и технологические свойства цикория обыкновенного экстракта сухого

Объект	Фракционный состав, %						Влажность, %	Сыпучесть, г/с	Насыпная масса, кг/м3	Прессуемость, кг
	>0,5 мм	1,0-0,5 мм	0,5-0,25 мм	0,25-0,1 мм	0,1-0,063 мм	<0,063 мм				
Экстракт цикория	0	0,7	4,2	39,3	32,8	17,6	4,53 ± 0,3	0,6	450 ± 9	0,1

Выводы

Анализ результатов исследований, представленных в табл. 1 показал, что полученный нами экстракт корней цикория обыкновенного сухой обладает низкой сыпучестью и прессуемостью, имеют высокую остаточную влажность и гигроскопичность. Поэтому, чтобы использовать данный экстракт в качестве субстанции для получения фитопрепаратов и БАД к пище, необходим обязательный подбор вспомогательных веществ для улучшения технологических параметров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева, В.А. Получение различных экстрактов с высоким содержанием биологически активных веществ перспективными методами экстрагирования / В.А. Алексеева, Е.В. Флисюк, С.С. Белокуров // Материалы VI Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века» (46-й конференции молодых ученых и 70-й студенческой научной конференции Смоленского государственного медицинского университета) / Под ред. В.В. Бекезина, С.Ю. Абросимова, В.В. Воробьевой. – Смоленск: Изд-во СГМУ, 2018. – №1.– С. 8-9.

2. Хайруллина З.А., Канарский А.В., Свиридова Т.В. Исследование углеводного состава продуктов из цикория // Вестник ВГУИТ. 2016. № 2. С. 230-232.

3. Государственная фармакопея Российской Федерации. изд. Т. 2. / МЗ РФ. М., 2018. 7019 с.

SUMMARY

GETTING DRY EXTRACT OF THE ROOTS OF CHICORY AND ESTABLISHING ITS TECHNOLOGICAL PARAMETERS

Garifullin R.D., 2nd yearmaster student; Belokurov S.S., 2nd year aspirant;
Lukjanenko V.I., 2nd year master student.
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Professor Popov St., 197376, St. Petersburg, Russian Federation

Got a dry extract of chicory roots of ordinary based on the extraction of the obtained vibration-cavitation extraction. Also established the physico-chemical technological parameters of chicory extract.

Key words: *Microwave drying, vibration-cavitation extraction, medicinal plant materials, chicory.*

REFERENCES

1. Alekseeva, V.A. Preparation of various extracts with a high content of biologically active substances by promising methods of extraction / V.A. Alekseeva, E.V. Flisyuk, S.S. Belokurov // Proceedings of the VI All-Russian Scientific and Practical Conference of Students and Young Scientists with International Participation «Actual Problems of Science of the XXI Century» (46th Conference of Young Scientists and 70th Student Scientific Conference of Smolensk State Medical University) / Ed. V.V. Bekesina, S.Yu. Abrosimova, V.V. Sparrow. – Smolensk: Publishing House of NSMU, 2018. – №1.– P. 8-9.

2. Khairullina ZA, Kanarsky A.V., Sviridova T.V. Study of the carbohydrate composition of chicory products // Vestnik VSUIT. 2016. No. 2. P. 230-232.

3. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. ed. T. 2. / MZ RF. M., 2018. 7019 p.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ШИПУЧИХ ТАБЛЕТОК, СОДЕРЖАЩИХ ЭКСТРАКТ КИПРЕЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОНЦЕПЦИИ QUALITY BY DESIGN

Голубев А.Н., 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: golubev-artem@inbox.ru

В данной статье описан процесс разработки состава и технологии производства шипучих таблеток с учетом концепции QbD.

Ключевые слова: шипучие таблетки, разработка технологии.

Шипучие таблетки являются перспективной лекарственной формой для создания новых лекарственных препаратов на их основе. Они могут позволить переводить в раствор вещества нерастворимые в воде за счет солюбилизации, помогают корригировать неприятный вкус лекарственной формы, а прием таблеток не доставляет дискомфорта. С этой целью многие разработчики лекарственных препаратов обращают особое внимание на эту лекарственную форму [1]. Для разработки технологии и поиска состава шипучих таблеток мы будем пользоваться подходом QUALITY BY DESIGN, который поможет создать таблетку с параметрами которые будут соответствовать нормативам, так как качество в данном методе непосредственно включается в разработку [2].

Экспериментальная часть

На первом этапе поиска состава шипучих таблеток, были подобраны различные компоненты, которые обеспечивали бы получение таблеток, соответствующих требованиям нормативной документации, преимущественно Государственной Фармакопеи XIV (ГФ XIV) издания [3]. В состав любых шипучих таблеток входит так называемая «шипучая часть» которая обеспечивает диспергирование действующего вещества в растворе, а также увеличивает его растворимость. В качестве «шипучей части» использовалась смесь гидрокарбоната натрия с кислотами: лимонной и винной.

Опыты показали, что применение лимонной кислоты не целесообразно, так как модельные таблетки, полученные на ее основе, набухали от влаги даже в плотно закрытом сосуде. Таким образом, в качестве «шипучей части» использовали смесь гидрокарбоната натрия с винной кислотой. В качестве действующего вещества в таблетке используется сухой экстракт кипрея. На основании фармакологических исследований определено, что оптимальная дозировка составляет 0,3 г.

На время и качество растворения таблеток влияет соотношение кислоты и гидрокарбоната. В ходе эксперимента было установлено соотношение 1 часть винной кислоты на 4 гидрокарбоната, которое обеспечивает полноту растворения таблетки за минимальное время 1 мин и 49 с. Помимо, шипучей части и экстракта, в состав таблеток необходимо было включить наполнители, корригенты вкуса и антиф-

рикционные вещества. В качестве корригента и одновременно наполнителя использовались различные сахара: сахар рафинированный, сорбит и декстроза. В качестве антифрикционного вещества – кукурузный крахмал.

Опытные данные с исследованием влияния различных сахаров на время растворения таблетки показали, что быстрее растворялись таблетки в качестве наполнителя в которых использована декстроза.

На втором этапе исследования необходимо было найти оптимальное соотношение данных компонентов для обеспечения соответствия полученных таблеток требованиям ГФ XIV, а также получения из шипучих таблеток напитка с приятными органолептическими свойствами.

Для этой цели использовались возможности программы Minitab в которой мы построили план эксперимента [4]. Для выполнения этой необходимо было задать крайние значениями для варьирования количества каждого компонента в таблетке. Для этого были проведен ряд опытов в которых были определены эти крайние значения. Для начала определено минимальное количество «шипучей части» при которой растворение таблетки не ухудшилось (см. таблицу 1).

Таблица 1

Зависимость параметров от количества шипучей части

Параметр качества	Количество шипучей части				
	85% шипучей части	80% шипучей части	75% шипучей части	70% шипучей части	65% шипучей части
Время растворения	1:21	1:33	1:51	2:01	3:43
Полнота растворения	полностью	полностью	полностью	полностью	осадок, крупные частицы

На опытных данных было показано, что уменьшение шипучей части таблетки менее чем на 70% приводит к тому, что таблетка начинает растворяться не полностью, и время ее растворения также увеличивается.

Нижней границей наличия крахмала как антифрикционного вещества был принят 1% максимальным значением – 1,5%, так как при большем содержании крахмала наблюдалось ухудшение прочности таблеток, так как в этом случае крахмал превращался бы еще и в разрыхляющий агент. Путем вычислений получается, что на сахарную часть остается интервал изменений от 14% до 28,5%.

Для того чтобы определить необходимое давление прессование, которое обеспечивало бы получение таблеток необходимого качества, изменяли давление прессование на 10 единиц шкалы прибора и измеряли время растворения таблеток. За минимальное давление прессования было принято 10 единиц шкалы прибора, за максимальное – 80 единиц, дальнейшее увеличение давления прессования приводило к прилипанию таблетки к пуансонам и невозможности ее извлечения из матрицы. Вторым изменяемым технологическим параметром выбрана будут ли высушены компоненты, используемые в таблетках, так как это оказывает прямое влияние на качество таблеток и их характеристики.

Данные значения использованы для ввода в программу Minitab. Для создания плана эксперимента были введены три компонента количества, которых планируется изменять: крахмал, сахар, шипучая часть. В качестве изменяемых технологических параметров использовали давление прессования и «высушенность» компонентов. В результате была получена таблица из 36 опытов, в которых менялось соотношение различных компонентов, давление прессования и то, были высушены компоненты или нет.

После получения данной таблицы были введены значения измеряемых параметров (показателей качества), в нашем случае использовали: время растворении, прочность на истирании, прочность на сжатии и вкусовые качества.

Для оценки вкусовых качеств раствора, полученного после растворения таблеток в воде, использовалась экспертная группа, которая оценивала вкусовые качества напитка по разработанной шкале вкусовых ощущений выраженная в баллах. Шкала представлена в таблице 2.

Таблица 2

Шкала вкусовых качеств раствора

Балл	Ощущения	Балл	Ощущение
1	горький, невкусный, жжение	6	слабовыраженный вкус экстракта
2	невкусный с горчинкой	7	нейтральный, с привкусом компонентов
3	невкусный	8	сладковатый с кислинкой
4	кислый, с привкусом соды	9	сладковатый, со вкусом экстракта
5	нейтральный вкус, с легким привкусом экстракта	10	приятный, сладкий со вкусом экстракта

После оценки всех вариантов составов таблеток, результаты испытаний обрабатывали в программе.

Для получения информации об оптимальном составе использовали регрессионный анализ полученных данных. По оси У откладывался один из показателей качества, по оси Х: количество компонентов, давление прессования и «сухость компонентов». Модель, построенная на основании данных по вкусовым качествам напитка, полученного из исследуемых таблеток, признана не показательной, соответственно эти данные учитываться не могут.

При анализе остальных данных можно сделать следующие выводы:

1. Давление прессование оказывает наибольшее влияние на прочность таблеток на сжатии и на прочность при истирании, при увеличении давления обе прочности увеличиваются

2. Вторым по важности фактором является «высушенность» компонентов, наибольшее влияние это фактор оказывает так же на обе прочности, высушенные компоненты позволяют увеличить обе прочности.

3. Количество крахмала так же является одним из определяющих факторов, так чем меньше крахмала, тем больше прочность и меньше время растворения.

Помимо этого, программа на основании регрессионного анализа наших моделей предложила 3 наиболее подходящих состава таблеток и условий, при которых они должны быть созданы. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

Состав таблеток при различных параметрах переменных

Результат	Параметры			
	Крахмал	Шипучая часть	Давление прессования	Высушенные/ невысушенные
максимальная прочность на сжатии	0,0015	0,2865	60	высушенные
максимальная прочность на истирании	0,045	0,2685	60	невысушенные
минимальное время растворения	0,0015	-	10	невысушенные

На основании результатов обработки данных программой, можно сделать вывод, что при минимальных давлениях прессования обеспечивается быстрое растворение, но таблетки не проходят по показателям прочности, следовательно, для производства таблеток необходимо использовать более высокое давление прессования. Содержание крахмала в смеси так же должно быть минимальным, так при увеличении количества крахмала падает показатель прочности и увеличивается время растворения таблеток. Таким образом, считаем, что для дальнейшего изучения технологии будем основываться на составе, полученном для максимальной прочности на сжатии.

Вывод

Таким образом, в ходе работы был разработан состав шипучих таблеток, отработка технологии которых планируется на полупромышленном оборудовании GMP тренинг-центра.

ЛИТЕРАТУРА

1. Изготовление шипучих таблеток / Эдмонт В. Стоянов, Рейнгард Воллмер // «Промышленное обозрение. Фармацевтическая отрасль», октябрь №5 (16) 2009
2. Качество на этапе разработки – Quality by Design (QbD) для вспомогательных веществ / Ален Гай // «Фармацевтическая отрасль», июнь № 3 (32) 2012
3. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том II. ОФС.1.4.1.0015.15 «Таблетки». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.
4. Newton I. Minitab Cookbook. – UK, Packt Publishing Ltd., 2014, – p. 46

SUMMARY

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF SPIPILE TABLETS CONTAINING CYPRUS EXTRACT USING QUALITY BY DESIGN METHOD

Golubev A.N., 4th year student
Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University,
14, Prof.Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

This article describes the process of developing the composition and production technology of effervescent tablets, taking into account the concept of QbD.

Key words: *effervescent tablets, technology development.*

REFERENCES

1. Making effervescent tablets / Edmont V. Stoyanov, Reinhard Wallmer // «Industrial Review. Pharmaceutical industry », October # 5 (16) 2009

1. Making effervescent tablets / Edmont V. Stoyanov, Reinhard Wallmer // «Industrial Review. Pharmaceutical industry », October # 5 (16) 2009

2. Quality at the development stage – Quality by Design (QbD) for excipients / Alain Guy // «Pharmaceutical Industry», June No. 3 (32) 2012
3. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed. Tom II OFS.1.4.0015.15 «Tablets». [Electronic edition]. Access mode: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

4. Newton I. Minitab Cookbook. – UK, Packt Publishing Ltd., 2014, – p. 46

САХАР И САХАРОЗАМЕНИТЕЛИ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ И ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ

Готлиб Р.А., студ. 2 курса, Рыбакова А.И., 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*:** rvyshegorodskin@mail.ru

Приводится обзор основных и наиболее часто используемых сахаров и сахарозаменителей, а также особо сладких сахарозаменителей, рассматривается экономическая целесообразность их использования с учетом коэффициента сладости и относительной стоимости. Показано, что из рассмотренных сахаров и сахарозаменителей наиболее выгодно использовать сукралозу и в ограниченных количествах – аспартам и стевиозид.

Ключевые слова: *сахароза, сахара, сахарозаменители, коэффициент сладости.*

Сахар является уникальным веществом, способным существенно улучшить вкус многих блюд и скрыть неприятный вкус лекарственных препаратов. Однако в настоящее время все чаще используются заменители сахарозы, которые также придают такой же или даже более интенсивный сладковатый вкус. Известно

более 150 подсластителей и заменителей сахара. Подсластители, в отличие от сахарозы, не образуют глюкозы в результате переработки и усвоения человеческим организмом. Помимо этого многие сахарозаменители обладают пониженной калорийностью и отличным от сахарозы влиянием на развитие кариеса. Существуют различные классификации сахарозаменителей: по происхождению (натуральные, искусственные, синтетические), калорийности (высококалорийные, низкокалорийные), по степени сладости (подсластители с высоким или низким сахарным эквивалентом), по химическому составу и др. В данной статье приводится обзор основных и наиболее часто используемых сахаров и сахарозаменителей, а также особо сладких заменителей, рассматривается экономическая целесообразность их использования с учетом коэффициента сладости и примерной стоимости относительно стоимости сахара [1-3].

Экспериментальная часть

Для оценки степени сладости сравнивают пороговые концентрации веществ, при которых человек уже начинает ощущать сладость, то есть стевиозида нужно в 300 раз меньше сахарозы, чтобы ощутить сладость (таблица 1). За коэффициент сладости, равный 1 принята сладость сахарозы [5].

Для оценки выгоды от использования сахарозаменителя отнесем коэффициент сладости к стоимости заменителя относительно сахара, показав насколько больше сладости можно получить за стоимость одного килограмма сахара.

Анализируемые параметры (коэффициент сладости, стоимость заменителя относительно сахара, выгода от использования заменителя по сравнению с сахаром и энергетическая ценность) представлены в таблице 1. Как видно из таблицы, наиболее выгодным с учетом коэффициента сладости и стоимости является сахарозаменитель белкового происхождения с рекордно высоким коэффициентом сладости – тауматин. Он значительно нарушает гормональный баланс и в качестве подсластителя не разрешён к применению в России и во многих странах. Аналогичный тауматину белковый сахарозаменитель монелин не производится в промышленных масштабах, поскольку неустойчив и его сладость сильно зависит от pH. В настоящее время предпринимаются попытки модификации этого соединения.

Второе место занимает аспартам. Он полностью метаболизируется в нашем организме, распадаясь в процессе пищеварения на необходимую организму аспарагиновую кислоту, фенилаланин и метанол. Метиловый спирт быстро всасывается в желудке и тонком кишечнике, почти полностью метаболизируется в печени при помощи фермента алкогольдегидрогеназы, в результате чего образуются формальдегид и муравьиная кислота, обладающие токсичностью. Аспартам обладает такой же калорийностью, как и сахароза. В связи с выше сказанным применение аспартама выгодно, но должно иметь ограничение в использовании ввиду вероятных побочных эффектов.

Сукралоза не калорийна, имеет приятную на вкус сладость, хорошо растворяется в воде, стабильна. Подсластители на основе сукралозы, которые содержат объемные ингредиенты, обладают кариогенным потенциалом из-за присутствия добавляемого сбраживаемого углевода в форме мальтодекстринов, однако сама сукралоза кариес не вызывает и практически не усваивается человеческим организмом.

Таблица 1

Оцениваемые параметры для сахара и сахарозаменителей

Сахар/ сахарозаменитель	Коэффициент сладости	Примерная стоимость относительно стоимости сахара*	Выгода использования по сравнению с сахаром	Энергетический уровень, ккал/г
Сахар (пищевая сахароза)	1	1	-	4
Сахароза (ЧДА)	1	2	0,5	4
Фруктоза	1,73	7	0,24	4
Глюкоза	0,81	6	0,13	3,9
Тагатоза	0,92	72,5	0,012	1,5
Сорбит	0,6	10	0,06	2,6
Ксилит	0,85	9,5	0,09	2,4

Сахар/ сахарозаменитель	Коэффициент сладости	Примерная стоимость относительно стоимости сахара*	Выгода использования по сравнению с сахаром	Энергетический уровень, ккал/г
Стевиозид	300	95	3,2	0
Сукралоза	600	25-100	6-24	0
Аспартам	160-200	2	80-100	4
Тауматин	1600-2500	375-450	3,6-6,7	4
Монелин	1500-3000	-	-	4

Стевиозид не смотря на достаточно высокую стоимость выгоднее использовать, чем обычный сахар, поскольку его сладость во много раз больше, поэтому его часто добавляют вместо сахара. Наличие стевиозида в больших количествах можно определить по горьковатому привкусу.

В качестве альтернативных сахарозе сахаров, наиболее часто использующихся для полной или частичной замены сахарозы, можно назвать такие, как фруктоза, тагатоза, изомальтулоза, различные патоки: крахмальная, мальтозная, углеводы с пребиотическими свойствами (лактулоза, олигофруктоза), однако они не сильно отличаются по сладости от самой сахарозы и ввиду более высокой стоимости их использование не очень выгодно. Натуральные сахара могут использоваться для консервирования благодаря явлению осмоанабиоза [4].

Ксилит и сорбит стоят дороже сахарозы и имеют коэффициент сладости ниже. В отличие от многих сахарозаменителей они не провоцируют развитие кариеса как сахара. Основными минусами можно считать то, что при больших дозах могут вызвать диарею, расстройство желудка и способствуют развитию холецистита. Для тех, кто хочет похудеть, данные заменители не подходят, так как они имеют достаточно высокую калорийность.

Вывод

Из рассмотренных сахаров и сахарозаменителей (сахароза, фруктоза, глюкоза, тагатоза, сорбит, ксилит, стевиозид, сукралоза, аспартам, тауматин, монелин) с учетом выгоды и побочных эффектов наиболее целесообразно использовать сукралозу и в ограниченных количествах – аспартам и стевиозид.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sweeteners and sugar alternatives in food technology / edited by Kay O'Donnell, Malcolm Kearsley. – 2nd ed. – John Wiley & Sons, Ltd., 2012. – 484 p.

2. Корпачев В.В. Сахара и сахарозаменители. – Украина: изд-во «Познавательная книга плюс», 2004 г. – 320 с.

3. Пащенко Л.Г., Клосова Г.В. Натуральный сахарозаменитель в технологии пищевых продуктов. // Вестник ВГУИТ. – 2013; № 3. С. 114-117.

4. Стрижко М. Н., Галстян А. Г. Анализ и систематизация альтернативных сахарозе осмотически деятельных веществ. // Вестник Северо-Кавказского федерального университета. – 2013; № 2 (35). С. 97-101.

5. Громова О.А., Ребров В.Г. Сахарозаменители. Вопросы эффективности и безопасности применения. // Журнал «Трудный пациент». – 2007; №12-13. С. 47-52.

SUMMARY

SUGAR AND SWEETENERS IN PHARMACEUTICALS AND FOOD PRODUCTS

Gotlib R.A., 2nd year student, Rybakova A.I., 2nd year student
St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

An overview of the main and most commonly used sugars and sweeteners, as well as especially sweet substitutes, is given, the economic feasibility of their use is considered into account the sweetness ratio and relative cost. It is shown that of the considered sugars and sugar sweeteners to use sucralose and in limited quantities – aspartame and stevioside is most advantageous.

Key words: *sucrose, sugars, sweeteners, sweetness ratio.*

REFERENCES

1. Sweeteners and sugar alternatives in food technology / edited by Kay O'Donnell, Malcolm Kearsley. – 2nd ed. – John Wiley & Sons, Ltd., 2012. – 484 p.

2. Korpachev V.V. Sugars and sweeteners. – Ukraine: publishing house «The informative book plus», 2004 – 320 p.

3. .Pashchenko L.G., Klosova G.V. Natural sweetener in food technology. // Bulletin of VSUET. – 2013; № 3. P. 114-117.

4. Strizhko MN, Galstyan A. G. Analysis and systematization of osmotically active substances alternative to sucrose. // Bulletin of the North Caucasus Federal University. – 2013; № 2 (35). P. 97-101.

5. Gromova O.A., Rebrov V.G. Sweeteners. Issues of effectiveness and safety of use. // Journal «Difficult Patient». – 2007; № 12-13. P. 47-52.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И ТЕХНОЛОГИЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНОГО МАЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Доломанжи И., маг. 1 года обучения, Коцур Ю.М., аспирант 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*:** irina.dolomanzhi@spcpu.ru

В данной работе были изучены физико-химические и технологические свойства производного малоновой кислоты, обладающего антистеатозным, гепатопротекторным и антиоксидантным действием.

Ключевые слова: *антистеатозная активность, гепатопротектор, производное малоновой кислоты, физико-химические свойства, технологические свойства*.

Неалкогольная жировая болезнь (НАЖБП) является самой распространенной хронической болезнью печени среди взрослых, что связанно с кардиометаболическими факторами риска [1]. При НАЖБП исходно страдает физическая работоспособность. Актуальной проблемой для современной и мировой медицины является поиск и исследование препаратов, позволяющих улучшить физическую работоспособность на фоне данной патологии.

На кафедре органической химии СПХФУ был синтезирован препарат на основе соли малоновой кислоты, малобен, обладающий антистеатозным, гепатопротекторным и антиоксидантным действием.

В ходе исследования были изучены технологические (насыпная плотность, сыпучесть) и физико-химические (растворимость, содержание воды, потеря в массе при высушивании, температура плавления) свойства субстанции на основе соли малоновой кислоты. Исследование было проведено в соответсвии с требованиями ГФ XIV изд. и EP 9.0 [2,3].

Активный фармацевтический ингредиент (АФИ) представляет собой белый кристаллический порошок с характерным для аминогрупп запахом, без видимых включений.

Для измерения температуры плавления был использован прибор Buchi M565. Субстанция является тугоплавкой, плавится с разложением при температуре свыше 300 ^{o}C.

С помощью микроскопии субстанции с использованием люминесцентного микроскопа ЛОМО МикМед-6 с увеличением в 40 раз были определены размер и форма частиц (рис.1). Частицы субстанции имеют неопределенную форму, преобладают частицы с размером менее 100 мкм (рис. 1).

В соответствии с ОФС «Растворимость» ГФ XIV была определена растворимость АФИ в различных органических растворителях. Субстанция очень легко растворима в воде, легко растворима в 96% этаноле, легко растворима в метиленхлориде и этилацетате, растворима в ацетоне и мало растворима в толуоле и н-гексане.

Содержание воды было определено по методу Карла Фишера с использованием титратора Mettler Toledo T70, уровень влаги в субстанции составляет 5,9 %. В сушильном шкафу LOIP LP-25/350-VS-1 определялась потеря в массе при высушивании при 105 ^{0}C, которая составляет 5,9 %.

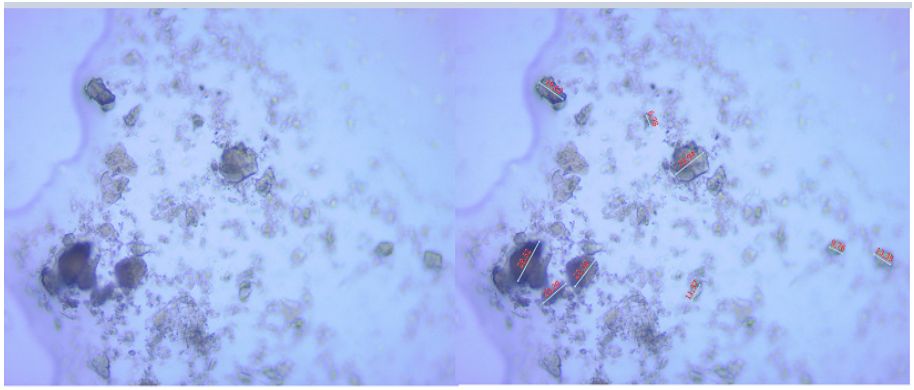


Рис. 1. Микроскопия субстанции на основе соли малоновой кислоты

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 15 мм.

Насыпная плотность субстанции до уплотнения составляет 0,49 г/мл, после уплотнения – 0,65 г/мл. Коэффициент сжимаемости Карра составляет 0,22. Число Хаунснера составляет 1,33. Угол естественного откоса 42 ± 2^0.

Субстанция на основе соли малоновой кислоты не обладает сыпучестью и зависает в воронке.

Выводы

В ходе исследования были изучены физико-химические и технологические свойства производного малоновой кислоты, малобена, в соответствии с ГФ XIV издания и ЕР 9.0.

Результаты изучения физико-химических и технологических свойств показали, что субстанция обладает неудовлетворительными технологическими свойствами, в связи с чем необходимо произвести подбор вспомогательных веществ, способных нивелировать эти свойства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Радько С.В, Болотина Ю.Д. Поверяева А.М и др. Оценка влияния 4,4» – (пропандиамидо)дибензоата натрия на физическую работоспособность мышей к экспериментальным стеатозом печени. Сборник материалов V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации». СПб: СПХФУ; 2017: С. 29-32.

2. Государственная Фармакопея РФ XIV издания. Том 2 [Электронное издание].Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php. [Дата обращения – 12.02.2019].

3. European Pharmacopoeia 9th edition. Strabourg: Council of Europe; 2016.

4. Bivalkevich N.V., Karaman Yu.K. Experemental substantiation of fucoidan used as hepatoprotective drug in case of non-alcoholic fatty liver disease. Pacific Medical Journal. 2012; 1: P.41-43.

SUMMARY

PHYSICOCHEMICAL AND TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF DERIVATIVE MALONIC ACID

Dolomanzhi I., 1th year undergraduate student
Kotsur Y.M .,1th year graduate student
St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

In this research there were studied physicochemical and technological properties of the derivative of malonic acid, possessing anti-steatosis, hepatoprotective and antioxidatic activity.

Key words: *anti-steatosis activity, hepatoprotector, derivative malonic acid , physicochemical properties ,technological properties.*

REFERENCES

1. Radko S.V, Bolotina Y.D., Poveryaeva A.M., etc. Impact assessment 4.4» – (propandiamido) sodium dibenzoate on physical performance of mice to experimental a hepatic steatosis. 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». SPb: SPHFU;2017: P.29-32. (in Russian).

2. State Pharmacopoeia of the XIV edition,Volume 2; Available at: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php [Accessed 12.02. 2019].

3. European Pharmacopoeia 9th edition. Strabourg: Council of Europe; 2016.

4. Bivalkevich N.V., Karaman Yu.K. Experemental substantiation of fucoidan used as hepatoprotective drug in case of non-alcoholic fatty liver disease. Pacific Medical Journal. 2012; 1: P.41-43.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА КРЕМА ДЛЯ УХОДА ЗА ПРОБЛЕМНОЙ КОЖЕЙ

Дурягина Е.Н., магистрант 2 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

Статья посвящена разработке состава лечебно-косметического средства для гиперсеборейной кожи, которое содержит комбинацию растительных и синтетических биологически активных веществ и предназначено для лечения и профилактики акне.

Ключевые слова: *акне, зверобой, ромашка, календула, азелаиновая кислота, крем.*

Профилактический эффект лечебно-косметических средств определяется комплексным действием биологически активных и вспомогательных веществ и в значительной степени зависит от свойств основы косметического средства [1].

Именно поэтому действиям вспомогательных веществ на кожу в составе косметических средств уделяется такое же внимание, как и активным добавкам, учитывается их комплексный эффект, который определяется качеством и разнообразием используемого сырья и его свойствами [1].

Касторовое масло, масло какао и ланолин в косметике применяются как компоненты основы.

Для достижения стабильности, однородности и требуемой консистенции кремов в состав вводят эмульгаторы первого и второго рода. В качестве эмульгаторов первого рода нами выбраны ОС-20 (оксиэтилированные спирты), стеариновая кислота с триэтаноламином (ТЭА), а в качестве эмульгатора второго рода – МГД (моноглицериды дистиллированные).

Пропиленгликоль и ПЭГ-400 (полиэтиленгликоль) применяются в косметике как стабилизаторы, увлажнители, растворители для консервантов.

В качестве лекарственного растительного сырья для профилактики и лечения угревой болезни нами выбраны зверобой, содержащий антраценовые производные гиперицин и псевдогиперицин, флавоноиды; ромашка, в которой содержатся хамазулен, бисаболол; календула, в состав которой входят каротиноиды, тритерпеноиды, флавоноиды и кумарины [2]. Все они обладают противовоспалительным, антисептическим и ранозаживляющим действиями.

Азелаиновая кислота обладает бактериостатической активностью в отношении *Propionobacterium acnes* и *Staphylococcus epidermidis*, снижает выработку жирных кислот, способствующих возникновению акне [3].

Салициловая кислота смягчает и отшелушивает роговой слой кожи, оказывает обеззараживающее и противовоспалительное действие, подавляет выработку секрета потовых и сальных желез, уменьшая жирность кожи [4].

Нипагин применяется в качестве консерванта и антисептика.

Эфирное масло чайного дерева, содержащее цинеол, терпиненол, является мощным антисептиком и обладает противовоспалительным, бактерицидным и ранозаживляющим действием.

Экспериментальная часть

Технология приготовления крема состоит из 3-х стадий: приготовление безводной части мазевой основы (сплава), приготовление водной части и эмульгирования. Технологическая схема представлена на рисунке 1.

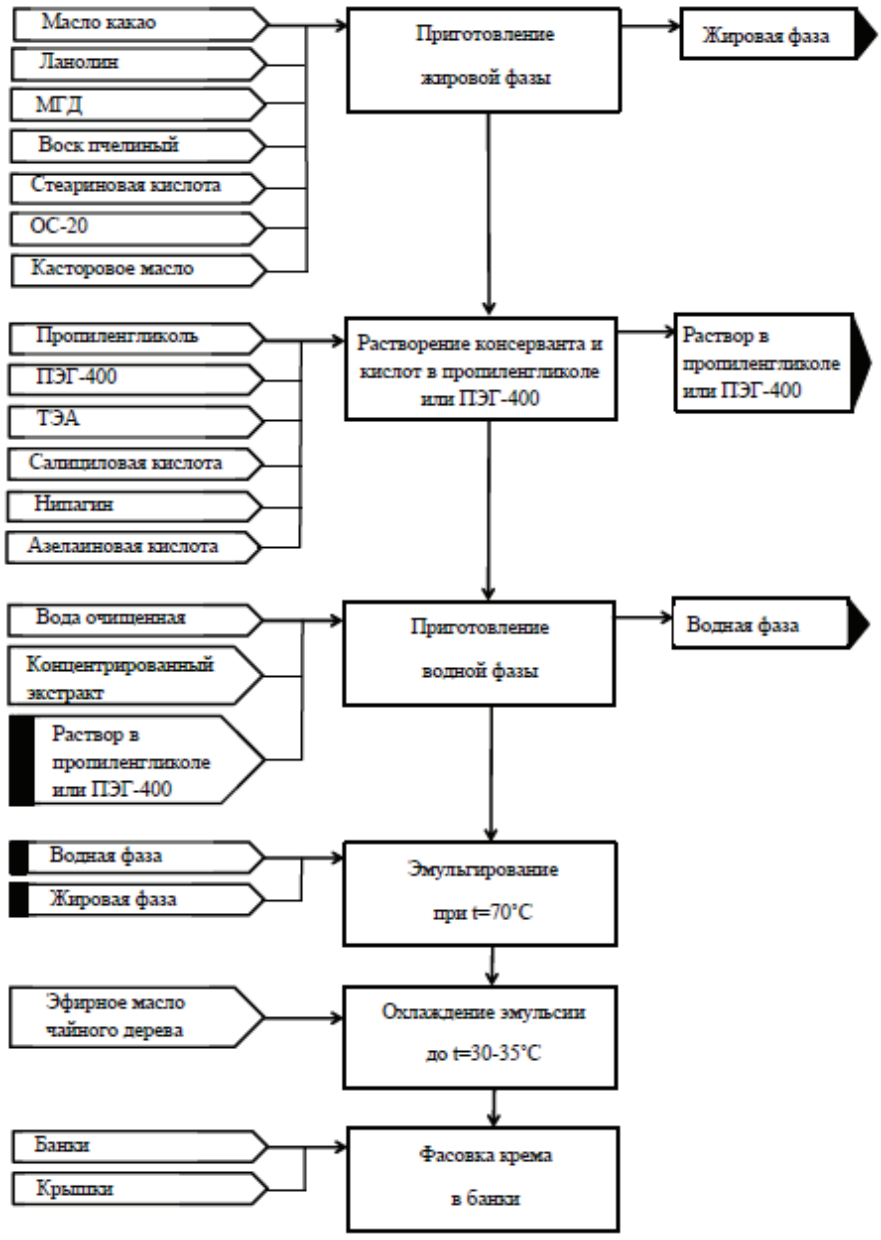


Рис. 1. Технологическая схема приготовления крема

Навески в соответствии с таблицей 1 вносили в емкости с крышками, закрывали и нагревали на водяной бане до плавления, перемешивали. Сначала плавили твердые компоненты сплава (масло какао, ланолин, МГД, воск пчелиный, стеариновая кислота, ОС-20), затем прибавляли касторовое масло и перемешивали до получения однородной массы.

В пропиленгликоле или ПЭГ-400 растворяли ТЭА, нипагин, салициловую кислоту. После полного растворения добавляли азелаиновую кислоту. Полученную кашеобразную массу смешивали с водой, нагретой на водяной бане до 70^{0}С, добавляли концентрированный экстракт зверобоя, ромашки и календулы и перемешивали до однородности.

К водной части постепенно, при перемешивании, прибавляли сплав при температуре 70^{0}С. Эмульгирование вели при интенсивном перемешивании с помощью лопастной мешалки.

Готовую эмульсию охлаждали до 30-35^{0}С, при перемешивании добавляли эфирное масло чайного дерева и расфасовывали в баночки.

Для дальнейших исследований выбрали варианты, различающиеся составом масляной фазы (табл. 1).

Таблица 1

Варианты составов

Варианты, обозначение/ингредиенты, в %	1	2	3
Безводная часть мазевой основы (сплав):			
Касторовое масло	5	15	10
Масло какао	10	-	5
Ланолин	3	3	3
МГД	4	4	4
Воск пчелиный	2	2	2
Стеариновая кислота	2	2	2
ОС-20	2	2	2
Водная часть мазевой основы			
ТЭА	0,2	0,2	0,2
Пропиленгликоль	5	5	-
ПЭГ-400	-	-	6
Концентрированный экстракт	2	2	2
Азелаиновая кислота	5	5	5
Салициловая кислота	0,5	0,5	0,5
Нипагин	1	1	1
Эфирное масло чайного дерева	0,5	0,5	0,5
Вода	до 100	до 100	до 100
Итого:	100	100	100

Таблица 2

Оценка органолептических свойств

Варианты, обозначение/ показатель качества	1	2	3
Описание (однородность, внешний вид и т.д.)	Однородная светло-коричневая масса с запахом чайного дерева	Однородная светло-коричневая масса с запахом чайного дерева	Однородная светло-коричневая масса с запахом чайного дерева
Намазываемость и общая оценка органолептических свойств в баллах (из 10)	6	8	7

Выводы

Разработана методика получения и определены составы лечебно-косметических кремов для применения при акне. Составы содержат в качестве биологически активных веществ компоненты синтетического и растительного происхождения: азелаиновую и салициловую кислоты, экстракт зверобоя, ромашки и календулы и масло чайного дерева.

ЛИТЕРАТУРА

1. У.С. Алимова, Р.Д. Дильбарханов, У.М. Датхаев, Ш.С. Бегалиев, К.С. Жакипбеков, Ф.М. Битимова. К разработке косметического крема с йодполимером «РЕНЕССАНС». – Вестник КазНМУ, №3 (2) – 2013.
2. Hypericum perforatum. Monograph// Alternative Medicine Review. – 2004. – Vol. 9. – P. 318-325.
3. Азелаиновая кислота. – Режим доступа: https://ru.wikipedia.org (дата обращения 15.12.2017).
4. Салициловая кислота в косметологии. – Режим доступа: http://woman-cosmetolog.com (дата обращения 17.02.2019).

SUMMARY

DEVELOPMENT OF CREAM COMPOSITION FOR CARE OF PROBLEM SKIN

Duryagina E.N., undergraduate 2 years of study
St. Petersburg State University of Chemical Pharmaceutics;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The article is devoted to the development of the composition of medical and cosmetic products for hypereboreal skin, which contains a combination of herbal and synthetic biologically active substances and is intended for the treatment and prevention of acne.

Key words: *acne, St. John's wort, chamomile, calendula, azelaic acid, cream.*

REFERENCES

1. US Alimova, R.D. Dilbarkhanov, U.M. Datkhaev, Sh.S. Begaliev, K.S. Zhakipbekov, F.M. Bitimova. To the development of cosmetic cream with iodopolymer «RENAISSANCE». – Bulletin of KazNMU, №3 (2) – 2013.
2. Hypericum perforatum. Monograph // Alternative Medicine Review. – 2004. – Vol. 9. – p. 318-325.
3. Azelaic acid. – Access mode: https://ru.wikipedia.org (the date of appeal is 12/15/2017).
4. Salicylic acid in cosmetology. – Access mode: http://woman-cosmetolog.com (the date of appeal February 17, 2019).

ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ СОРБЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ ОЧИСТКИ КОКАРБОКСИЛАЗЫ

Душенькина А.Г., студ. 4 курса; Пожидаева Е.А., магистр. 1 года обучения
Руководители: **Красовицкая И.А.**, ассистент; **Котова Н.В.**, доцент, к.х.н
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** anastasija.dushenkina@pharminnotech.com

В работе рассмотрен промышленный способ получения и очистки кофермента кокарбоксилазы, а также перспективы улучшения действующей технологии ООО «Деко» за счет усовершенствования стадий сорбционной очистки и концентрирования тиаминдифосфата.

Ключевые слова: *кокарбоксилаза, тиаминдифосфат, кофермент, фосфорилирование, катионообменная хроматография, сорбент.*

Тиаминпирофосфат, также тиаминдифосфат, кокарбоксилаза – органическое гетероциклическое соединение (рис. 1), тиаминсодержащий кофермент.

В соединении с белком и ионами магния входит в состав фермента карбоксилазы, катализирующего карбоксилирование и декарбоксилирование а-кетокислот (например, в превращении пировиноградной кислоты в ацетилкофермент А). Во всех случаях происходит разрыв С–С связи, смежной с кетогруппой субстрата [1].

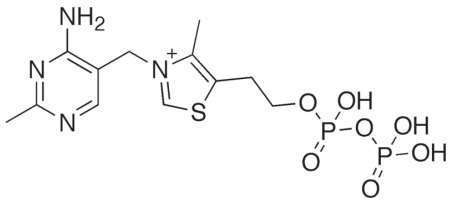


Рис. 1. Структурная формула кокарбоксилазы (тиаминпирофосфата, тиаминдифосфата)

Обычно кокарбоксилаза применяется как компонент комплексной терапии. Вводят её внутримышечно, иногда под кожу или внутривенно.

Выпускается в виде кокарбоксилазы гидрохлорида (0,05 г) для инъекций.

Применяется при:

- метаболическом, дыхательном и диабетическом ацидозе;
- почечной, печеночной, сердечной (острой, хронической) недостаточности;
- нарушении сердечного ритма, прединфарктном состоянии или инфаркте миокарда;
- диабетической и печеночной коме;
- периферических невритах;
- рассеянном склерозе;
- хроническом алкоголизме или интоксикации;
- патологических процессах, сопровождающихся нарушением углеводного обмена. [2].

Одним из основных отечественных производителей кокарбоксилазы является Вышневолоцкое производство ферментных препаратов ООО «Компания «Деко». В данной работе рассматривается основной способ получения кокарбоксилазы и перспективы улучшения действующей технологии ООО «Деко» за счет усовершенствования стадии сорбционной очистки.

Технология получения кокарбоксилазы

В настоящее время основным способом получения кокарбоксилазы является химический синтез. Синтез осуществляют из тиамина (витамина В1) фосфорилированием различными агентами: хлорокисью фосфора, смесью пирофосфата натрия и ортофосфорной кислоты, пирофосфорной кислотой, фосфорным ангидридом и др. Указанные агенты в реакции фосфорилирования не позволяют получить индивидуальное вещество, а приводят к образованию смеси эфиров моно-, ди- и трифосфорных (ТМФ, ТДФ, ТТФ), из которых трудно выделить кокарбоксилазу (ТДФ) [5]. Исследования в области фосфорилирования тиамина показали, что наилучшие результаты достигаются при продолжительности реакции 30 мин и использовании в качестве агента смеси фосфорного ангидрида и ортофосфорной кислоты, обезвоженной при температуре 125° С в течение 6 ч при вакууме 10–15 мм рт. ст. (содержание кокарбоксилазы в продукте реакции составляет 35,7–41,0%), и что чистый продукт в промышленных условиях можно выделить методом катионообменной хроматографии [3,5].

Очищенный раствор фосфорных эфиров пропускают через ионообменную колонну, заполненную катионитом КУ-23 в H^+-форме. Элюируют ТТФ и ТДФ водой, а ТМФ – 5%-ным раствором ортофосфорной кислоты. Элюаты направляют в сборники. Состав фракций при этом контролируют хроматографией на бумаге. После стадии катионообменной хроматографии проводят упаривание и осветление углем элюата, затем очищенную кокарбоксилазу кристаллизуют и сушат [4].

Для избирательной десорбции тиаминдифосфата помимо ортофосфорной кислоты можно использовать также другие элюенты, например, ацетатный буферный раствор с pH 4,3 [4] или аммонийный буферный раствор с pH 5,5 (согласно действующей технологии ООО «Деко»).

Технология производства кокарбоксилазы в компании «Деко» аналогична традиционной. Выход кокарбоксилазы на стадии сорбционной очистки составляет 80%, общий выход целевого продукта – 26,4%

(общий выход снижается вследствие невысоких выходов на стадиях упаривания и кристаллизации – 69-75%). Следует отметить, что в настоящее время сульфокатионит КУ-23, используемый на стадии сорбции, не выпускается в промышленных масштабах на территории Российской Федерации. В компании «Деко» в качестве альтернативного варианта используют также катионит С-120Е, однако при этом снижается выход на стадии.

В данной работе рассматривается возможность увеличения выхода путем замены сорбента на более современный и доступный.

Для подбора сорбента планируется изучение равновесных и кинетических параметров сорбции кокарбоксилазы на сорбентах различного типа (сверхсшитых полистирольных сульфокатионитах, карбоксильных катионитах и др.). По результатам экспериментов будет выбран сорбент с наилучшими показателями процесса сорбции.

В дальнейшем на выбранном сорбенте будет проводиться исследование процесса динамической сорбции с подбором элюента для избирательной десорбции и оценкой возможности концентрирования кокарбоксилазы сорбционным методом. Вторая часть исследования будет связана с заменой стадии упаривания на концентрирование с помощью хроматографических и мембранных методов.

Выводы

В данном обзоре представлена информация о коферменте кокарбоксилазе, способах его получения и очистки. Рассмотрены перспективы усовершенствования действующей технологии ООО «Деко» путем замены сорбента КУ-23, используемого на стадии сорбционной очистки кокарбоксилазы, на более современный и доступный, а также замены стадии упаривания на концентрирование хроматографическими или мембранными методами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Большая советская энциклопедия [Электронный ресурс]. – Электронная энциклопедия. – Режим доступа: http://bse.sci-lib.com/article062606.html.

2. Регистр лекарственных средств в России [Электронный ресурс]: Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента – Электронный справочник. – Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_765.htm

3. Березовский, В.М. Синтез кокарбоксилазы/ Березовский В.М., Колтунова В. И., Пекель Н. Д., Шлимович Е.А. – ЖОХ, 1963.

4. Пат. 2041229 Российская Федерация, МПК C07F9/09, C07F9/6558. Способ получения фосфорных эфиров тиамина/ Поляченко В.М., Юркевич А.М., Махкамов Х.М., Леонтьева Л.И., Ядгаров Э.Г.; заявитель и патентообладатель Научно-производственное объединение «Витамины». – заявлено 30.09.92; опубликовано 09.08.95.

5. Шнайдман, Л.О. Производство витаминов/ Л.О. Шнайдман. – Москва: Пищевая промышленность, 1973. – 440 с.

SUMMARY

INDUSTRIAL APPLICATION OF SORPTION TECHNOLOGIES FOR COCARBOXYLASE PURIFICATION

Dushenkina AG, stud. 4 courses; Pozhidaeva EA, master. 1 year of study
St. Petersburg State University of Chemical Pharmaceutics,
197376, St. Petersburg, ul. prof. Popova, 14, Russian Federation

The paper discusses an industrial method for the preparation and purification of co-enzyme cocarboxylase, as well as prospects for improving the existing technology of Deko LLC by improving the stages of sorption purification and concentration of thiamine diphosphate.

Key words: *cocarboxylase, thiamine diphosphate, coenzyme, phosphorylation, cation-exchange chromatography, sorbent.*

REFERENCES

1. Great Soviet Encyclopedia [Electronic resource]. – Electronic encyclopedia. – Access mode: http://bse.sci-lib.com/article062606.html.

2. Register of medicines in Russia [Electronic resource]: Encyclopedia of drugs and pharmaceutical products – Electronic directory. – Access mode: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_765.htm

3. Berezovsky, V.M. Synthesis of cocarboxylase / Berezovsky V.M., Koltunova V.I., Pekel N.D., Shlimovich E.A. – JOH, 1963.

Pat. 2041229 Russian Federation, IPC C07F9 / 09, C07F9 / 6558. A method for producing thiamine phosphate esters / V.M. Polyachenko, A.M. Yurkevich, M.M. Makhkamov, L.I. Leontyeva, E.G Yadgarov; applicant and patentee of the Scientific-Production Association «Vitamins». – announced 30.09.92; published 09.09.95.

5. Schneidman, L.O. Production of vitamins / L.O. Schneidman. – Moscow: Food Industry, 1973. – 440 p.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЙ РЕЦЕПТУРЫ

Евсикова Д.В., 5 курс, Касевич А.О., 5 курс

Руководители: **Криштанова Н.А.** доц., **Смехова И.Е**., проф., д.фарм.н.

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. В связи с этим на сегодняшний день актуальными вопросами становятся пересмотр контроля качества лекарственных средств изготовленных в условиях аптеки и 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 настоящее время на фармацевтическом рынке отмечается тенденция роста ассортимента. Причем ассортимент лекарственных препаратов увеличился почти в 3 раза, в большинстве случаев за счёт препаратов-синонимов фирм-производителей. Это ведет к тому, что предложение опережает спрос. Казалось бы, за счёт такого разнообразия лекарственных препаратов врачу и пациенту не составит труда подобрать идеальное лекарственное средство. Поэтому экстемпоральная рецептура в России резко сократилась.

Главным преимуществом изготовления препаратов непосредственно в аптеке является возможность определить оптимальную дозировку для каждого пациента, учитывая индивидуальные особенности его организма, сопутствующие заболевания и массу тела.

Ещё одним достоинством экстемпоральной рецептуры является изготовление лекарственных форм, не имеющих промышленных аналогов. А также возможность изготовления лекарственных средств без консервантов и других неиндифферентных добавок, что позволяет успешно применять их для людей, имеющих в анамнезе аллергию.

Следует отметить, что лекарственные формы, изготовленные в аптеке более эффективны, если учесть, что они прописаны врачом и изготовлены провизором-технологом с учетом конкретного пациента, и более качественны, т.к. можно установить, кто, когда и как изготовил каждый порошок, каждую микстуру. В то время как на промышленном производстве контроль ведется посерийно, и каждая таблетка, капсула или раствор никогда не контролируется.

Если рассматривать ценовую сторону вопроса, несомненно, преимущество на стороне экстемпоральной рецептуры. Эти ЛС значительно дешевле ЛП промышленного производства, что делает их более доступными для пациентов. Это противоречит убеждениям, что массовое производство менее затратное по сравнению с индивидуальным.

Одной из причин сокращения аптечного изготовления лекарственных средств в России является несовершенство нормативно-правовой базы. В Государственных Фармакопеях многих развитых стран (США, Великобритания, Германия) имеются разделы, посвященные экстемпоральной рецептуре. В Российской Федерации данной отрасли уделяется лишь 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 Государственные Фармакопеи как XIII, так и XIV издания даже не упоминают о лекарственных средствах аптечного изготовления. Поэтому мы считаем, что основной задачей сейчас является введение в Государственную Фармакопею раздела экстемпоральной рецептуры.

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 всего выше сказанного необходимы исследования фундаментального и прикладного характера по направлениям: стандартизация подходов к оценке качества экстемпоральных лекарственных средств, разработка и валидация методик контроля качества, валидация технологического процесса, изучение стабильности лекарственного средства аптечного производства.

Неотъемлемой частью требований GMP (Good Manufacturing Practice) является 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. Проведение валидации особенно актуально перед началом производственного процесса. В настоящее время невозможно организовать валидацию во всех аптеках с рецептурно-производственным отделом. Поэтому стоит начать с валидирования процесса изготовления стерильных лекарственных форм.

Изучение стабильности ЛС аптечного изготовления является наиболее важной областью исследования, т.к. 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. Для исследования нами было выбрано две прописи следующего состава:

Rp: Laevomentholi 0.3
Benzocaini 5.0
Lanolini 35.0
Vaselini 15.0

Rp: Chloramfenicoli 1.0
Sulfanilamidi 4.0
Benzocaini 3.0
Lanolini anhydrici 33.0
Aquae purificatae 13.0
Vaselini 46.0

В качественном анализе на бензокаин (анестезин) мы используем реакцию азосочетания (эффект реакции темно-оранжевое окрашивание). На левоментол – реакцию с ванилином в концентрированной серной кислоте – эффект реакции красное окрашивание. На хлорамфеникол (левомицетин) – реакцию с натрия гидроксидом, после нагревания желтое окрашивание переходящее в красно-оранжевое. На сульфаниламид (стрептоцид) реакция с хлористоводородной кислотой на газетной бумаге – желтое окрашивание.

В количественном определении на анестезин, стрептоцид,левомицетин применяем нитритометрию до перехода красно-фиолетовой окраски в голубую. На ментол метод-хроматографического анализа.

После изготовления пробы мазей подвергаются качественному и количественному анализу. Затем соблюдая температурный режим, условия хранения и изготовления (асептические условия), а также используя различные основы (стерильную и нестерильную) повторно проводится полный анализ мази через каждые 10 суток. Это необходимо для того, чтобы подобрать оптимальные условия изготовления лекарственной формы с целью дальнейшего увеличения срока годности.

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. Во многих странах этим вопросом уже занимаются. Так, в Украине изучение стабильности экстемпоральных лекарственных средств проводят в соответствии с принципами, изложенными в руководстве Министерства Здравоохранения Украины №42 – Руководство по качеству.

Аптеки с рецептурно-производственными отделами должны существовать, а экстемпоральную рецептуру необходимо сохранить и вернуть к жизни. Соблюдение вышеперечисленных рекомендаций поможет вывести аптечное изготовление на новый уровень.

ЛИТЕРАТУРА

1. АфанасьеваТ.Г., Беленова А.С. Состояние экстемпоральной рецептуры в аптечных организациях города Воронеж // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Создание новых физиологически активных веществ, 2016. С. 178-182.

2. 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. С. 12-15.

3. Блинова М.П., Витенберг И.Г., Котова Н.И., Подушкин В.Ю. Контроль качества лекарственных изготовляемых в аптеках: методические рекомендации к лабораторному практикуму// Издательство СПХФА, 2014. С.7-8.

4. 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. С.12-14.

5. Гладунова Е.П., Дударенкова М.Р., Савчук А.Ю., Ежков В.Н. Проблемы рационального использования ресурсов при изготовлении лекарственных средств // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Самара , 2011. Т. 13. № 1-4. С. 804-807.

6. Наркевич И.А, Похваленко Е.В. Экстемпоральные лекарственные препараты для новорожденных // Фармация. 2013. № 7. С. 27-29.

7. Никулина М.А., Воронкина И.В. Проблемы производственного отдела аптеки в современных условиях // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, 2016. №2. С. 265-269.

SUMMARY

CURRENT PROBLEMS OF THERMAL FORMULATION

Evsikova D.V., 5th year student
Kasevich A.O., 5th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St.Peterburg, 197376, Russian Federation

The need for extremum dosage forms, despite the widest range of medicines of industrial production, still remains. In this regard, today the topical issues are the revision of the quality control of medicines manufactured in the pharmacy and the creation of common pharmacopoeial articles on extremonal dosage forms and their introduction into the State Pharmacopoeia of the Russian Federation.

Key words: *eccentric formulation, pharmacy manufacturing of medicines, State Pharmacopoeia, express analysis.*

REFERENCES

1. Afanasyev T.G., Belenova A.S. The state of the extremporal formulation in pharmacy organizations of the city of Voronezh // Ways and forms of improving pharmaceutical education. Creation of new physiologically active substances, 2016. P. 178-182.

2. Blinova MP, Ilyina T.Yu., Kotova N.I., Krishtanova N.A., Podushkin V.Yu. Quality control of pharmaceutical drugs manufacturing – the current state and development prospects // Innovations in the nation's health, 2015. P. 12-15.

3. Blinova MP, Vitenberg IG, Kotova N.I., Podushkin V.Yu. Quality control of drugs manufactured in pharmacies: guidelines for laboratory practical // SPHFA Publishing House, 2014. P.7-8.

4. 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. C.12-14.

5. Gladunova E.P., Dudarenkova M.R., Savchuk A.Yu., Yezhkov V.N. Problems of rational use of resources in the manufacture of medicines // Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. Samara, 2011. T. 13. No. 1-4. Pp. 804-807.

6. Narkevich I.A., Pokhvalenko E.V. Extrusion drugs for newborns // Pharmacy. 2013. No. 7. P. 27-29.

7. Nikulina MA, Voronkina I.V. Problems of the production department of the pharmacy in modern conditions // International Journal of Applied and Basic Research, 2016. №2. Pp. 265-269.

ВЫБОР УСЛОВИЙ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ ДУБИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ БАДАНА ТОЛСТОЛИСТНОГО КОРНЕВИЩА

Евстигнеева К.С., магистрант 1 года обучения

Руководитель: **Буракова М.А.,** доцент, к. ф. н., доцент.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

***E-mail*:** kseniya.evstigneeva@spcpu.ru

Проведено сравнение методов выделения дубильных веществ из бадана толстолистного корневище. Предложены рациональные параметры экстрагирования при использовании метода мацерации с перемешиванием при температуре 80° С.

***Ключевые слова*:** *экстрагирование, бадана толстолистного корневище, количественное определение.*

Экспериментальная часть

В качестве объекта исследования использовали бадана толстолистного корневище (БТК). В БТК содержится не менее 20% дубильных веществ [1], а также, фенольные соединения, фенолкарбоновые кислоты [4]. Лекарственное растительное сырье (ЛРС) обладает бактерицидным, вяжущим, кровоостанавливающим и противовоспалительным действиями, основанными на содержании в корневищах этого растения дубильных веществ [4].

Для определения соответствия выбранного ЛРС (Бадан толстолистный корневища ООО «Компания Хорст» г. Барнаул) требованиям НД был проведен товароведческий анализ по требованиям Государственной Фармакопеи 13 издания [1] и 14 издания [2]. Полученные числовые показатели представлены в таблице 1.

Таблица 1

Числовые показатели бадана толстолистного корневища

Числовые показатели	Нормативные требования	Результат, %
Влажность	не более 14%;	8,82±0,20
Зола общая	не более 4%;	1,06±0,02

Числовые показатели	Нормативные требования	Результат, %
Зола, нерастворимая в 10% растворе HCl	не более 0,5%;	0,02±0,01
Содержание дубильных веществ в пересчете на танин, %	Не менее 20%	39,28±1,12
Измельчённость сырья	>0,5 мм, не более 5%; < 0,5 мм, не более 5%;	2,15±0,10 4,80±0,10
Органической примеси	не более 0,5%;	Не обнаружено
Минеральной примеси	не более 1%.	Не обнаружено

Результаты анализа каждого показателя получены как среднее из трех определений. Данные свидетельствуют о том, что по всем показателям БТК соответствует требованиям ГФ.

Для выбора рациональных условий выделения дубильных веществ из ЛРС использовали следующие методы экстрагирования: мацерацию, мацерацию с перемешиванием и нагревом до 80°С и перколяцию. В процессе выбора метода экстрагирования сравнивали следующие параметры ведения технологического процесса: время настаивания, скорость перколяции, концентрация экстрагента, соотношение сырьё:экстрагент. Количественное содержание дубильных веществ, определяли титриметрическим методом (титрованием перманганатом калия в присутствии индигосульфокислоты) [3].

В качестве экстрагента для метода перколяции использовали этиловый спирт разных концентраций (20%, 30%, 40%, 50%, 70%, 96%), соотношение сырьё:экстрагент: 1:10, 1:15 и 1:20, время настаивания: 15, 30, 60, 120,180 минут, скорость перколяции – 0,5 мл/с. Проведено экстрагирование с изменениями всех параметров технологического процесса.

Установлено, что максимальный выход дубильных веществ в пересчете на танин составил 82,76±0,51% при следующих условиях ведения технологического процесса: время настаивания – 3 часа, скорость перколяции – 0,5 мл/с, соотношение сырьё:экстрагент – 1:10, экстрагент – спирт этиловый 20 %.

Для выделения дубильных веществ из ЛРС методом мацерации качестве экстрагента использовали воду очищенную, соотношение сырьё:экстрагент – 1:10, 1:15, 1:20. При соотношении сырье:экстрагент – 1:10, времени проведения процесса – 3 часа был получен выход дубильных веществ в пересчете на танин 82,76±0,51%. Для интенсификации процесса мацерацию провели с перемешиванием при температуре 80°С на устройстве ПЭ-6410 (скорость перемешивания 250 колебаний/минуту). При таких условиях максимальный выход был достигнут через 2 часа и составил 91,82 ± 1,60%.

Выводы

На основании проведенных исследований предложен метод выделения дубильных веществ из БТК (мацерации с перемешиванием при температуре 80°С) и параметры ведения технологического процесса: время мацерации – 2 часа, экстрагент – вода очищенная, соотношение сырьё:экстрагент – 1:10, скорость перемешивания – 250 колебаний/мин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея РФ XIII изд. Том 3. ФС.2.5.0004.15 «Бадана толстолистного корневище». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

2. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 2. Методы анализа лекарственного растительного сырья [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

3. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 2. ОФС.1.5.3.0008.18 «Определение содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

4. Яковлев Г.П. Фармакогнозия. Лекарственное сырьё растительного и животного происхождения. 3-е изд., испр. и доп. – СПб. : СпецЛит, 2013: 848.

SUMMARY

THE SELECTION OF CONDITIONS FOR EXTRACTING TANNIC SUBSTANCES FROM BERGENIAE CRASSIFOLIAE RHIZOMATA

Evstigneeva K.S., 1st year master student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The comparison was carried out between methods of the extraction tannins from Rhizomata cum radicibus Bergeniae crassifolia. Optimal parameters for extraction were proposed, it is using the maceration with an interfusion and temperature of 80°C.

Key words: *extraction, Rhizomata cum radicibus Bergeniaecrassifolia, quantitative content determination.*

REFERENCES

1. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIII ed. Volume 3. FS.2.5.0004.15 «Rhizomata cum radicibus Bergeniaecrassifolia». [Electronic edition]. Access mode: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.(in Russian).

2. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed. Volume 2. Methods of analysis of medicinal plant materials [Electronic edition]. Access mode: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.(in Russian).

3. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed. Volume 2. OFS.1.5.3.0008.18 «Determination of tannins in medicinal plant materials and medicinal herbal preparations.» [Electronic edition]. Access mode: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.(in Russian).

4. Jakovlev G.P. Farmakognozija. Lekarstvennoe syr'jo rastitel'nogo i zhivotnogo proishozhdenija. 3-e izd., ispr. idop. – SPb. :SpecLit, 2013 :848 (in Russian).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ПРЕПАРАТОВ ХОНДРОПРОТЕКТОРОВ

Загорулько Ю.Ю., орд. 1 года обучения
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

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

В работе дана характеристика основных классов хондропротекторов, а также представлен обзор препаратов, зарегистрированных на российском рынке. Установлено, что наиболее распространенными лекарственными формами (ЛФ) хондропротекторов являются твёрдые пероральные ЛФ.

Ключевые слова: *хондропротектор, глюкозамин, хондроитина сульфат, лекарственная форма, остеоартроз.*

Хондропротекторами называют препараты, которые обладают симптом-модифицирующим действием (уменьшают боль и способствуют улучшению функции опорно-двигательной системы) и структурно-модифицирующим эффектом (задерживают или приостанавливают прогрессирование дегенеративно-дистрофического процесса). Хондропротекторы включены в международные и зарубежные руководства по терапии остеоартроза [1–5].

Среди хондропротекторов выделяют: препараты со структурно-модифицирующими свойствами (глюкозамина сульфат, хондроитина сульфат); комбинированные препараты (хондроитин сульфат + глюкозамин); препараты гиалуроновой кислоты; препараты, содержащие активные компоненты растительного происхождения (на основе неомыляемых веществ сои и авокадо) и некоторые другие. Препаратами выбора среди хондропротекторов являются хондроитина сульфат, глюкозамин и их комбинации [1–4].

Молекулы хондроитина характеризуются неоднородностью структуры, представленной остатками N-ацетилгалактозамина и глюкуроновой кислоты. Он входит в состав матрикса хрящевой и костной тканей. Получают хондроитин из сырья животного происхождения [2, 4, 5].

Глюкозамин (глюкозамина гидрохлорид, глюкозамина сульфат, N-ацетилглюкозамин) является аминомоносахаридом, выделяемым из хитина. Глюкозамин – компонент мембран клеток, входит в состав костной и хрящевой ткани, синовиальной жидкости и др. [4, 5].

В отечественных руководствах принята следующая классификация хондропротекторов:

• 1 поколение хондропротекторов представлено препаратами, в состав которых входят компоненты растительного или животного происхождения (на основе хрящевой ткани, костей рыб). К ним относятся «Алфлутоп», «Артепарон», «Румалон» и др.

• 2 поколение составляют монокомпонентные хондропротекторы на основе гиалуроновой кислоты, хондроитина («Структум», «Артра хондроитин») или глюкозамина («Дона», «Глюкозамина сульфат»).

• 3 поколение – хондропротекторы, которые содержат одновременно несколько действующих веществ: гиалуроновую кислоту, хондроитин или глюкозамин («Артра», «Терафлекс», «КОНДРОнова»). Кроме того, в состав препаратов этой группы могут входить витамины (С, В), микроэлементы (кальций, магний), нестероидные противовоспалительные средства [3–6].

Указанные поколения препаратов хондропротекторов представлены в виде инъекционных, пероральных и мягких лекарственных форм (ЛФ) (рис. 1).

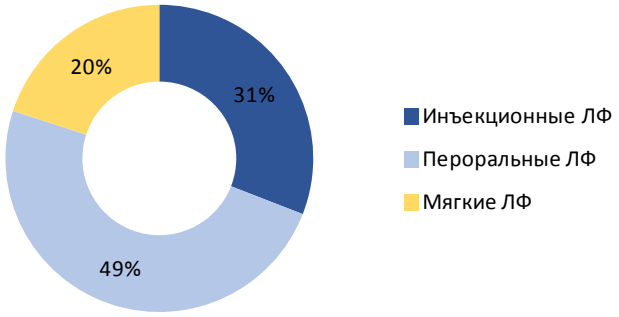


Рис. 1. Распределение препаратов хондропротекторов, представленных на российском рынке, по группам лекарственных форм (по данным Государственного реестра лекарственных средств) [6]

Таким образом, в настоящее время наиболее распространены пероральные формы хондропротекторов. На рисунке 2 представлено распределение препаратов 2 и 3 поколений по видам ЛФ.

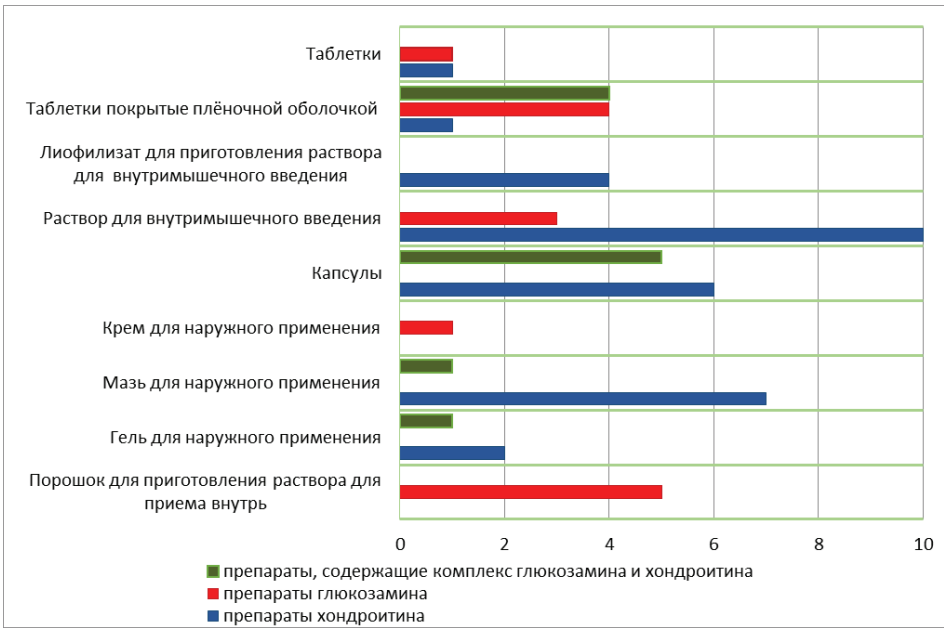


Рис. 2. Лекарственные формы хондропротекторов разных классов, представленные на российском рынке [6]

Среди пероральных лекарственных форм хондропротекторов наиболее распространены таблетки, покрытые плёночной оболочкой, и капсулы. В данных ЛФ представлены как однокомпонентные, так и комбинированные препараты: на основе хондроитина («Хондроксид», «Хондрогард» и др.), глюкозамина («Дона», «Глюкозамин» и др.); комбинированные препараты («Тазан», «Терафлекс», «Хондроглюксид», «Артра» и др.). Следует отметить среди ЛФ глюкозамина таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые плёночной оболочкой («Сустилак») и порошок для приготовления раствора для приёма внутрь («Глюкозамин») [6].

Среди мягких ЛФ также присутствуют препараты как 2, так и 3 поколения: на основе хондроитина («Хондроитин», «Артрафик» и др.), глюкозамина («Хондроксид Максимум») и комбинированные препараты («Хондроглюксид», «КОНДРОнова», «Терафлекс» и др.) [6].

Из инъекционных ЛФ наиболее распространены растворы для внутримышечного введения: на основе хондроитина («Хондроксид», «Хондрогард», «Драстоп», «Артравир» и др.); на основе глюкозамина («Сустагард», «Глюкозамин» и др.). Помимо данной ЛФ, препараты хондроитина сульфата выпускаются также и в виде лиофилизата для приготовления раствора для внутримышечного введения. Следует отметить, что в настоящее на российском рынке не представлены инъекционные хондропротекторы 3 поколения [6].

Вывод

Препаратами выбора среди хондропротекторов являются глюкозамин, хондроитина сульфат и их комбинации. На российском рынке данные ЛП представлены в виде инъекционных, пероральных ЛФ и мягких ЛФ для наружного применения. Наиболее распространены пероральные ЛФ – таблетки, покрытые оболочкой, и капсулы. Комплексы хондроитина сульфата и глюкозамина представлены только в твердых пероральных и мягких ЛФ. Инъекционные препараты, как правило, содержат одно из указанных веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gallagher B., Tjoumakaris F.P., Harwood M.I. et al. Chondroprotection and the prevention of osteoarthritis progression of the knee: a systematic review of treatment agents. Am J Sports Med., 2015; 43(3):734–744. doi: 10.1177/0363546514533777.

2. Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R. et al. Chondroitin for osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev., 2015; 28; 1:CD005614. doi: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.

3. Барулин А.Е., Курушина О.В. Хондропротекторы в комплексной терапии болей в спине. РМЖ, 2013; 30: 1543–1545.

4. Лыгина Е.В. Хондропротекторы в лечении остеоартроза. Современная ревматология, 2012; 2: 59–64.

5. Хондропротекторы. Доступно на: https://medaboutme.ru/zdorove/ spravochnik/slovar-medicinskih-terminov/khondroprotektory/ [Дата обращения – 04.02.2019].

6. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx [Дата обращения – 17.02.2019].

SUMMARY

DOSAGE FORMS OF CHONDROPROTECTORS

Zagorulko Y. Y., 1th year post-graduate student
Saint-Petersburg State Pediatric Medical University;
2, Litovskaya St., Saint-Petersburg 194100, Russian Federation

The article describes the main classes of chondroprotectors, as well as provides an overview of the drugs registered on the Russian market. It is established that the most common dosage forms of chondroprotectors are oral dosage forms.

Key words: *chondroprotector, glucosamine, chondroitin sulfate, dosage form, osteoarthrosis.*

REFERENCES

1. Gallagher B., Tjoumakaris F.P., Harwood M.I. et al. Chondroprotection and the prevention of osteoarthritis progression of the knee: a systematic review of treatment agents. Am J Sports Med., 2015; 43(3):734–744. doi: 10.1177/0363546514533777.

2. Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R. et al. Chondroitin for osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev., 2015; 28; 1:CD005614. doi: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.

3. Barulin AE, Kurushina O.V. Chondroprotectors in the complex treatment of back pain. RMJ. 2013; 30: 1543–1545.

4. Lygina E.V. Chondroprotectors in the treatment of osteoarthritis. Modern rheumatology. 2012; 2: 59–64.

5. Chondroprotectors. Available at: https://medaboutme.ru/zdorove/ spravochnik/slovar-medicinskih-terminov/khondroprotektory/ [Accessed 04 February, 2019].

6. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx [Accessed 17 February, 2019].

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РИСКОВ ПРИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКЕ ТВЕРДОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Зайцев С.А., соискатель

Руководитель: **Басевич А.В.**, к. фарм. наук, доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

***E-mail*:** Zajtsev@biocad.ru

В настоящей работе описан новый подход для предварительного анализа рисков на этапе фармацевтической разработки твердой лекарственной формы. Он позволяет идентифицировать значимые факторы, которые могут оказывать влияние на целевые характеристики готовой лекарственной формы; оптимизировать планирование эксперимента; ускорить процесс разработки.

Ключевые слова: *предварительный анализ рисков, фармацевтическая разработка, значимые факторы, многофакторная модель.*

Фармацевтическая разработка является неотъемлемой частью жизненного цикла лекарственного препарата. Надлежащая фармацевтическая разработка позволяет обеспечить полное понимание продукта и производственного процесса. Информация и знания, полученные в результате исследований в области фармацевтической разработки и производственного опыта, обеспечивают научное понимание в поддержку создания пространства для проектирования, спецификаций и средств управления производством [1].

Современная фармацевтическая разработка предполагает создание дизайна эксперимента, в основе которого лежит многофакторная модель. Эта модель представляет собой зависимость отклика (характеристики) от множества факторов процесса (параметров и других атрибутов).



Рис. Общая схема процесса

На рисунке в общем виде представлена схема движения от факторов через производственный процесс к целевым характеристикам твердой лекарственной формы. Как правило, на начальном этапе создания модели рассматриваются все параметры и атрибуты, имеющие отношение к производственному процессу.

В настоящем подходе проводится предварительная оценка степени влияния атрибутов и параметров процесса на характеристики твердой лекарственной формы. Для этого может использоваться ряд инструментов: матрицы [2], диаграмма анализа причин и последствий, предварительный анализ опасностей и др. [3].

Процесс предварительного анализа взаимосвязи факторов и характеристик твердой лекарственной формы включает несколько этапов, представленных в таблице.

Таблица

№ п/п	Наименование этапов
1	Определение спецификации с целевыми характеристиками готовой лекарственной формы
2	Подготовка предполагаемой схемы технологического процесса
3	Составление списка операций с параметрами и атрибутами
4	Оценка взаимосвязи факторов и целевых характеристик
5	Расчет удельного веса значимого фактора в общей совокупности факторов по отношению к целевой характеристике
6	Исключение из исследования атрибутов и параметров, влияние которых на характеристики твердой лекарственной формы отсутствует

Оценка влияния параметров и атрибутов на целевые характеристики проводится с использованием бальной системы от 0 до 3, где 0 – фактор не оказывает влияния, 1 – фактор оказывает слабое влияние, 2 – фактор оказывает влияние средней силы, 3 – фактор оказывает сильное влияние.

Такой подход способствует:

1. Более глубокому пониманию процесса.
2. Выявлению значимых факторов и силы их влияния на целевые характеристики готовой лекарственной формы.
3. Созданию надежной модели, учитывающую отдельное и совместное влияние различных факторов на конечный продукт.
4. Разработке наиболее быстрого и эффективного плана эксперимента.

Подход, описанный в настоящей работе, позволяет выявить значимые по отношению к характеристикам продукта факторы для дальнейшего планирования эксперимента; оптимизировать дизайн эксперимента; ускорить процесс разработки.

ЛИТЕРАТУРА

1. International Conference on Harmonisation (ICH). August 2009. Pharmaceutical Development. Q8(R2). URL:
https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf (дата обращения 02.02.2019).
2. Risk management applications in pharmaceutical and biopharmaceutical manufacturing / Ed. by A. Hamid Mollah, Mike Long, Harold S. Baseman. – New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. 2013. 416 p.
3. The Quality Toolbox / Ed. by Nancy R. Tague. – Milwaukee: ASD Quality Press. 2005. 560 p.

SUMMARY

PRELIMINARY RISK ANALYSIS AT PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF A SOLID DOSAGE FORM

Zaitsev S.A., aspirant
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg, 197376, Russian Federation

This paper describes a new approach for preliminary risk analysis at the stage of pharmaceutical development of a solid dosage form. It allows you to identify significant factors that may influence the target characteristics of the finished dosage form; optimize the planning of the experiment; speed up the development process.

Key words: *preliminary risk analysis, pharmaceutical development, significant factors, multifactor model.*

REFERENCES

1. International Conference on Harmonisation (ICH). August 2009. Pharmaceutical Development. Q8(R2). URL:
https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf (date of use: 02.02.2018).
2. Risk management applications in pharmaceutical and biopharmaceutical manufacturing / Ed. by A. Hamid Mollah, Mike Long, Harold S. Baseman. – New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. 2013. 416 p.
3. The Quality Toolbox / Ed. by Nancy R. Tague. – Milwaukee: ASD Quality Press. 2005. 560 p.

КОСМЕТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО НА МИЦЕЛЛЯРНОЙ ОСНОВЕ: ИЗУЧЕНИЕ ЕГО СОСТАВА И МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ

Иванова В.А., студ. 4 курса
Руководитель: **Басевич А.В.**, доц., к. фарм. н.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** veronika.ivanova@pharminnotech.com

Статья посвящена актуальности использования косметических средств на мицеллярной основе для очищения и увлажнения кожи.

Ключевые слова: *мицеллярная вода, мицеллы, поверхностно-активные вещества*

Мицеллярная вода – инновационный косметический продукт для очищения и увлажнения кожи, который подходит большинству людей с любым типом и состоянием кожи. Она была создана в начале 2000-х годов во Франции как специальное средство для людей, страдающих дерматологическими заболеваниями: ихтиозом, псориазом, атопическим дерматитом. В настоящее время мицеллярная вода используется в косметике для новорождённых и является востребованным продуктом.

Мицеллы – это частицы, образуемые поверхностно-активными веществами (ПАВ) при достижении их определенной концентрации в воде. Особенность химического строения ПАВ – дифильность молекул, наличие в их молекулах гидрофобных и гидрофильных функциональных групп [2]. Определенный баланс между гидрофобной и гидрофильной частями молекулы придают таким системам особые свойства, в том числе способность аккумулироваться на различных поверхностях раздела фаз и образовывать ассоциаты в растворах, в том числе в виде мицелл (см. рис. 1).

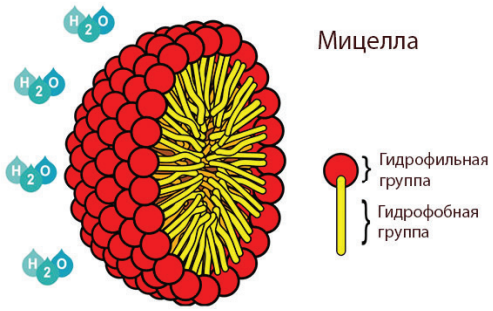


Рис. 1. Строение мицеллы

Физические свойства ПАВ зависят от их концентрации в растворе: выше значения критической концентрации их свойства изменяются скачкообразно. При некоторой концентрации все свойства растворов ПАВ резко меняются, поскольку, начиная с этой концентрации ПАВ образуют более крупные единицы – мицеллы. Мицеллообразование возможно для каждого ПАВ в определенном диапазоне температур и концентраций.

Концентрация, при которой происходит ассоциация молекул, называется критической концентрацией мицеллообразования (ККМ) [1].

В водных растворах ПАВ движущей силой мицеллообразования являются гидрофобные взаимодействия углеводородных радикалов ПАВ за счет их взаимного сродства. Неполярные радикалы объединяются друг с другом и достигают минимального контакта с водной средой. В водных растворах образуются прямые мицеллы – компактные образования сферической формы, в которых гидрофобные углеводородные радикалы молекул ПАВ образуют внутреннюю область мицеллы – ее ядро, а полярные группы обращены к воде [3]. Микро-капли масла связывают жировые загрязнения (кожное сало и остатки косметики) на поверхности кожи и растворяют их внутри себя. Амфифильные эмульгаторы помогают загрязнениям, которые находятся внутри мицелл, смыться водой. Принцип мицеллярного очищения более щадящий, чем традиционно используемое омыление жиров. При таком очищении не повреждается защитная гидролипидная мантия кожи, а значит, кожа не сохнет и не шелушится [1].

Экспериментальная часть

Целью настоящей работы является разработка состава мицеллярной воды для новорожденных, для этого были сформулированы следующие задачи:

- изучить рынок косметических средств на мицеллярной основе;
- изучить современные компоненты основы мицеллярной системы;
- разработать технические требования к мицеллярной воде;
- разработать технологическую схему процесса производства мицеллярной воды.

На первом этапе исследования были изучены различные типы мицеллярной воды (см. таблица 1). Из всех типов для новорожденных подходят мицеллярные воды на основе полоксамеров и «зеленой химии», так как они не вызывают раздражения и не требуют смывания.

Таблица 1

Типы мицеллярной воды

Тип	Общая характеристика	Оценка типа мицеллярной воды для детей
На основе классических эмульгаторов	Мицеллярная вода содержит в составе классические эмульгаторы на основе PEG (PEG-8 Stearate, PEG 40 Hydrogenated Castor Oil, Polysorbate-20) в комбинации с большим количеством со-растворителей (Butylene Glycol, Propylene Glycol)	Оставаясь на коже, компоненты могут вызывать сухость и раздражение. Такую мицеллярную воду необходимо смывать.
На основе «зеленой химии»	В качестве эмульгаторов используются производные растительного масла и тростникового сахара (Lauryl Glucoside, Coco Glucoside, Lauroyl Methyl Glucamide, Capryloyl/Caproyl Methyl Glucamide)	Компоненты относятся к классу низкораздражающих и нетоксичных, мицеллярные средства на их основе можно не смывать.
На основе полоксамеров	Мицеллярная вода содержит в составе мягкие эмульгаторы на основе полоксамеров (Poloxamer 188, Poloxamer 407)	Мицеллярные воды считаются низкораздражающими и не требуют смывания.

Мицеллярная вода должна соответствовать требованиям ГОСТ 31679-2012 «Продукция косметическая жидкая. Общие технические условия», а также ТР ТС 009/2011 «О безопасности парфюмерно-косметической продукции».

Вывод

На основе изучения современного рынка косметических ингредиентов были выбраны основные компоненты мицеллярной воды для новорожденных, а также разработаны технические требования к мицеллярной воде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Т. В. Пучкова, Основы косметической химии. Базовые ингредиенты. Том 1. – М.: ООО «Школа косметических химиков», 2017. – 304 с.

2. К. Р. Ланге, Поверхностно-активные вещества: синтез, свойства, анализ, применение – СПб.: Профессия, 2004. – 240 с.

3. А. П. Беляев, Физическая и коллоидная химия – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 704 с.

4. Глюкамиды – новые «зеленые» ПАВ для косметических средств. Сырье и упаковка, 2017; 02 (163). [Электронное издание]. Режим доступа: https://cosmetic-industry.com/glyukamidy-novye-zelenye-pav-dlya-kosmeticheskih-sredstv.html

SUMMARY

COSMETIC PRODUCT BASED ON MICELLES: INVESTIGATION OF COMPOSITION AND MECHANISM OF ACTION

Ivanova V. A., 4th year student

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;

14, Prof. Popov St., St.Petersburg, 197376, Russian Federation

Based on a research of the modern market of cosmetic ingredients, the main components of micellar water for newborns were selected, and technical requirements for micellar water were developed.

Key words: *micellar water, micelles, surfactants*

REFERENCES

1. T. V. Puchkova, Osnovy kosmeticheskoj himii. Bazovye ingredienty. Tom 1. – M.: OOO «Shkola kosmeticheskih himikov», 2017. – 304 p. (in Russian)

2. K. R. Lange, Poverhnostno-aktivnye veshhestva: sintez, svojstva, analiz, primenenie – SPb.: Professija, 2004. – 240 p. (in Russian)

3. A. P. Beljaev, Fizicheskaja i kolloidnaja himija – M.: GJeOTAR-Media, 2010. – 704 p. (in Russian)

4. Gljukamidy – novye «zelenye» PAV dlja kosmeticheskih sredstv. Syr'e i upakovka, 2017; 02 (163). (in Russian) Available at: https://cosmetic-industry.com/glyukamidy-novye-zelenye-pav-dlya-kosmeticheskih-sredstv.html

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ ФЛАВОНОИДОВ ИЗ ДОННИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ТРАВЫ

Иртегова А.О., студ. 4 курса

Руководитель: **Ароян М.В.,** ассистент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

***E-mail*:** mariya.aroyan@pharminnotech.com

Изучено влияние технологических параметров на полноту извлечения флавоноидов из донника лекарственного. На основании полученных результатов подобраны оптимальные условия экстрагирования флавоноидов из донника лекарственного травы.

Ключевые слова: *флавоноиды, экстрагирование, донник лекарственный.*

В настоящее время на рынке лекарственных средств России широко представлены препараты растительного происхождения, содержащие полифенольные соединения. Известно, что полифенольные соединения обладают широким спектром биологической активности: антигипоксической, антиоксидантной, капилляроукрепляющей, противовоспалительной и др. [3]. Донник лекарственный, Melilótus officinális, растение, семейства бобовых (Fabaceae),содержит биологически активные вещества (БАВ), представленные следующими классами: кумарины, флавоноиды, дубильные вещества, сапонины, полисахариды, ли-

пофильные вещества, микроэлементы, фенолкарбоновые кислоты [2]. Целью данного исследования являлось определение оптимальных технологических параметров экстрагирования, при которых достигается максимальная полнота извлечения флавоноидов из донника лекарственного травы.

Экспериментальная часть

Материалы и методы. Объектом исследования являлись три партии воздушно-сухого сырья (трава) донника лекарственного – Melilotus officinalis L., семейство бобовые (Fabáceae), заготовленные в 2016-2017 годах в Ставропольском крае. Было подтверждено наличие кумаринов и флавоноидов [2]. Количественное определение флавоноидов проводили методом дифференциальной спектрофотометрии в пересчете на рутин [1]. Изучили влияние следующих технологических факторов: природа экстрагента, соотношение сырье: экстрагент (модуль экстракции). Экстракцию проводили методом мацерации с применением ультразвука на установке с рабочей частотой 35 кГц. При изучении температурного режима в диапазоне от 25^0С до 90^0С было установлено, что наиболее эффективно процесс экстрагирования биологически активных соединений происходит при температуре 75^0С.

Таблица 1

Влияние природы экстрагента на эффективность извлечения флавоноидов из донника лекарственного травы

Экстрагент	Соотношение сырье: экстрагент	Содержание флавоноидов в извлечении в пересчете на рутин, %
спирт этиловый 40%	1:20	0,39 ± 4,48
спирт этиловый 50%		0,42 ± 4,12
спирт этиловый 60%		0,51 ± 2,62
спирт этиловый 70%		0,45 ± 4,10

Установлено, при использовании спирта этилового 60% в качестве экстрагента в извлечении содержится наибольшее количество флавоноидов.

Таблица 2

Влияние модуля экстракции на эффективность извлечения флавоноидов из донника лекарственного травы

Соотношение сырье : экстрагент	Содержание флавоноидов в извлечении в пересчете на рутин, %
1 : 10	0,29 ± 4,58
1 : 20	0,51 ± 2,54
1 : 30	0,42 ± 4,42
1 : 40	0,34 ± 4,57
1 : 50	0,15 ± 5,12

Исходя из полученных данных, установлено оптимальное соотношение сырье : экстрагент 1:20.

Таблица 3

Влияние воздействия ультразвука на эффективность извлечения флавоноидов из донника лекарственного травы

Время обработки УЗ, мин.	Соотношение сырье: экстрагент	Содержание флавоноидов в извлечении в пересчете на рутин, %
Контроль	1:20	0,51 ± 2,34
3		0,23 ± 4,53
5		0,39 ± 4,34
7		0,41 ± 4,48
10		0,45 ± 4,43
15		0,57 ± 2,62
20		0,68 ± 2,60
25		0,79 ± 2,21
30		0,78 ± 1,99
40		0,67 ± 2,57
50		0,34 ± 4,65

Полученные результаты показывают, что обработка ультразвуком повышает эффективность извлечения флавоноидов. Оптимальным является озвучивание в течение 25 минут с рабочей частотой 35 кГц.

Выводы

Установлено, что максимальное содержание флавоноидов достигается в следующих условиях: экстрагент 60 % спирт этиловый, соотношение сырье экстрагент 1:20, время озвучивания 25 минут, температурный режим 75^0 С.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 1. ОФС.1.2.1.1.0003.15 «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php

2. Ароян М.В., Иртегова А.О., Каухова И.Е. Фитохимический анализ донника лекарственного травы при разработке фитопрепаратов. Сборник тезисов Международной научно-практической конференции «Гармонизация подходов к фармацевтической разработке.2018; 51.-53.

3. Куркин В.А., Куркина А.В., Авдеева Е.В. Флавоноиды как биологически активные соединения лекарственных растений. Фундаментальные исследования. 2013; 11 (9): 1897.-1901.

SUMMARY

STUDY ON EXTRACTION OF FLAVONOIDS FROM MELILOTUS OFFICINALIS HERB

Irtegova A.O., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The influence of technological parameters on the completeness of extraction of flavonoids from Melilotus officinalis. On the basis of the obtained results, the optimal conditions for extracting flavonoids from the medicinal herb melilot were selected.

Key words: *flavonoids, extraction, Melilotus officinalis.*

REFERENCES

1. Gosudarstvennaja farmakopeja RF XIV izd. Tom 1. OFS.1.2.1.1.0003.15 «Spektrofotometrija v ul'trafioletovoj i vidimoj oblastjah». [Jelektronnoe izdanie]. Rezhim dostupa: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php (in Russian).

2. Arojan M.V., Irtegova A.O., Kauhova I.E. Fitohimicheskij analiz donnika lekarstvennogo travy pri razrabotke fitopreparatov. Sbornik tezisov Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii «Garmonizacija podhodov k farmacevticheskoj razrabotke.2018; 51.-53. (in Russian).

3. Kurkin V.A., Kurkina A.V., Avdeeva E.V. Flavonoidy kak biologicheski aktivnye soedinenija lekarstvennyh rastenij. Fundamental'nye issledovanija. 2013; 11 (9): 1897.-1901. (in Russian).

ПРОБЛЕМЫ ДЕЗИНФЕКЦИИ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ

Календарова А.В., магистрант 1 года обучения
Руководители: **Красильников И.В.,** проф., д-р биол. наук**,**
зав. кафедрой иммунобиотехнологии СПХФУ,
Полякова И.Н., канд. хим. наук, доцент кафедры иммунобиотехнологии СПХФУ
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация,
Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток
и предприятие по производству бактерийных препаратов,
198320, Санкт-Петербург, г. Красное село, ул. Свободы, д. 52, Российская Федерация

***E-mail*:** a.v.kalendarova@mail.ru

В целях достижения требуемых уровней микробиологического состояния применяют различные дезинфицирующие средства. Тем не менее, применение дезинфицирующих средств имеет ряд недостатков. В рамках статьи рассмотрены основные проблемы дезинфекции чистых помещений фармацевтических предприятий.

Ключевые слова: *дезинфекция, дезинфицирующие средства, чистые помещения.*

Введение

Одним из важнейших критериев при производстве фармацевтических препаратов является концентрация взвешенных частиц и микроорганизмов в воздухе, на различных поверхностях и оборудовании. Превышение установочных норм микробной обсемененности, а также наличие споровых микроорганизмов и грибов способствует получению продукции ненадлежащего качества. Для снижения риска контаминации выпускаемой продукции на фармацевтических предприятиях производится ряд мероприятий, к которым также относится дезинфекция, обеспечивающая устранение патогенных и условно-патогенных микроорганизмов с объектов производственного помещения.

Основные сведения

Основное назначение дезинфекции в биотехнологическом производстве – обеспечение качества продукции по микробиологическим показателям. Источником микрозагрязнений в чистом помещении является персонал, оборудование, сырье, упаковочный материал, окружающая среда [1]. Для уничтожения микроорганизмов применяются в основном химические вещества различных групп (окислители за счет хлора, йода, кислорода, кислоты, щелочи, фенолы, крезолы и их производные, формальдегиды, поверхностно-активные вещества (ПАВ) и др.) [2].

Наиболее часто на фармацевтических предприятиях в качестве обеззараживающих средств используют Хлорамин Б, Триосепт-окси, Бриллиант классик. «Хлорамин Б» относится к группе хлорсодержащих окислителей, «Триосепт-окси» действует за счет активного кислорода, «Бриллиант классик» в своем составе содержит ЧАС и ПАВ.

Дезинфектанты, как правило, имеют несколько мишеней в клетке и воздействуют на несколько классов клеточных структур. Оксилители воздействуют на жизненно важные соединения в клетке (белки, липиды, нуклеиновые кислоты), ПАВ нарушают проницаемость цитоплазматической мембраны (ЦПМ), а также могут вызывать коагуляцию белков. Несмотря на то, что клеткам гораздо сложнее адаптироваться к подобному механизму действия, проблема формирования устойчивости микроорганизмов к дезинфицирующим средствам (ДС) является центральной в области дезинфекции.

Бактерии имеют характерный спектр и уровень естественной устойчивости к конкретной группе химических средств. Однако наряду с естественной устойчивостью может формироваться и приобретенная устойчивость. Резистентность микроорганизмов к ДС достигла такого уровня, что они способны выживать не только на предметах, подвергаемых дезинфекции, но и размножаться в рабочих растворах дезинфектантов. Приобретенная устойчивость к дезинфектантам может быть связана как с мутациями, так и с рекомбинациями. Также все чаще обсуждается проблема перекрестной устойчивости микроорганизмов, к наиболее вероятным механизмам ее формирования относят изменение проницаемости ЦПМ и повышение эффективности эффлюкса [3]. Нерациональное использование дезинфектантов и неэффективная обработка помещений при дезинфекции может привести к формированию в/на объектах производства резистентных штаммов, во избежание чего на предприятии следует проводить ротацию – периодическую замену ДС из одной группы по активному действующему веществу на ДС из другой группы с другим механизмом действия. Для фармацевтического предприятия важно определить, какие дезинфектанты из существующего множества выбрать и включить в программу дезинфекции. При этом дезинфектанты должны быть совместимы друг с другом, т.е. одно средство не должно снижать эффективность другого. Частота ротации устанавливается на самом предприятии, но обычно проводится не реже 1 раза в месяц. Продолжительность периода ротации зависит от требований к конкретным чистым помещениям, а также от величины и характера микробной загрязненности обрабатываемых поверхностей [4,5].

В ходе выполнения экспериментальной части научно – исследовательской работы по данной теме планируется выделение микроорганизмов из производственной среды, идентификация, составление карты контаминации производственных помещений фармацевтического предприятия, изучение влияния определенных ДС на выделенные микроорганизмы, выбор наиболее эффективного способа обработки и разработка плана установления графика ротации.

Вывод

Дезинфекция чистых помещений относится к одним из наиболее важных процессов в фармацевтической промышленности. Выше были рассмотрены основные проблемы дезинфекции чистых производственных помещений, которые требуют всестороннего анализа и поиска путей их практического решения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федотов, А.Е. Чистые помещения / А.Е. Федотов.– М.: АСИНКОМ, 2015. – 512 с.

2. Дезинфекция производственных помещений и оборудования / Б. Л. Иванов, А. И. Рудаков, Н. Х. Зиннатуллин и др. // Вестник технологического университета. – 2017. – №21. – С. 130-133.

3. Формирование устойчивости микроорганизмов к дезинфецирующим средствам и пути решения проблемы / Е.Н. Кобзев, В.А. Чугунов, В.Б. Родин и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. – №6. – С.48-54.

4. Попов, А.Ю. Дезинфекция чистых помещений. Современные требования / А.Ю. Попов // Чистые помещения и технологические среды. – 2003.– №8. – С.38-40.

5. Голубцов, А.А. Программа ротации дезинфекционных средств в ЛПУ, организационно – методические аспекты внедрения / А.А. Голубцов // Менеджер здравоохранения. – 2012.– №5. – С. 43-52.

SUMMARY

THE PROBLEMS OF DISINFECTION OF CLEAN ROOMS OF PHARMACEUTICAL ENTERPRISES

KALENDAROVA .V. 1ST year master degree.
Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University,
197376, St. Petersburg, Prof. Popov St., 14, Russian Federation
St. Petersburg Research Institute of Vaccines and Serums and the enterprise
for the production of bacterial preparations,
198320, St. Petersburg, Krasnoye Selo, Svobody St., 52, Russian Federation

In order to achieve the required levels of microbiological state, various disinfectants are used. However, the use of disinfectants has several disadvantages. The article discusses the main problems of disinfection of clean rooms of pharmaceutical enterprises.

Key words: *disinfection, disinfectants, clean rooms.*

REFERENCES

1. Fedotov A.E. Clean rooms . Moscow, ASENCOM Publ., 2015, 512 p.

2. Ivanov B.L., Rudakov A.I., Zinnatullin N.KH., Lushnov M.A. Disinfection of manufacturing area and equipment. *Vestnik tekhnologicheskogo universiteta [*Messenger of The University of Technology], 2017, no. 21, pp.130-133.

3. Kozin E.N, Chugunov V.A, Rodin V.B., Detusheva E.V., Slukin P.V., Fedorova L.S., Akimin V.G. Formation of microbial resistance to disinfectants and ways of solution of the problem. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni [*Epidemiology and infectious diseases], 2014, no. 6, pp.48-54.

4. Popov A.Y. Disinfections of clean rooms. Modern requirements. *Chistye pomeshcheniya i tekhnologicheskie sredy [*Clean rooms and technological environment], 2003, no. 8, pp.38-40.

5. Golubtsov A.A. Program of disinfectant srotation in health care setting. Organizational – methodology aspects of implementing. *Menedzher zdravookhraneniya [*The manager of healthcare], 2012, no. 5, pp.43-52.

ВЫБОР КОНЦЕНТРАЦИИ ПОЛОКСАМЕРА КАК ОСНОВЫ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ГЕЛЯ С ЦЕТИЛПИРИДИНИЯ ХЛОРИДОМ

Караваева А.С., студ. 5 курса
Руководитель: **Загорулько Е.Ю**., асс. каф. ПТЛП
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: alessandra.karavaeva.96.5@mail.ru

В ходе исследования были получены образцы термореверсивных гелей полоксамера 407 в концентрации 20, 25 и 30% с 0,5% цетилпиридиния хлоридом. Определены их агрегативная и кинетическая устойчивость, проникающая способность, осмотическая активность и pH. На основе полученных результатов выбрана концентрация гелеобразователя для дальнейших исследований.

Ключевые слова: *полоксамер 407, кинетическая устойчивость, проникающая способность, осмотическая активность, цетилпиридиния хлорид, гель стоматологический.*

Полоксамеры (плюроники) – три-блок-сополимеры полиэтиленоксида (ПЭО) и полипропиленоксида (ППО), с общей формулой H- $[CH2-CH2O]_a$ – [CH (CH3) – $CH2O]_x$ – $[CH2-CH2O]_a$ – OH. Молекула полоксамера состоит из гидрофильных хвостов – ПЭО и гидрофобной середины – ППО, т.е. представляет собой дифильное (амфифильное) соединение и является поверхностно активным веществом (ПАВ) [1].

Реологические свойства полоксамера зависят от температуры. Полимер существует в форме геля только между двумя критическими температурами перехода [1]. Водные растворы полоксамера 407 в массовой концентрации 20–30% образуют гели при повышении температуры, а при понижении температуры обра-

зуют снова жидкие растворы, демонстрируя так называемую «термореверсивность» (термообратимость) [3]. Подобные свойства делают полоксамеры перспективными веществами для разработки стоматологических гелей на их основе.

Цель работы – выбор концентрации полоксамера 407 для разработки стоматологического геля с цетилпиридиния хлоридом.

Экспериментальная часть

При получении гелей учитывали свойства молекул полоксамера. Для его растворения в воде необходимо обеспечить такие условия, при которых молекулы будут находиться в свободном состоянии, а не агрегированы в мицеллы. Требуемым условиям удовлетворяют температуры ниже нижней критической и выше верхней критической температур раствора. Таким образом, возможны два способа приготовления гелей: «холодный» и «горячий». Во избежание разрушения веществ был выбран первый способ.

В исследовании использовали полоксамер 407 (Kolliphor P 407, BASF, Германия) и цетилпиридиния хлорид («Диа-М», Россия).

Приготовление термореверсивных составов. Воду вместе с остальными компонентами геля охлаждали до температуры 4–5°С, далее добавляли рассчитанное количество полоксамера 407, осторожно перемешивали и оставляли в холодильнике на 1–2 до полного растворения.

Чтобы выбрать концентрацию полоксамера для дальнейших исследований, были приготовлены модельные образцы с концентрацией 20%, 25% и 30%. В их состав было введено действующее вещество – 0,5% цетилпиридиния хлорид (ЦПХ) (табл. 1).

Таблица 1

Составы модельных образцов гелей

Компонент	Номер образца		
	1	2	3
Цетилпиридиния хлорид	0,5	0,5	0,5
Полоксамер Р 407	20,0	25,0	30,0
Вода очищенная	до 100,0	до 100,0	до 100,0

Все образцы при температуре 20°С представляли собой однородные прозрачные гели, при этом образец 3отличался наибольшей плотностью.

Для полученных составов были определены pH, агрегативная устойчивость, кинетическая устойчивость, проникающая способность методом диффузии в агар, осмотическая активность.

Для определения агрегативной устойчивости образцы гелей были заложены на хранение в стеклянные банки оранжевого стекла, укупорены крышками. По истечении 1 месяца хранения в естественных условиях образцы остались однородными.

Кинетическую устойчивость определяли методом центрифугирования. Образцы гелей помещали в центрифужные пробирки, центрифугировали при 6000 оборотах в течение 15 минут [4]. Для всех образцов гелей не было обнаружено признаков расслоения.

Таким образом, составы 1–3 обладают агрегативной и кинетической устойчивостью.

Исследование проникающей способности проводили методом диффузии в агар. В связи с тем, что введение специфических реактивов на ЦПХ в агаровый слой затруднено, для определения величины диффузии гелевых основ в состав агара вводили краситель метиленовый синий (м/с). При диффузии гель вытесняет м/с из агаровой среды, образуя в месте распространения обесцвеченную зону. Таким способом можно оценить проникающую способность гелевой основы.

Диффузию в агар проводили по следующей методике [5]. К 2% раствору агара добавляли раствор м/с до её концентрации 0,75 %. в чашку Петри переносили 20 мл полученного раствора. Оставляли гель для формирования структуры на 24 часа. В сформировавшемся геле вырезали 4 лунки диаметром по 8 мм. В каждую лунку помещали 1,5 г исследуемого образца геля. Готовую систему термостатировали при 37°С в течение 4 часов. С помощью миллиметровой бумаги измеряли диаметр обесцвеченных зон вокруг каждой

лунки. Опыт повторяли 3 раза для каждого образца. На основании полученных средних значений диаметра обесцвеченных зон получили диаграмма проникновения геля в агар (рис. 1).

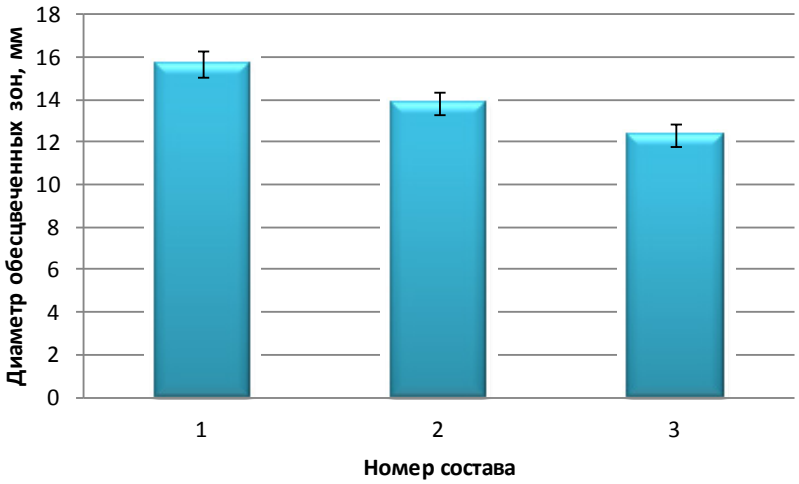


Рис. 1. Результаты определения биофармацевтических свойств гелевых основ методом диффузии в агар

Установлено, что все полученные составы обладают выраженной проникающей способностью. При этом наблюдалась обратно пропорциональная зависимость степени проникновения геля с ЦПХ в агар от концентрации полоксамера. Следует отметить, что в ходе исследования на дне лунки 3-го образца была обнаружена жидкость, что может говорить о наличии осмотической активности 30% геля.

На следующем этапе эксперимента представляло интерес провести определение осмотической активности по методу равновесного диализа через полупроницаемую мембрану с диаметром пор 12–14 кДа («Orange Scietific», Бельгия). В качестве диализной среды использовали изотонический раствор хлорида натрия [2]. Навеску гелей в количестве 1,0 г помещали на мембрану диализной трубки. Прирост массы измеряли каждый час в течение 4 часов. На основании полученных результатов построили графики зависимости осмотической активности от времени диализа (рис. 2).

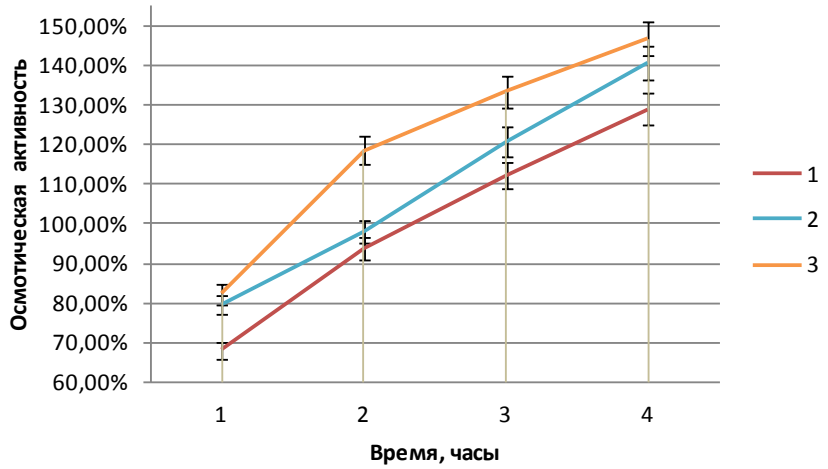


Рис. 2. Графическая интерпретация результатов определения осмотической активности

Установлено, что увеличение концентрации полоксамера 407 приводит к повышению осмотической активности гелей. Наибольшее значение осмотической активности наблюдается у состава 3 с содержанием полоксамера 407 – 30 %.

Значения pH 10% водных извлечений гелей определяли потенциометрически на pH-метр – милливольтметре pH-410 («Аквилон», Россия): навеску геля растворяли в воде очищенной, полученный раствор отфильтровывали и определяли pH фильтрата [4]. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Значения pH 10% водных извлечений образцов

Номер образца	Значение pH*
1	6,76
2	6,53
3	6,22
*Примечание. Представлены средние значения показателей, относительная ошибка определения не превышает 5 %.	

Таким образом, значения pH 10 % водного извлечения всех образцов близки к физиологическим показателям.

Выводы

В исследовании установлено, что для 0,5 % ЦПХ добавление 20–30 % полоксамера 407 позволяет получить гели, обладающие агрегативной и кинетической устойчивостью. При этом увеличение концентрации полоксамера приводит к снижению проникающей способности гелей и, как следствие, возможному ухудшению биофармацевтических свойств, и, в то же время, к повышению осмотической активности гелевой основы.

Состав 2 показал средние значения как по проникающей способности, так и по осмотической активности. Следовательно, для дальнейших исследований целесообразно выбрать данный состав, содержаший 25 % полоксамера 407, и провести изучение влияния вспомогательных веществ на фармацевтико-технологические свойства геля с 0,5 % цетилпиридиния хлоридом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Byeongmoon Jeong , Sung Wan Kim, You Han Bae. Thermosensitive sol–gel reversible hydrogels. Advanced Drug Delivery Reviews. 2012; 64: 154–162. DOI: 10.1016/j.addr.2012.09.012.

2. Тенцова А. И., Грецкий В. М. Современные аспекты исследования и производства мазей. М.: Медицина, 1980. 192 с.

3. Dumortier, G. A review of poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics. Pharm.Res. 2006; 23(12): 2709–2728.

4. Е. Ю. Загорулько, А. А. Теслев. Выбор вспомогательных веществ и определение характеристик геля для приема внутрь «Ралитин». Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018; август № 3 (24): 20-28.

5. А.М. Сампиев, А.В. Беспалова, Е.Б. Никифорова. Биофармацевтические исследования по выявлению оптимального состава стоматологического геля с тримекаином. Здоровье и образование в 21 веке. 2018; 18 (9): 107-111.

SUMMARY

CHOICE CONCENTRATION POLOXAMER AS A BASIS FOR A DENTAL GEL WITH CETYLPYRIDINIUM CHLORIDE

Karavaeva A., 5th year student
Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;
14, Prof. Popova St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

During the research samples were prepared of thermoreversible poloxamer 407 gels at a concentration of 20%, 25%, 30% with 0.5% cetylpyridinium chloride. Their aggregative and kinetic stability, penetrating ability, osmotic activity and pH were studied. Based on the results obtained the concentration of the gelling agent was selected for further studies.

Key words: *poloxamer 407, kinetic stability, penetrating ability, osmotic activity, cetylpyridinium chloride, dental gel.*

REFERENCES

1. Byeongmoon Jeong, Sung Wan Kim, You Han Bae. Thermosensitive sol – gel reversible hydrogels. Advanced Drug Delivery Reviews. 2012; 64: 154–162. DOI: 10.1016 / j.addr.2012.09.012.

2. Tencova A. I., Greckij V. M. Sovremennye aspekty issledovanija i proizvodstva mazej. [Modern aspects of research and production of ointments.] – M.: Medicina. 1980. 192 p.

3. Dumortier, G. A review of poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics. Pharm.Res. 2006; 23(12): 2709–2728.

4. E. Y. Zagorulko, A. A. Teslev. The choice of excipients and characterization of the gel for oral administration «Ralitin». Development and registration of medicines. 2018; 24 (3): 20-28.

5. A.M. Sampiyev, A.V. Bespalova, E. B. Nikiforova Biopharmaceutical studies to identify the optimal composition of dental gel with trimekainom. Health and education in the 21st century. 2018; 18 (9): 107-111.

АНАЛИЗ СООТВЕТСТВИЯ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ПРОИЗВОДСТВА ТРЕБОВАНИЯМ ПРОЕКТА ПРИЛОЖЕНИЯ 1 GMP PIC\S

Кодаш А.А., студ. 4 курса

Руководитель: **Басевич А.В.,** доцент, канд. фарм. наук

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: artemij.kodash@pharminnotech.com

В данной статье сравниваются требования актуальной версии Приложения 1 к Правилам надлежащей производственной практики РФ и проекта Приложения 1 GMP PIC\S к организации производства стерильных лекарственных средств. Выполнен анализ конкретного предприятия на соответствие новым требованиям и разработаны практические рекомендации по устранению несоответствий.

Ключевые слова: *Приложение 1 GMP, стерильные лекарственные средства, PIC\S, риск, инспекция.*

В настоящее время, на территории РФ, основным документом в сфере требований к производству стерильных лекарственных средств является Приложение 1 Правил надлежащей производственной практики [1], которое, в свою очередь, соответствует Правилам GMP ЕС и GMP PIC\S.

28 августа 2017 года Министерством промышленности и торговли РФ была подана предварительная заявка на вступление России в PIC\S [2]. В настоящее время, на территории ЕС и в PIC\S ведется активное обсуждение проекта обновления Приложения 1 к правилам GMP PIC\S, который был опубликован 20 декабря 2017 года для общественного обсуждения [3].

Изменения в Приложении 1 GMP PIC\S направлены на детализацию актуальных положений, устранение двусмысленностей и введение новых требований. Также, они станут поводом для пересмотра текущей системы качества на каждом предприятии, занятом в производстве стерильных лекарственных средств. Именно поэтому важно предпринимать превентивные действия по выявлению несоответствий текущих практик и системы организации производства тем требованиям, которые изложены в проекте Приложения 1.

Экспериментальная часть

Целью данной работы является анализ конкретного фармацевтического предприятия на соответствие требованиям проекта Приложения 1 GMP PIC\S и выработка практических рекомендаций по устранению несоответствий.

На основе проекта Приложения 1 GMP PIC\S и актуальной версии Приложения 1 GMP России был разработан чек-лист, позволяющий оценить соответствие предприятия актуальным и новым требованиям. На основании полученных данных разрабатывались рекомендации по снижению риска и устранению несоответствий. Алгоритм представлен на схеме (рис.1).

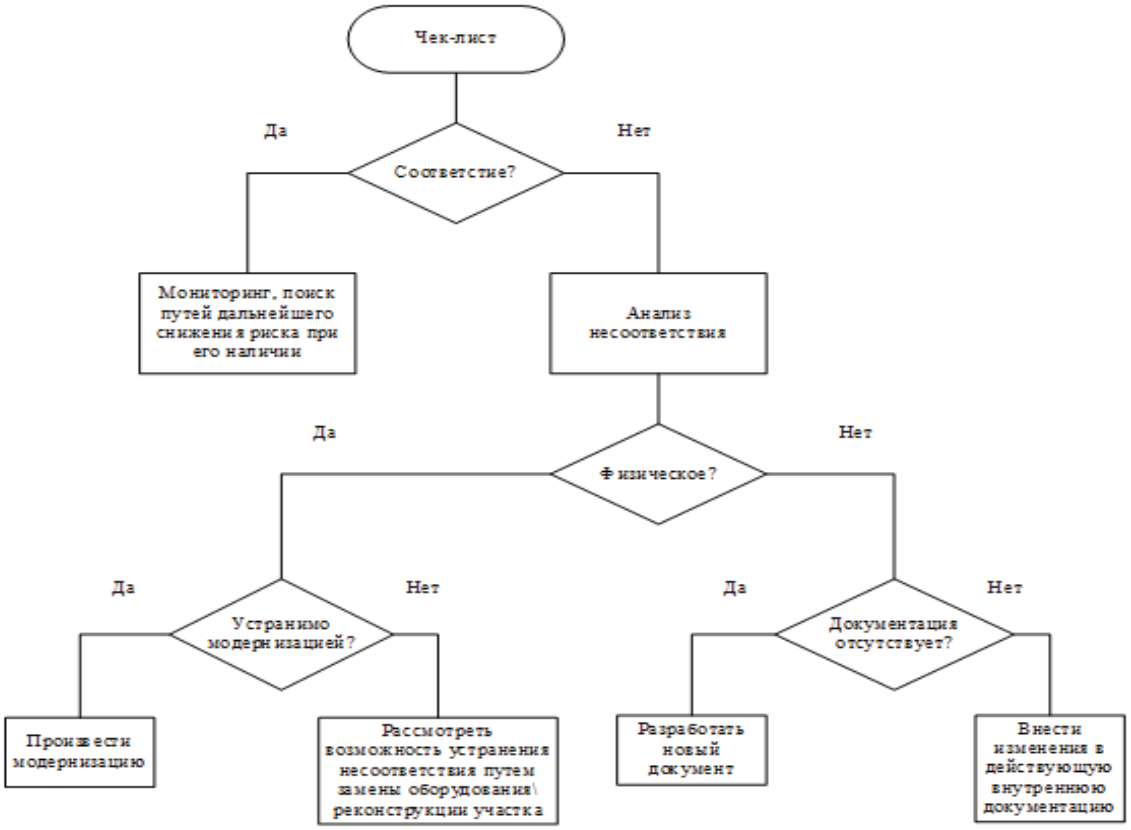


Рис. **1**. Алгоритм работы с чек-листом

В качестве конкретного примера, далее рассматривается фрагмент чек-листа и заключения, сделанные на основе его анализа. В столбце «Соответствие» знаком «+» отмечается исполнение требования проекта Приложения 1 GMP PIC\S, несоответствие обозначается знаком «-»:

Таблица 1

Фрагмент чек-листа по пунктам 5.9-5.10

Пункт	Приказ №916 Минпромторга РФ	Проект Приложения 1 GMP PIC\S	Оцениваемое положение	Соответствие
5.10 (59)	Обе двери воздушного шлюза не могут быть открыты одновременно. Для предотвращения одновременного открывания более одной двери должна работать блокировочная система или система визуального и (или) звукового предупреждения	«…for airlocks leading to grade A and B an interlocking system should usually be used…»	Установлена блокировка второй двери воздушного шлюза, при открытии первой двери (требование для A и B)	-
		«…for airlocks leading to grade C and D at least a visual and/or audible warning system should be operated.»	Установлена сигнализация (аудио/визуальная) при открытии одной двери воздушного шлюза (для C и D)	-
		«Where required to maintain zone segregation, a time delay between the closing and opening of interlocked doors should be established.»	Установлена временная задержка в открытии второй двери, после закрытия первой для обеспечения эффективного разделения зон	-

Пункты 5.9-5.10 проекта Приложения 1 GMP PIC\S и пункты 58 и 59 актуальной версии Приложения 1 Правил надлежащей производственной практики РФ соответственно содержат информацию касательно проектирования и эксплуатации воздушных шлюзов. Сравнение пункта 5.10 приведенное в таблице 1, показывает, что актуальная версия Приложения 1 Правил надлежащей производственной

практики РФ содержит меньше требований чем в проекте Приложения 1 GMP PIC\S. Так, впервые прописывается разработка перечня предметов, допускаемых к трансферу в зоны А и В, как часть квалификации чистого помещения, дается указание к обеспечению более эффективной сегрегации зон, путем установления временной задержки между закрытием одной двери шлюза и возможностью открытия другой. Кроме того, некоторые положения изменились в формулировке: если в пункте 58 актуального Приложения 1 РФ говорится о том, что «В некоторых случаях…целесообразно иметь» отдельные шлюзы для входа и выхода, то в проекте Приложения 1 GMP PIC\S указано «в основном желательно». Таким образом, требование становится строже, и отсутствие раздельных шлюзов для входа и выхода на предприятии должно быть обосновано с точки зрения анализа рисков.

При аудите действующего производства было выявлено соответствие лишь трем базовым требованиям в отношении дизайна и эксплуатации шлюзов. Характер обнаруженных несоответствий определяет пути их устранения:

1) Разработка и актуализация стандартных процедур предприятия

В протокол квалификации чистых помещений и зон класса В и А соответственно должен быть включен перечень материалов и оборудования, которые систематически должны быть транспортированы через материальные шлюзы и передаточные окна. Все объекты, включенные в перечень должны участвовать в самой квалификации непосредственно.

2) Модернизация. Несмотря на то, что на предприятии применяется система перепадов давления типа «каскад», отсутствие какой-либо блокировки или сигнализации является критическим несоответствием. Однако, это несоответствие относительно просто устраняется путем установки системы блокировки и/или сигнализации в шлюзе и внесением изменений во внутреннюю документацию предприятия.

Отдельно стоит отметить необходимость на основе анализа рисков определить процедуру перемещения материалов из помещения класса К в помещение класса С.

Выводы

Был разработан алгоритм проведения аудита производства, разработан чек-лист оценки производства на соответствие новым требованиям Приложения 1 GMP PIC\S. Выявленные несоответствия были проанализированы с точки зрения критичности для производственного процесса, оценена трудоемкость устранения несоответствий и разработаны решения по их устранению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 N 916 (ред. от 18.12.2015) «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики"

2. News // Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme [Электронный ресурс] – Режим доступа https://www.picscheme.org/en/news?itemid=43 (дата обращения: 25.01.2019).

3. Revision of Annex 1 «Manufacture of Sterile Medicinal Products» published for Comments // ECA Academy [Электронный ресурс] – https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/revision-of-annex-1-manufacture-of-sterile-medicinal-products-published-for-comments (дата обращения: 25.01.2019).

4. New Draft Annex 1 – PIC/S and EU finally arrives // PharmOut [Электронный ресурс] – https://www.pharmout.net/new-annex-1-eu-pic-s (дата обращения: 15.01.2019).

SUMMARY

COMPLIANCE ANALYSIS OF FUNCTIONING MANUFACTURING SITE TO GMP PIC\S ANNEX 1 PROJECT REQUIRIMENTS

Kodash A.A.. 4th year student;
Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University
197022, Saint-Petersburg, 14 Professora Popova st., Russian Federation

This article compares the requirements of the current version of Annex 1 to the Rules for the organization of production and quality control of medicines and the draft Annex 1 of GMP EU and GMP PIC\S to the organization

of production of sterile medicines. A specific manufacturing is analyzed for compliance with new requirements and practical recommendations are developed to eliminate incompliance.

***Key words**: Annex 1, sterile medicines, PIC/S, risk, inspection.*

REFERENCES

1. Order of Minpromtorg № 916 of 14.06.2013 (with update of 18.12.2015) «On approval of Rules for organization of production and quality control of medicinal products"

2. News // Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme [Electronic resource] – Access mode https://www.picscheme.org/en/news?itemid=43 (25.01.2019).

3. Revision of Annex 1 «Manufacture of Sterile Medicinal Products» published for Comments // ECA Academy [Electronic resource] – Access mode https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/revision-of-annex-1-manufacture-of-sterile-medicinal-products-published-for-comments (25.01.2019).

4. New Draft Annex 1 – PIC/S and EU finally arrives // PharmOut [Electronic resource] – Access mode https://www.pharmout.net/new-annex-1-eu-pic-s (15.01.2019).

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА SeDeM ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ СОСТАВА ТВЕРДЫХ ДОЗИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ В ВИДЕ ТАБЛЕТОК

Коцур Ю.М., аспирант 1 года обучения

Руководитель: **Флисюк Е.В.,** докт. фарм. наук, проф.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтическийуниверситет,

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

***E-mail*:** uliya.kocur@spcpu.ru

В статье рассмотрены принципы применения метода SeDeM (Sediment Delivery Model) для оптимизации составов таблеток и обоснования выбора вспомогательных веществ с точки зрения их пригодности для прямого прессования. Описаны основные физико-химические и технологические свойства порошкообразных материалов и способ их интерпретации в системе SeDeM.

***Ключевые слова:** прямое прессование, порошкообразные материалы, метод SeDeM, индекс Карра, насыпная плотность, прессуемость, внутренняя пористость, гигроскопичность, сыпучесть.*

В настоящее время существует три основных метода в технологии получения таблеток: прямое прессование, влажное гранулирование и сухое гранулирование.

Метод прямого прессования является наиболее широко используемым в технологии получения таблеток, так как обладает рядом преимуществ по сравнению с другими методами. Основными достоинствами метода являются его экономичность, эргономичность, простота аппаратурного оформления, а также отсутствие дополнительных воздействий на активный фармацевтический ингредиент (АФИ), таких как избыточное давление, высокие температуры, влага и введение органических смачивающих агентов.

Несмотря на преимущества данный метод также обладает рядом недостатков: неоднородность дозирования при малом количестве АФИ, возможность расслоения таблеточной массы. Кроме того, для возможности применения метода, АФИ должен обладать удовлетворительными технологическими характеристиками: хорошей прессуемостью, сыпучестью не менее 5 г/с, изодиаметрической формой кристаллов, насыпной плотностью не менее 0,3 г/мл. Подобными свойствами обладает малое количество порошкообразных АФИ, однако введение специальных вспомогательных веществ (ВВ) позволяет решить эту проблему [1].

Полезным способом определения пригодности АФИ и ВВ для прямого прессования является метод диаграмм SeDeM (Sediment Delivery Model). Данный метод применяется в предварительных исследованиях таблеток и дает возможность определить те физико-химические и технологические свойства порошкообразного материала, которые нуждаются в корректировке для осуществления прямого прессования.

Метод SeDeM заключается в экспериментальном изучении физико-химических и технологических характеристик порошкообразного материала, расчете необходимых математических индексов и построении круговой диаграммы на основании расчетов [2, 3].

Для получения полной информации о способности материала к прямому прессованию необходимо изучить такие параметры как: насыпная плотность без уплотнения, насыпная плотность с уплотнением, внутренняя пористость, индекс Карра, прессуемость, число Хауснера, угол естественного откоса, сыпучесть, потеря в массе при высушивании, гигроскопичность, размер частиц, гомогенность. Полученные значения параметров соотносятся с радиусом, откладываемым на диаграмме, по формулам, представленным в таблице 1 [2].

Таблица 1

Параметры порошкообразного материала и перевод значения параметра в радиус

Параметр	Предельное значение (v)	Радиус (r)	Перевод значения v в радиус r
Насыпная плотность	0-1	0-10	10v
Насыпная плотность после уплотнения	0-1	0-10	10v
Внутренняя пористость	0-1.2	0-10	10v/1.2
Индекс Карра	0-50	0-10	v/5
Коэффициент прессуемости	0-200	0-10	v/20
Число Хауснера	3-1	0-10	(30-10v)/2
Угол естественного откоса	50-0	0-10	10-(v/5)
Сыпучесть	20-0	0-10	10-(v/2)
Потеря в массе при высушивании	10-0	0-10	10-v
Гигроскопичность	20-0	0-10	10-(v/2)
Частицы размером менее 50 мкм	50-0	0-10	10-(v/5)
Гомогенность	(0-2) x10^{-2}	0-10	500v

Далее на основании полученных данных необходимо произвести расчет математических индексов, которые определяют способность вещества к прямому прессованию [2]:

1) Параметрический индекс. Определяет долю параметров, с радиусом равным или более пяти единиц, т.е. соответствующих необходимым значениям для прямого прессования. Расчет индекса производится по формуле (1):

$$IP = \frac{nP \geq 5}{nPt}, \quad (1)$$

где $nP \geq 5$ – количество параметров с радиусом более или равным пяти,
nPt – общее количество изученных параметров.

2) Параметрический индекс профиля. Определяет средний радиус всех параметров. Расчет производится по формуле (2):

$$IPP = \frac{\sum r}{nPt}, \quad (2)$$

где $\sum r$ – сумма радиусов всех изученных параметров.
Допустимое предельное значения индекса: $IPP \geq 5$.

3) Индекс хорошего прессования. Расчет индекса производится по формуле (3):

$$GCI = IPP \cdot f, \quad (3)$$

где f – индекс относительности, равный отношению площади, построенной на диаграмме, к общей площади круга.

После проведения расчетов необходимо отложить радиусы изученных параметров на круговой диаграмме SeDeM, где минимальный радиус параметра равен нулю, максимальный – десяти (рис. 1.). Площадь полученной круговой диаграммы показывает возможность применения материала для метода прямого прессования [1].

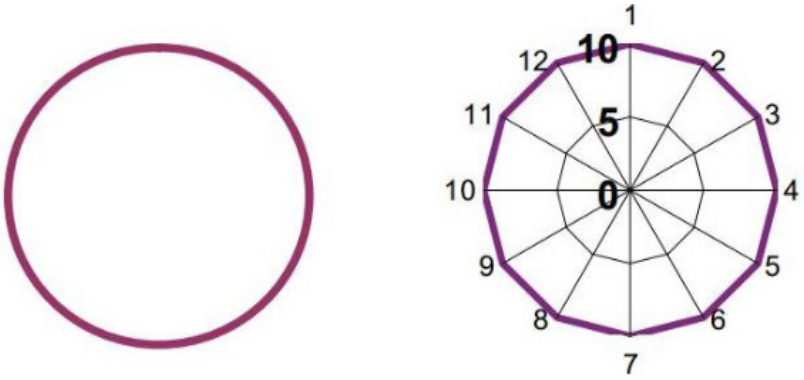


Рис. 1. Принцип построения круговой диаграммы SeDeM

Выводы

Изучение и интерпретация физико-химических и технологических свойств в системе SeDeM позволяет определить пригодность порошкообразного материала для прямого прессования. Помимо прочего, данная система облегчает обоснование выбора ВВ, способных нивелировать неудовлетворительные физико-химические и технологические свойства АФИ в технологии изготовления таблеток методом прямого прессования.

В статье рассмотрены основные физико-химические и технологические свойства порошкообразных материалов, влияющие на пригодность материалов для прямого прессования, принципы интерпретации результатов изучения свойств и построения круговых диаграмм по методу SeDeM.

ЛИТЕРАТУРА

1. Михеева, А.С. Разработка состава и технологии таблеток каметана с модифицированным высвобождением: автореф. дис. канд. фарм. наук: 14.04.01. М.: Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова; 2017: 25 стр.

2. Joper, M [et al.]. SeDeM Diagram: a new expert system for the formulation of drugs in solid form. Expert Systems for Human, Materials and Automation. 2011; 1: P. 18-34.

3. Aguilar Díaz J.E [et al.]. Contribution to development of ODT using an innovator tool: SeDeM-ODT. Proceedings of X Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Industrialy Galénica.2011; 2: P.123-131.

SUMMARY

APPLICATION OF THE SeDeM METHOD TO OPTIMIZATION OF THE FORMULATIONS OF SOLID DOSAFE FORMS IN TABLETS

Kotsur Y.M., 1th year graduate student
Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

In paper the principles of the application of the SeDeM method to the formulations of solid dosage forms and to the grounding of choice excipients are observed from the point of view their suitability for direct compression. The main technological and physicochemical properties of the powdered substances and its interpretation in the SeDeM system are descripted.

Key words: *direct compression, powdered substances, SeDeM method, Carr Index, bulk density, compressibility, inter-particle porosity, hygroscopicity, flowability.*

REFERENCES

1. Mikheeva A.S. Development of the formulation and technology of the tablets of the cametan with modified release: syn. of the diss. of PhD. M.: Scientific Research Institute n.a. V.V. Zackusov; 2017: 25 стр. (in Russian).
2. Joper, M [et al.]. SeDeM Diagram: a new expert system for the formulation of drugs in solid form. Expert Systems for Human, Materials and Automation. 2011; 1: P. 18-34.
3. Aguilar Díaz J.E [et al.]. Contribution to development of ODT using an innovator tool: SeDeM-ODT. Proceedings of X Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Industrialy Galénica.2011; 2: P.123-131.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ ФЛАВОНОИДОВ ИЗ ДУШИЦЫ ОБЫКНОВЕННОЙ ТРАВЫ (ORIGANUM VULGARIS) МЕТОДОМ ВИХРЕВОЙ ЭКСТРАКЦИИ

Кузнецов А.Г., студ. 3 курс
Руководитель: **Басевич А.В.,** доцент каф., канд. фарм. наук
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

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

В этом исследовании был изучен метод вихревой экстракии для экстрагирования флавоноида лютеолина. Также, этот метод был сравнен с методом ультразвуковой экстракции.

***Ключевые слова*:** *Душица обыкновенная, вихревая экстракция, флавоноиды, лютеолин.*

Лютеолин (3′, 4′,5,7-тетрагидроксифлавон) – является одним из наиболее распространённых флавоноидов, находящихся в растениях, использующихся в традиционной медицине или в пищи. Он обладает противовоспалительной и антиоксидантной активностью [2], понижает уровень глюкозы в крови [3]. Также имеются данные, что лютеолин имеет нейропротекторные свойства [4], оказывает сенсибилизирующее влияние на TRAIL-индуцированный апоптоз раковых клеток в культивируемых *in vitro* раковых клеток [5]. Также стоит заметить, что лютеолин является низкотоксичным соединением. В траве Душицы содержатся следующие флавоноиды: кварцетин, апегенин и лютеолин. На лютеолин приходится большая доля от всех фланоноидов.

Экспериментальная часть

Объектом исследования служит трава Душицы обыкновенной, собранная в Великоустюжском районе, Вологодской области. Ранее был изучен качественный и количественный состав сырья, было установлено, что трава Душицы обыкновенной удовлетворяет требованиям Государственная фармакопея РФ XIV изд. Результаты были опубликованы [6].

Для количественного определения выхода суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин в извлечение использовали метод дифференциальной УФМ [6]. В качестве экстрагента использовали 60% спирт этиловый. Определяли рациональные параметры экстрагирования травы душицы методом ультразвуковой экстракции УЗЭ [6] и методом вихревой экстракции.

Вихревую экстракцию проводили следующим образом: Помещали 5.00 г сырья и заливали 75 мл и 100 мл экстрагентом, сырье набухало в течение 2 мин, а затем проводили вихревую экстракцию при количестве оборотов мешалки 1500об/мин. Динамика выхода действующих веществ от времени экстрагирования представлена на рисунке 1.

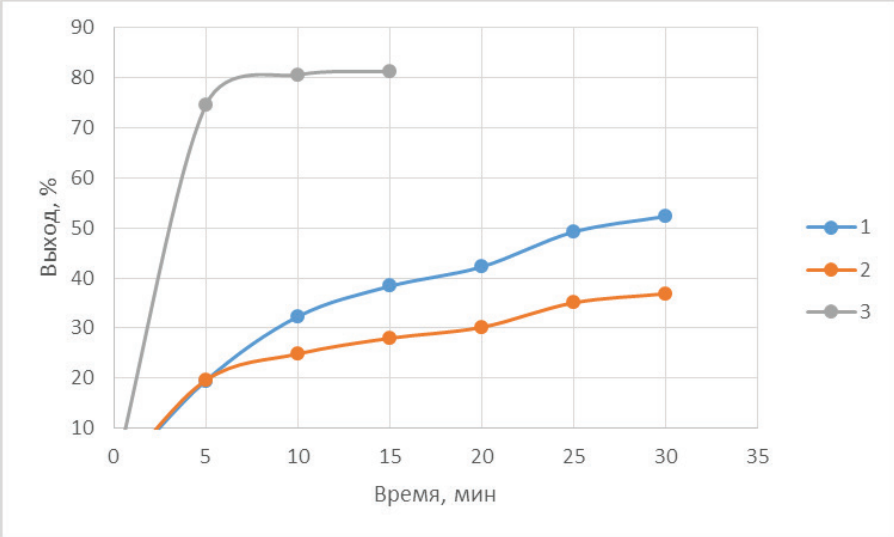


Рис. 1. Динамика вихревой и ультразвуковой экстракции.
На графике познана зависимость выхода от времени. 1 – вихревая экстракция, гидромодуль 1:20.
2 – вихревая экстракция, гидромодуль 1:15. 3 – ультразвуковая экстракция

На рисунке 1 видно, что при вихревой экстракции наибольший выход достигается при использовании гидромодуля 1:20. Это связано с тем, что при таком виде экстракции коэффициент набухаемости возрастает, из-за веществ клетки, которые поглощают влагу, следовательно, при гидромодулях 1:15 и ниже выход уменьшается. Гидромодуль 1:25 не рассматривали так, как использование такого гидромодуля нам кажется не рациональным по технологическим соображениям.

Вывод

В ходе изучения вихревой экстракции было установлено, что максимальный выход флавоноидов в пересчете на лютеолин при вихревой экстракции достигается при гидромодуле равным 1:20. Показано, что извлечение флавоноидов из сырья методом ультразвуковой экстракции проходит более полно, чем методом вихревой экстракции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яковлев, Г, П, Лекарственное сырьё животного и растительного происхождения Фармакогнозия: Учебное пособие. – Спб.: СпецЛит, 2006. – 845 с.

2. Miguel López-Lázaro. Distribution and Biological Activities of the Flavonoid Luteolin // Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 2009; 9: 31-59.

3. Sezik, E.; Aslan, M.; Yesilada, E.; Ito, S. Hypoglycaemic activity of Gentiana olivieri and isolation of the active constituent through bioassay-directed fractionation techniques. Life Sci., 2005; 76: 1223-38.

4. Seyed Fazel Nabavi, Nady Braidy, Olga Gortzi, Eduardo Sobarzo-Sanchez, Maria Daglia ,Krystyna Skalicka-Wozniak, Seyed Mohammad Nabavi ,Luteolin as an anti-inflammatory and neuroprotective agent: a brief review // Brain Research Bulletin. 2015: 8890.

5. Jiaqi Yan, Qiong Wang, Xuelian Zheng, Hong Sun, Yuqiong Zhou, Daoxia Li, Yong Lin, Xia Wang Luteolin enhances TNF-related apoptosis-inducing ligand's anticancer activity in a lung cancer xenograft mouse model // Biochemical and Biophysical Research Communications, 2012; №417: 842-846.

6. Кузнецов А.Г., Басевич А.В. Экстрагирование душицы обыкновенной методом ультразвуковой экстракции// IV Гаммермановские чтения: сборник научных трудов 30–31 января 2019 г. /2. – Москва: РУСАЙНС, 2018. – С. 180-183.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY FOR THE EXTRACTION OF FLAVONOIDS FROM ORIGANUM VULGARIS USING THE VORTEX EXTRACTION METHOD

Kuznezov A.G., 3rd year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

In this article, the method of vortex extraction for extraction of flavonoid luteolin was researched. Also, this method was compared with ultrasonic extraction.

Key worlds: *Origanum vulgaris, vortex extraction, flavonoids, luteolin.*

REFERENCES

1. Yakovlev,G, P,Medicinal raw materials of animal and vegetable origin. Pharmacognosy: study guide. – Spb.: СпецЛит, 2006. – 845 с.

2. Miguel López-Lázaro. Distribution and Biological Activities of the Flavonoid Luteolin // Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 2009; 9: 31-59

3. Sezik, E.; Aslan, M.; Yesilada, E.; Ito, S. Hypoglycaemic activity of Gentiana olivieri and isolation of the active constituent through bioassay-directed fractionation techniques. Life Sci., 2005; 76: 1223-1238.

4. Seyed Fazel Nabavi, Nady Braidy, Olga Gortzi, Eduardo Sobarzo-Sanchez, Maria Daglia, Krystyna Skalicka-Wozniak, Seyed Mohammad Nabavi ,Luteolin as an anti-inflammatory and neuroprotective agent: a brief review // Brain Research Bulletin, 2015; 8890.

5. Jiaqi Yan, Qiong Wang, Xuelian Zheng, Hong Sun, Yuqiong Zhou, Daoxia Li, Yong Lin, Xia Wang Luteolin enhances TNF-related apoptosis-inducing ligand's anticancer activity in a lung cancer xenograft mouse model // Biochemical and Biophysical Research Communications. 2012, 417: 842-846.

6. Kuznezov A. G, Basevich A.V. Extraction of Origanum vulgaris by using ultrasonic method// IV Gammerman readings: a collection of scientific articles 30-31 January/ 2 – Moscow: RUSSAINS. 2018: 180-183.

ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ И ОПТИМИЗАЦИИ ПСЕВДООЖИЖЕННОГО СЛОЯ. МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ПСЕВДООЖИЖЕНИЯ

Кузнецов А.Г., студ. 3 курса, Касымов И.Д., студ. 3 курса
Руководитель: **Рубцова Л.Н.,** кандидат фарм. наук,
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

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

В данной статье мы рассмотрели возможности современных программ моделирования псевдоожиженного слоя на примере программы Barracuda Virtual Reactor® компании CPFD.

Ключевые слова: *псевдожиженый слой, моделирование, Barracuda Virtual Reactor®.*

Псевдоожижение – это процесс, который помогает перевести сыпучие вещества из твердого статического состояния в псевдоожиженное, которое само по себе очень напоминает жидкую массу. В основе псевдоожижения лежит противодействие сил: аэродинамического лобового сопротивления и гравитационных сил или аэродинамического лобового сопротивления и центробежных сил. Аппарат, предназначенный для создания псевдоожиженного слоя, называют коротко ПОС. ПОС представляет из себя полую трубу, снизу которой через газораспределительную решётку подаётся газ или капельная жидкость, что позволяет создать состояние псевдоожижения.

ПОСы нашли широкое применение в фармацевтической и химико-фармацевтической промышленности. Их используют в качестве химических реакторов, для нанесения покрытий на таблетки и гранулы, для гранулирования, сушки и смешения сыпучих веществ.

Любой технологический процесс с использованием псевдоожижения содержит в себе большое количество переменных факторов, влияющих на качество готового продукта или полупродукта. Такими факторами могут быть температура, геометрическая форма газораспределительной решетки, параметры подаваемого газа и т.д. Для полной детальной оптимизации процесса необходимы эксперименты с каждым из этих параметров. Само по себе использование аппаратов ПОС сложно и энергозатратно, это является ключевым их недостатком, поэтому проведение многочисленных экспериментов зачастую является неосуществимой или невыгодной задачей.

Решить эти проблемы при оптимизации процессов можно используя компьютерное моделирование. Проведение экспериментов в специализированных программных средах существенно экономит материальные, временные и энергоресурсы при проектировании, исследовании или оптимизации какого-либо процесса. Также моделирование помогает визуализировать производство.

Главными проблемами моделирования являются требуемая большая вычислительная мощность, которая нужна для создания определённых моделей, и точность моделирования, то есть соответствие смоделированных и реальных (экспериментальных) результатов процессов, проведенных при одинаковых изменяемых параметрах.

В настоящее время рынок программ для моделирования технологических процессов увеличивается, что связано с растущей востребованностью продукта и с появлением и стремительным развитием мощной, компактной и сравнительно недорогой по меркам промышленного производства вычислительной техники.

Для описания конкретных возможностей современных программных комплексов моделирования нами была выбрана следующая программа: *Barracuda Virtual Reactor*® (BVR) компании CPFD. Это физико-инженерный пакет программного обеспечения, способный предсказать (смоделировать) поведение жидкости, твердых частиц, температурные и химические изменения внутри ПОСа. Программа разработана специально для проектирования, решения проблем и оптимизации промышленных реакторов с псевдоожиженным слоем.

BVR (или виртуальный реактор) использует подход Эйлера-Лагранжа для моделирования динамики частиц и жидкостей, в котором фаза твердых частиц моделируется как дискретные точки Лагранжа, а флюидная фаза моделируется на эйлеровой сетке клеток. Настройка сетки часто является первой задачей в создании модели виртуального реактора, потому что сетка имеет несколько ролей, которые делают ее основой любого моделирования: она не только определяет пространственное разрешение, с которым виртуальный реактор вычислит все параметры жидкости, такие как давление, скорость, состав и температура, но сетка также устанавливает расположение и экстенты внешних стенок, внутренних твердых элементов и отверстий (входов и выходов) в геометрии. BVR не имеет инструментов для создания сетки, только для редактирования уже готовой, поэтому сетка должна быть создана за пределами виртуального реактора с помощью подходящей программы САПР и экспортирована в BVR для дальнейшей настройки.

После того, как сетка настроена, задаются параметры, которые применяются ко всей модели, такие как вектор тяжести, глобальные тепловые настройки и наличие химических реакций

• Компоненты вектора гравитации должны быть введены для каждой модели, поскольку эти значения определяют величину силы гравитации в модели и геометрическую ориентацию

• Моделирование температуры. Модель может быть настроена как изотермическая, в которой температура считается постоянной на всем протяжении, либо как термальная, в которой уравнения теплопередачи и энергетического баланса вычисляются в дополнение к динамике частиц и жидкостей.

• Химические реакции в модели в зависимости от необходимости могут быть включены и настроены, либо отключены.

Далее необходимо определить все материалы (газовые, жидкие или твердые), используемые в любой части модели, а также их тепловые и физические свойства. BVR имеет библиотеку свойств многих часто используемых материалов с возможностью их редактирования.

Следующий шаг – указание всей информации о моделируемых частицах. Эта информация включает в себя размер частиц, сыпучесть, модели для сопротивления, столкновений и взаимодействий частиц.

Также необходимо задать начальные и граничные условия моделирования. Начальные условия: для жидкости должны быть указаны начальное давление, температура, состав, для частиц – объем фракции, температура и вид частиц. Граничные условия определяют способ обработки внешних ребер геометрии модели, например, описывают приток и отток материала из области, температуру твердых стенок (обогрев или охлаждение), впрыскивание жидкости через форсунки и т.д.

После выполнения всех перечисленных выше действий можно считать, что типовая модель уже построена и готова к запуску. Однако на данном этапе программа предусматривает более тонкую настройку модели, например, можно задать параметры для турбулентных потоков, вязкости, контактного трения, химических реакций, указать время длительности процесса, а также настроить математические параметры точности модели (максимальное число итераций и максимальное остаточное значение, используемое для различных систем уравнений, решаемых виртуальным реактором).

Анализ результатов модели

Анализ, выполняемый после завершения модели, конечно же зависит от типа модели и причин, по которым модель была настроена и запущена. Однако, наиболее важные результаты, которые возможно получить при моделировании процессов псевдоожижения в BVR, следующие:

• **Влияние изменения условий работы на конечный результат.** В первую очередь моделирование может использоваться для изучения влияния предлагаемых изменений условий работы реактора. После создания модели, идентичной реальной установке, модель снова запускается с предлагаемыми изменениями для изучения влияния этих изменений на эффективность, выходы, энергозатраты и т.д.

• **Характеристики модели псевдоожижения.** Для получения данных о влиянии внутренних структур на схему флюидизации программа использует данные о скорости и потоке массы частиц и жидкости.

• **Увеличение выхода химических реакций.** Моделирование позволяет изучить различные конфигурации геометрии и скорости потока для оптимизации химических реакций.

• **3-D визуализация псевдоожижения.** BVR предоставляет возможность наглядно и довольно точно визуализировать установку, происходящие в ней процессы, обнаружить застойные зоны, увидеть температурные градиенты и градиенты скоростей частиц во всей установке.

• **Эрозия реактора.** Моделирование можно использовать для изучения влияния параметров процесса на эрозию оборудования.

Вывод

В данной статье на примере программы Barracuda Virtual Reactor были изучены возможности современных программных комплексов моделирования процессов с использованием псевдоожиженного слоя. Данные программные комплексы позволяют создавать модели максимально приближенные к реальности. Это несомненно позволяет упростить создание и оптимизацию технологических процессов. Стоит, однако, отметить, что для эффективной работы с подобными программами и извлечения реальной выгоды помимо покупки лицензионного программного обеспечения скорее всего потребуются специализированные сотрудники.

ЛИТЕРАТУРА

1. José Manuel Valverde Millán Fluidization of Fine Powders. springer science and business media; 2013: 134.

2. Kun Hong, Sheng Chen, Wei Wang, Jinghai Li Fine-grid two-fluid modeling of fluidization of Geldart A particles // Powder technology. 2015; №1016: 720 – 725.

3. Van Ommen, J.R., Valverde, J.M., Pfeffer, R.: Fluidization of nanopowders: A review. J.Nanopart. Res. 14, 2012: 737.

4. Quintanilla, M.A.S., Valverde, J.M., Castellanos, A.: Adhesion force between fine particles with controlled surface properties. AIChE J. 52, 2006: 1715–1728.

5. Chen, Y., Yang, J., Dave, R.N., Pfeffer, R.: Granulation of cohesive Geldart group C powders in a mini-glatt fluidized bed by pre-coating with nanoparticles. Powder Technol. 191, 2009: 206–217

SUMMARY

INNOVATIVE APPROACHES TO THE DEVELOPMENT AND OPTIMIZATION OF THE FLUIDIZED BED. MODELING FLUIDIZATION PROCESSES.

Kuznezov A.G., 3rd year student, Kasymov I.D., 3rd year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

In this review, we showed at the capabilities of modern fluidized bed modeling programs using the example of the Barracuda Virtual Reactor® software from CPFD.

Key words: *fluidized bed, modeling, Barracuda Virtual Reactor®.*

REFERENCES

1. José Manuel Valverde Millán Fluidization of Fine Powders. springer science and business media; 2013: 134.
2. Kun Hong, Sheng Chen, Wei Wang, Jinghai Li Fine-grid two-fluid modeling of fluidization of Geldar A particles // Powder technology. 2015; №1016: 720 – 725.
3. Van Ommen, J.R., Valverde, J.M., Pfeffer, R.: Fluidization of nanopowders: A review. J.Nanopart. Res. 14, 2012: 737.
4. Quintanilla, M.A.S., Valverde, J.M., Castellanos, A.: Adhesion force between fine particles with controlled surface properties. AIChE J. 52, 2006: 1715–1728.
5. Chen, Y., Yang, J., Dave, R.N., Pfeffer, R.: Granulation of cohesive Geldart group C powders in a mini-glatt fluidized bed by pre-coating with nanoparticles. Powder Technol. 191, 2009: 206–217.

УПРАВЛЯЕМОЕ ПЕРЕСЫЩЕНИЕ ПРИ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ ИЗОГИДРИЧЕСКОЙ КРИСТАЛЛИЗАЦИИ

Кушнерев Д.И., маг. 1 года обучения
Руководитель: **Маркова А.В.**, канд. техн. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: bau.panda97@gmail.com

Проведен расчет продолжительности охлаждения насыщенного раствора парацетамола в аппарате с рубашкой. В качестве хладоносителей использовались терминол и вода. Установлено, что время охлаждения партии уменьшается с увеличением расхода проточного теплоносителя. Время охлаждения водой значительно меньше, чем терминолом. Полученные данные можно использовать для управления величиной пересыщения при изогидрической кристаллизации.

Ключевые слова: *изогидрическая кристаллизация, управляемый процесс, парацетамол, терминол, вода.*

Процесс перекристаллизации является одним из самых эффективных способов очистки субстанций в производстве лекарственных средств. При этом конечной целью завершающей кристаллизации является не только получение продукта фармакопейной чистоты, но и кристаллов с заданными формой и размерами. Последнее зависит от режимных параметров процесса кристаллизации.

Целью данной работы было проведение теоретических расчетов для сравнения протекания процесса охлаждения партии субстанции в аппарате с рубашкой при использовании двух различных теплоносителей, одним из которых был терминол, а другим – вода.

Алгоритм расчета строился на основе математической модели периодического процесса охлаждения. В основе расчета периодических процессов положим обобщенную математическую модель периодического аппарата идеального смешения. Полагаем мощность перемешивающего устройства и теплопотери незначительными. Тепловой эффект кристаллизации считаем пренебрежимо малым. Теплофизические свойства жидкости в аппарате считаем равными свойствам воды, так как концентрация насыщения пара-

цетамола невелика. С учетом введенных допущений математическая модель процесса охлаждения записывается следующим образом:

$$\frac{dQ}{d\tau} = -Mc_1\frac{dT}{d\tau} = Gc_2(t_к - t_н) = KF\Delta t_{ср},$$

где Q – передаваемая теплота, Дж; τ – время; M – масса жидкости в аппарате; T – температура жидкости в аппарате; G –расход теплоносителя в рубашке; $t_н$, $t_к$ – начальная и конечная температура теплоносителя в рубашке; c_1, c_2 – теплоемкости горячего и холодного теплоносителя; K – коэффициент теплопередачи, F – поверхность теплопередачи; $\Delta t_{ср}$ – средняя разность температур между теплоносителями в момент времени τ.

Начальные условия к уравнениям: $Q|_{\tau=0} = 0$; $T|_{\tau=0} = T_н$.

Проведя преобразования, можно получить выражение для расчета времени охлаждения:

$$\tau = \frac{Mc_1}{Gc_2\left[1-exp\left(-\frac{KF}{Gc_1}\right)\right]} ln\frac{T_н - t_н}{T_к - t_н}. \quad (1)$$

Коэффициент теплоотдачи при перемешивании жидкости мешалкой рассчитывался по известным методикам, коэффициент теплоотдачи в рубашке – по уравнению:

$$Nu = \frac{0{,}03\,Re^{0{,}75}\,Pr}{1+1{,}74\,Re^{-0{,}125}(Pr-1)\left(\frac{\mu}{\mu_{CT}}\right)^{0{,}14}}$$

Расчеты по уравнению (1) проводились с привлечением средств Mathcad путем включения функциональных зависимостей, чтобы приходилось менять лишь исходные значения для терминола и воды без допущения включения ошибок. Также стоит отметить, что расчеты производились не для 1-го значения расхода теплоносителя, а сразу для ряда матричных значений с целью минимизировать количество расчетных операций.

Охлаждение партии 1000 кг проводилось в стандартном эмалированном аппарате, вместимостью 1 м^3. Массовый расход теплоносителей варьировался в пределах от 10 т/час до 500 кг/час с шагом в 500 кг/час. Физические свойства теплоносителей рассчитывались по средним температурам.

На рисунке представлены результаты расчета: время охлаждения в зависимости от расхода воды (кривая 1) и терминола (кривая 2), подаваемых в рубашку аппарата.

Из графиков следует, что для проведения более «быстрой» кристаллизации в качестве теплоносителя рациональнее будет использовать воду, а для более продолжительной – терминол. При увеличении расхода теплоносителя время охлаждения будет значительно уменьшаться.

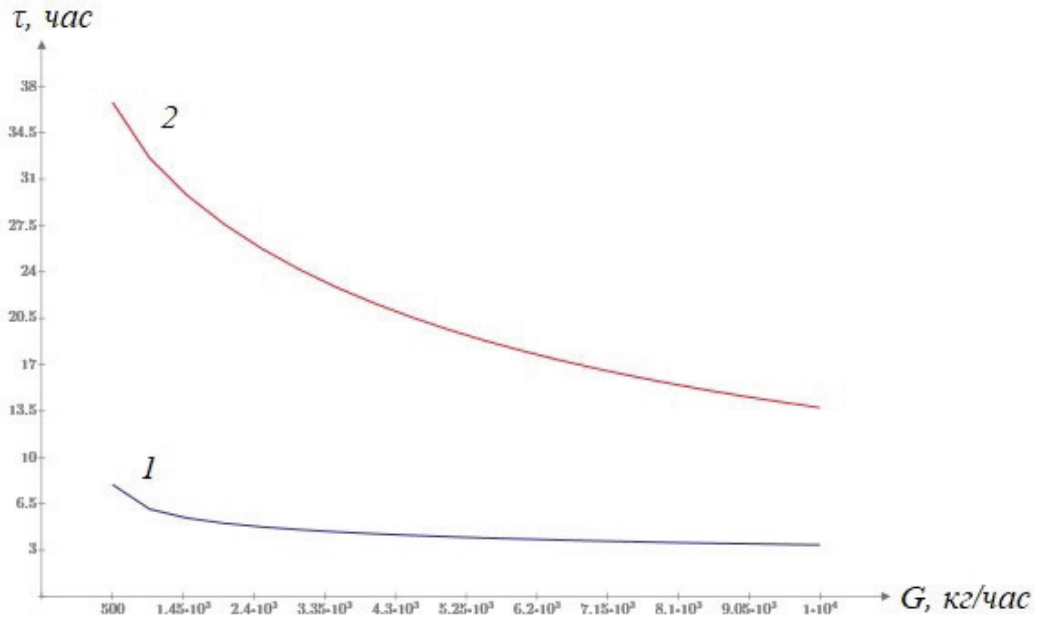


Рис. 1. Зависимость времени охлаждения от объемного расхода теплоносителей: 1 – вода, 2 – терминол

Продолжительность или темп охлаждения определяет характер изменения пересыщения и влияет на размер образующихся кристаллов. Таким образом, вид хладоносителя и его расход являются факторами, влияющими на качество конечного продукта. Полученные данные можно использовать для управления величиной пересыщения при изогидрической кристаллизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bosetti L., Tiefenthaler J. Process Engineering Laboratory II – Crystallization // Zurich. 2018: 403–418.
2. Zoltan K. Nagy, Fujiwara M. Determination of the Kinetic Parameters for the Crystallization of Paracetamol from Water Using Metastable Zone Width Experiments // Ind. Eng. Chem. Res. 2008; 47: 1245–1252.

SUMMARY

CONTROLLED SUPERSATURATION AT PERIODIC ETHERICALLY CRYSTALLIZATION

Kushnerev D. I., 1st year magistr student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University,
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The calculation of the duration of cooling the saturated paracetamol solution in the apparatus with a jacket. The terminal and water were used as coolants. It was found that the cooling time of the batch decreases with increasing flow rate of the coolant. The cooling time by water is much shorter than by the terminal. The obtained data can be used to control the supersaturation value during isohydric crystallization.

Key words: *etherically crystallization, controlled trial of paracetamol, terminal, water.*

REFERENCES

1. Bosetti L., Tiefenthaler J. Process Engineering Laboratory II – Crystallization // Zurich. 2018: 403–418.
2. Zoltan K. Nagy, Fujiwara M. Determination of the Kinetic Parameters for the Crystallization of Paracetamol from Water Using Metastable Zone Width Experiments // Ind. Eng. Chem. Res. 2008; 47: 1245–1252.

ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРЕМНИЕВЫХ НАНОЧАСТИЦ

Лисина С.С., маг. 2 года обучения
Руководитель: **Смехова И.Е.**, докт. фарм. наук, проф. кафедры ТЛФ
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: lisina.sofya@mail.ru

Проведены измерения значений дзета – потенциала кремниевых наночастиц с модификацией поверхности и без при различных значениях pH. Определены значения изоэлектрических точек исследуемых образцов.

Ключевые слова: *кремниевые наночастицы, дзета – потенциал, изоэлектрическая точка.*

В настоящее время для создания инновационных лекарственных препаратов с высокими биофармацевтическими характеристиками эффективности и безопасности применяются нанотехнологии, основанные на разработке наноразмерных систем доставки лекарственных средств (ЛС), в которых наноматериалы служат носителями [1]. Нанофармацевтические препараты – это относительно новый класс «терапевтических наноматериалов», состоящих из частиц размером от 10 до 1000 нм [2].

Использование наноформ ЛС позволяет увеличить его терапевтическую эффективность за счет адресной доставки и обеспечения контролируемого высвобождения, увеличения растворимости и скорости растворения ЛС, улучшения терапевтического индекса и снижения действующих доз ЛС, а также за счет увеличения стабильности, снижения токсичности и иммуногенности ЛС [1]. Кроме того, применение на-

ноформ ЛС улучшает эффективность всасывания и биодоступность плохорастворимых (гидрофобных) субстанций.

В последние десятилетия были разработаны и исследованы различные виды систем доставки ЛС: липосомы, твердые наночастицы, полимерсомы, полимерные частицы, неорганические частицы и другие [1, 2].

Область применения нанофармацевтических препаратов весьма разнообразна и включает в себя лечение опухолевых, глазных, инфекционных заболеваний, а также атеросклероза, диабета, болезни Альцгеймера, артрита и других [1].

Процесс изготовления нанофармацевтических препаратов более сложный по сравнению с традиционными лекарственными формами. Одним из немаловажных аспектов, который следует учитывать, являются физико-химические свойства исходных материалов. Особое внимание уделяется размеру и форме частиц, химическому составу, поверхностному заряду, функциональным группам, химической и коллоидной стабильности [1].

Для характеристики и оценки коллоидной стабильности наночастиц, как правило, используют три показателя: размер частиц, индекс полидисперсности (PdI) и дзета (ζ)-потенциал. ζ-потенциал является индикатором поверхностного заряда частиц и мерой электростатического взаимодействия (отталкивания или притяжения) между частицами, а также одним из главных параметров, влияющих на стабильность дисперсных систем [3]. Для электростатически стабилизированных систем значение ζ-потенциала находится в пределах ± 30 мВ. Величина pH, при котором значение ζ-потенциала равно нулю и коллоидная система наименее стабильна, описывает изоэлектрическая точка (IEP) [3].

Цель данной работы заключалась в измерении значений ζ-потенциала суспензий кремниевых наночастиц с модификацией поверхности и без при различных величинах pH и установлении значений изоэлектрических точек (IEP).

Экспериментальная часть

Объектами исследования служили кремниевые наночастицы без модификации поверхности (тип А) и кремниевые наночастицы с полимерной модификацией поверхности (тип В-1), при которой обеспечивается положительный поверхностный заряд (используется разветвленный полиэтиленимин (ПЭИ), 25 кДа).

На первом этапе для определения ζ-потенциала кремниевых наночастиц, четыре образца (два типа А и два типа В-1) каждый массой по 2 мг, поместили во флаконы объемом 30 мл, и затем добавили по 6 мл буферного раствора Hepes (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота) с концентрацией 25 ммоль / л и pH 7,2. Далее все образцы (в виде суспензий) по отдельности обработали ультразвуком (с частотой 40 кГц) в ультразвуковой ванне в течение 5 мин. После обработки образцы поместили в вихревой смеситель (Вортекс) для перемешивания еще в течение 5 мин. Данную процедуру повторили дважды. Общее время обработки ультразвуком и перемешивания в смесителе составило 20 мин.

Затем две из четырех суспензий наночастиц (одна типа А и одна типа В-1) были использованы для титрования в кислотном диапазоне pH, а две других – для титрования в щелочном диапазоне pH. Кислотно-основное титрование ранее приготовленных суспензий проводили с использованием лабораторного pH-метра (Mettler Toledo, Seven Easy) в два этапа:

1) первые две суспензии (тип А и тип В-1) титровали 0,5 М раствором кислоты хлористоводородной (HCl), постепенно изменяя pH от 6 до 2. При различных значениях pH (6; 5; 4; 3 и 2) отбирали по 0,5 мл оттитрованного раствора и проводили измерение ζ-потенциала для обеих суспензий на приборе Zetasizer Nano-ZS.

2) две другие суспензии (тип А и тип В-1) титровали 0,5 М раствором натрия гидроксида (NaOH), постепенно изменяя pH от 6 до 10 (для суспензии А) и от 6 до 12 (для суспензии В-1). Затем также отбирали по 0,5 мл оттитрованного раствора при разных значениях pH: 6, 7, 8, 9, 10 – для суспензии А и при pH, равном 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 – для суспензии В-1, и определяли значения ζ-потенциала.

По результатам проведенного исследования построили графики зависимости ζ-потенциала от pH для суспензии В-1 (рис. 1) и для суспензии А (рис. 2). На основании полученных графиков были определены значения изоэлектрических точек (IEP): для суспензии В-1 значение составило 9, а для суспензии А – 4,5.

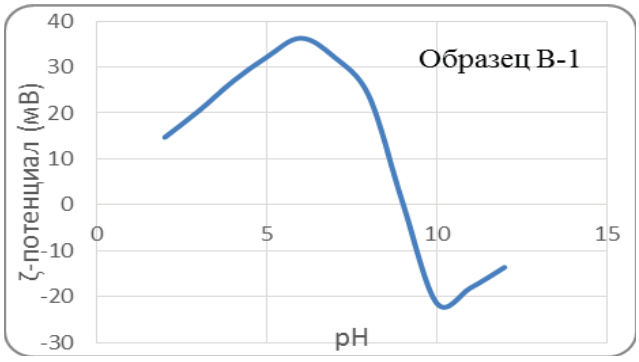


Рис. 1. График зависимости ζ-потенциала от pH для суспензии B-1



Рис. 2. График зависимости ζ-потенциала от pH для суспензии A

Анализ значений ζ-потенциала и изоэлектрических точек (IEP) показал, что кремниевые наночастицы без модификации поверхности (тип A), не обладают коллоидной стабильностью и их чистый поверхностный заряд имеет отрицательное значение. У частиц, в которых для модификации поверхности (тип B-1) используется разветвленный ПЭИ (25 кДа), NH_2 группы модулируют (уменьшают) отрицательный поверхностный заряд, переводя его в положительный дипазон. При этом обеспечивается положительный заряд на поверхности частиц, что, в свою очередь, обуславливает умеренную стабильность суспензии B-1 в диапазоне pH от 4,5 до 7,5.

Выводы

Установлено влияние поверхностной модификации на коллоидную стабильность кремниевых наночастиц. Выполнены измерения значений дзета-потенциала кремниевых наночастиц с модификацией поверхности и без в зависимости от величины pH. Значения изоэлектрических точек для суспензий типа B-1 и типа A составили 9 и 4,5, соответственно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sahlgren C. et al. Tailored Approaches in Drug Development and Diagnostics: From Molecular Design to Biological Model Systems. Adv. Healthcare Mater. 2017; 11–13.

2. Mansour H. Handbook of Clinical Nanomedicine: Book chapter 9. Design and Development of Approved Nanopharmaceutical Products; Eds: R. Bawa, G. Audette, and I. Rubinstein. –Singapore: Pan Stanford Publishing Pte. Ltd., 2016; 233–272.

3. Desai D. (2016) Mesoporous Silica Nanoparticles as Versatile Intracellular Drug Delivery Platform (PhD Thesis), Turku: Åbo Akademi University; 131.

SUMMARY

INVESTIGATION OF PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES OF SILICA NANOPARTICLES

Lisina S.S., 2nd year master's student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Zeta potential values of silica nanoparticles with and without surface modifications have been measured at different pH values. The isoelectric points values of study samples have been determined.

Key words: silica nanoparticles, zeta potential, isoelectric point.

REFERENCES

1. Sahlgren C. et al. Tailored Approaches in Drug Development and Diagnostics: From Molecular Design to Biological Model Systems. Adv. Healthcare Mater. 2017; 11–13.

2. Mansour H. Handbook of Clinical Nanomedicine: Book chapter 9. Design and Development of Approved Nanopharmaceutical Products; Eds: R. Bawa, G. Audette, and I. Rubinstein. – Singapore: Pan Stanford Publishing Pte. Ltd., 2016; 233–272.

3. Desai D. (2016) Mesoporous Silica Nanoparticles as Versatile Intracellular Drug Delivery Platform (PhD Thesis), Turku: Åbo Akademi University; 131.

РАСЧЕТ ЭФФЕКТИВНОСТИ МИКРОКАНАЛЬНОГО ТЕПЛООБМЕННИКА

Максимова Е.А., маг. 1 года обучения
Руководитель: **Маркова А.В.**, канд. техн. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: ekaterina.maksimova666@yandex.ru

Методом математического моделирования проанализировано влияние некоторых параметров на эффективность стационарного противоточного микроканального теплообменника для нагрева жидкости жидкостью. Получены численные значения зависимости эффективности микротеплообменника от скорости горячей жидкости в канале и длины аппарата.

Ключевые слова: *микротеплообменник, микроканальный теплообменник, конвекция, теплопроводность, математическое моделирование.*

Микроканальные теплообменники находят широкое применение в микрореакторной технике [1]. Заданные параметры поступающего в микросмеситель и микрореактор реагента обуславливают жесткие требования к его температуре на выходе из теплообменного аппарата и связаны с требованиями к миниатюризации устройства. Целью настоящей работы является расчет зависимости эффективности стационарного микроканального теплообменника для нагрева жидкости от режимных и конструктивных параметров: скорости горячего теплоносителя и длины аппарата.

Решение этой задачи осуществлялось методом математического моделирования и численного решения модели с помощью программы Comsol Multiphysics 5.3a [2].

Объектом исследования являлся микроканальный теплообменник из нержавеющей стали с радиусом микроканалов 50 мкм. Цилиндрические каналы для горячего и холодного теплоносителя располагались в два ряда и чередовались в шахматном порядке. Для моделирования такой геометрической структуры достаточно рассмотреть только одну ячейку, так как теплообменник симметричен и процесс теплообмена проходит во всех ячейках одинаково.

Общий вид расчетного уравнения:

$$c\rho\left(W_x\frac{d}{dx}t+\left(W_y\frac{d}{dy}t\right)+\left(W_z\frac{d}{dz}t\right)\right)=\lambda\left(\frac{d^2t}{dx^2}+\frac{d^2t}{dy^2}+\frac{d^2t}{dz^2}\right), \quad (1)$$

где t – температура; c – удельная теплоемкость; ρ – плотность; w_x, w_y, w_z – проекции вектора скорости на оси декартовых координат; λ – теплопроводность.

Исследуемая ячейка состояла из трех расчетных областей: для стального корпуса, горячего и холодного теплоносителей в микроканалах.

В стальном корпусе теплообменника теплота передается теплопроводностью, поэтому вектор скорости равен нулю. Краевыми условиями к задаче теплопроводности являлись условия теплоизоляции с окружающей средой внешних границ и симметрия на границе сопряжения с соседними ячейками.

Режим течения жидких теплоносителей в микроканалах ламинарный, поэтому для горячего и холодного теплоносителей устанавливается Пуазейлевский профиль скорости:

$$w=w_{max}\left(1-\left(\frac{r}{R}\right)^2\right), \quad (2)$$

где w_{max} – скорость на оси канала, R – радиус канала.

Краевыми условиями на входе из каналов являлись условия Данквертса, на выходе – равенство нулю теплового потока. Эти специальные условия позволяют повысить точность модели и сократить вычислительные затраты при моделировании. На боковых стенках каналов жидкость находится в идеальном тепловом контакте со стальной матрицей.

Реализация модели осуществлялась на основе шаблона [3]. Для этого конструктивные параметры теплообменника были параметризированы. Дополнительно осуществлена возможность проводить параметрическое исследование влияния скорости горячего теплоносителя. Для вычисления средней скорости на выходе из каналов добавлены соответствующие опции.

Эффективность микроканального теплообменника по нагреваемому теплоносителю рассчитывалась по формуле:

$$E=\frac{t_{2к}-t_{2н}}{t_{1н}-t_{2н}}, \quad (3)$$

где $t_{2к}$ – конечная температура холодного теплоносителя; $t_{2н}$ – начальная температура холодного теплоносителя; $t_{1н}$ – начальная температура горячего теплоносителя.

Результаты расчета представлены на рисунке. В качестве модельных жидкостей использовалась вода.

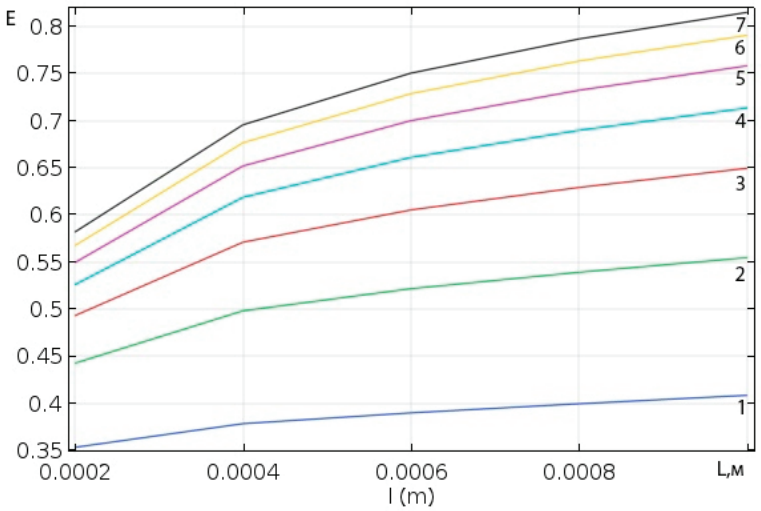


Рис. 1. Зависимость эффективности микротеплообменника в зависимости от длины канала при средней скорости горячего теплоносителя:
1 – 0,015 м/с, 2 – 0,025 м/с, 3 – 0,035 м/с, 4 – 0,045 м/с, 5 – 0,055 м/с, 6 – 0,065 м/с, 7 – 0,075 м/с

Из графиков следует, что с увеличением скорости горячего теплоносителя и длины канала эффективность микротеплообменника монотонно увеличивается.

Требуемое значение эффективности достигается подбором определенной пары значений скорость – длина. При заданной эффективности большая длина канала микротеплообменника соответствует меньшей скорости движения теплоносителя. Заметим, что скорость теплоносителя определяет требования к микронасосу, а длина – компактность микротеплообменника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Солодов А.П. Электронный курс. Режим доступа: http://twt.mpei.ac.ru/solodov/hmt-ebook_2009/HMT_E-Book/E-book/Chapt_25_MicroHeatExchanger.pdf

2. Официальный сайт программы Comsol. Режим доступа: https://www.comsol.ru/products.

3. Created in COMSOL Multiphysics 5.4. Isothermal MEMS Heat Exchanger. Режим доступа: https://www.comsol.ru/models.heat.heat_exchanger_iso.pdf

SUMMARY

CALCULATION OF MICROCHANNEL HEAT EXCHANGER EFFICIENCY

Maksimova E.A., 1st year master student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

By the method of mathematical modeling, the influence of some parameters on the efficiency of a stationary counter-current microchannel heat exchanger for heating a liquid with a liquid is analyzed. The numerical values of the dependence of the microheat exchanger efficiency on the speed of the hot fluid in the channel and the length of the apparatus are obtained.

Key words: *microheat exchanger, microchannel heat exchanger, convection, thermal conductivity, mathematical modeling.*

REFERENCES

1. Solodov A.P. e-course. Access mode: http://twt.mpei.ac.ru/solodov/hmt-ebook_2009/HMT_E-Book/E-book/Chapt_25_MicroHeatExchanger.pdf.(in Russian).

2. The official website of the program Comsol. Access mode: https://www.comsol.ru/products. (in Russian).

3. Created in COMSOL Multiphysics 5.4. Isothermal MEMS Heat Exchanger. Access mode: https://www.comsol.ru/models.heat.heat_exchanger_iso.pdf

ИННОВАЦИИ В ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТРУЗИИ ГОРЯЧЕГО РАСПЛАВА ДЛЯ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Мамаева М.А., студ. 4 курса, Гусев К.А., студ. 1 курса маг., Терентьева О.А., асп. 3 года обучения
Руководитель: **Маймистов Д.Н.**, зав. лаборатории аддитивных технологий
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** mariemamaeva97@gmail.com

Рассмотрены инновационные подходы к применению технологии экструзии горячего расплава в фармацевтическом производстве. Приведен обзор комбинаций данной технологии получения лекарств с другими с целью оптимизации производства.

***Ключевые слова*:** *экструзия горячего расплава, трехмерная печать, системы доставки лекарственных средств.*

Введение

Экструзия горячего расплава (ЭГР) – это стремительно развивающаяся технология в области фармации. Сейчас она активно применяется в обработке пластмасс, металлов, в пищевой промышленности и технике, а в последние десятилетия она также используется и в фармацевтическом секторе. В фармации ЭГР применяется при разработке лекарственных форм (ЛФ), например, с ее помощью возможно получить пленки, пеллеты, гранулы, таблетки с модифицированным высвобождением, вагинальные кольца, импланты и др. ЭГР позволяет эффективно решать проблемы низкой растворимости и как следствие низкой биодоступности малорастворимых активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), маскировки их вкуса и запаха. Растущее число публикаций и выданных патентов в этой области, говорит о заинтересованности исследователей этой темой. Существует ряд лекарственных препаратов (ЛП), полученных методом ЭГР, одобреных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) и выпущеных на рынок, что доказывает возможность успешной коммерциализации технологии.

Применение ЭГР в системах доставки активных фармацевтических ингредиентов различного происхождения

Спектр АФИ, которые можно ввести в матрицы фармацевтических полимеров посредством ЭГР, достаточно широк. Он включает в себя молекулы лекарственных средств (ЛС) органического (итраконазол, 5-фторурацил, рисперидон и др.) и неорганического происхождения, смеси АФИ (напроксен/меглюмин), растительные экстракты и даже биологические молекулы, такие как белки и пептиды (лизоцим, бычий сывороточный альбумин) [1].

Очень малое количество АФИ обладают хорошей биодоступностью и растворимостью в воде, в основном они представляют собой малорастворимые в воде соединения, что ограничивает их применение в медицинской практике, даже если они имеют клинический потенциал для лечения различных заболеваний. Повышение растворимости и биодоступности с помощью ЭГР позволяет использовать такие АФИ в дальнейших испытаниях.

Большое количество ЛП, которые являются либо натуральными экстрактами, либо их аналогами имеют неудовлетворительные органолептические свойства. ЭГР позволяет маскировать неприятный вкус экстрактов, заключая их частицы в липидные или полимерные матрицы [2].

Молекулы биологического происхождения широко применяются в клинической практике, благодаря их свойствам. Однако недостатками таких веществ являются короткий период полувыведения и легкое разрушение под воздействием биологических сред организма. Посредством ЭГР можно инкапсулировать небольшие белки (в том числе ферменты) в матрицу с сохранением их фармакологического действия и уменьшением деградации даже при высокой температуре. Импланты на основе сополимера молочной и гликолевой кислот с внедренным бычьим сывороточным альбумином, создавались с целью создания лекарственных систем с непрерывным высвобождением белка [3]. Сополимер молочной и гликолевой кислот также применяли для лизоцима, при этом сохранялась биологическая активность фермента и повышалась стабильность действующего вещества при измельчении в шаровой мельнице.

Комбинации ЭГР с другими технологиями

В сочетании с рядом других технологий ЭГР можно использовать для оптимизации процессов производства фармацевтических продуктов с различными компонентами. Такими технологиями являются, например, 3D-моделирование, соэкструзия и наноэкструзия.

Трехмерная печать (3D-печать) – это технология для послойного создания 3D-объектов, начиная с цифровых моделей. По сравнению с традиционными методами разработки ЛФ, 3D-печать может обеспечить создание более сложных объектов, персонализированных препаратов и экстемпоральных средств, особенно в области биомедицины [4]. Моделирование методом послойного наплавления (FDM) является широко используемым и легко доступным методом 3D-печати на основе экструзии, который универсален и подходит для изготовления единичных ЛП. При сочетании ЭГР и 3D-печати возможно получить гибридную систему непрерывного производства, что обеспечит рентабельность, увеличение растворимости и биодоступности малорастворимых АФИ и упрощение их последующей обработки. В целом, несмотря на более низкую скорость производства, чем у традиционного прессования, комбинация ЭГР и 3D-печати обеспечивает удобство производства ЛФ с более сложной структурой, функциями, и возможностью персонализации, критичной в клинической практике.

Соэкструзия – метод экструзии, при котором несколько слоев различных составов одновременно выдавливается через одно сопло для получения единого продукта [5]. Идея соэкструзии обладает большим потенциалом для производства различных ЛФ, включая оральные формы, трансдермальные системы и импланты. В настоящее время на рынке представлено несколько фармацевтических продуктов, произведенные по технологии соэкструзии: НоваРинг®, Merck и Импланон®, Organon.

Группа исследователей [6] разработала технологию наноэкструзии (NANEX) в качестве новой платформы для разработки составов и повышения эффективности ЛС. Эта технология, основанная на экструзии, позволяет загружать водный раствор препарата в расплавленный смешивающийся с водой полимер, затем за счет удаления растворителя преобразовывать полученную наносуспензию в твердую структуру, содержащую наночастицы, за один шаг.

Заключение

Очевидно, что за последние десятилетия технологию ЭГР активно развивали и проводили исследования в области фармацевтической технологии. Несмотря на это изыскания в этой сфере все еще актуальны, в первую очередь для совершенствования технологии, поиска новых составов, подходящих для экструзии и фармацевтического применения, а также сочетаний с другими технологиями для оптимизации производственных процессов и получения новых ЛФ и систем доставки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ren Y. et al. Recent Perspectives in Hot Melt Extrusion-Based Polymeric Formulations for Drug Delivery: Applications and Innovations // AAPS PharmSciTech. – 2019. – Т. 20. – №. 3. – С. 92.

2. Pimparade M. B. et al. Development of taste masked caffeine citrate formulations utilizing hot melt extrusion technology and *in vitro*–in vivo evaluations // International journal of pharmaceutics. – 2015. – Т. 487. – №. 1-2. – С. 167-176.

3. Cossé A. et al. Hot melt extrusion for sustained protein release: matrix erosion and *in vitro* release of PLGA-based implants // AAPS PharmSciTech. – 2017. – Т. 18. – №. 1. – С. 15-26.

4. Melocchi A. et al. Hot-melt extruded filaments based on pharmaceutical grade polymers for 3D printing by fused deposition modeling // International journal of pharmaceutics. – 2016. – Т. 509. – №. 1-2. – С. 255-263.

5. Dierickx L. et al. Co-extruded solid solutions as immediate release fixed-dose combinations // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2014. – Т. 88. – №. 2. – С. 502-509.

6. Baumgartner R. et al. NANEX: Process design and optimization // International journal of pharmaceutics. – 2016. – Т. 506. – №. 1-2. – С. 35-45.

SUMMARY

INNOVATIONS IN HOT MELT EXTRUSION TECHNOLOGY FOR DRUG DELIVERY

Mamaeva M. A., **4th year student**, **Gusev K. A.**, **1st year master student,**
Terenteva O.A., 3rd year post-graduate student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Innovations of hot melt extrusion technology for the pharmaceutical application have been considered. The combinations of hot-melt extrusion and other techniques for optimization of technological process were described.

Key words: *hot melt extrusion, three-dimensional printing, drug delivery systems.*

REFERENCES

1. Ren Y. et al. Recent Perspectives in Hot Melt Extrusion-Based Polymeric Formulations for Drug Delivery: Applications and Innovations //AAPS PharmSciTech. – 2019. – Т. 20. – №. 3. – P. 92.

2. Pimparade M. B. et al. Development of taste masked caffeine citrate formulations utilizing hot melt extrusion technology and *in vitro*–in vivo evaluations //International journal of pharmaceutics. – 2015. – Т. 487. – №. 1-2. – P. 167-176.

3. Cossé A. et al. Hot melt extrusion for sustained protein release: matrix erosion and *in vitro* release of PLGA-based implants //AAPS PharmSciTech. – 2017. – Т. 18. – №. 1. – P. 15-26.

4. Melocchi A. et al. Hot-melt extruded filaments based on pharmaceutical grade polymers for 3D printing by fused deposition modeling //International journal of pharmaceutics. – 2016. – Т. 509. – №. 1-2. – P. 255-263.

5. Dierickx L. et al. Co-extruded solid solutions as immediate release fixed-dose combinations //European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2014. – Т. 88. – №. 2. – P. 502-509.

6. Baumgartner R. et al. NANEX: Process design and optimization //International journal of pharmaceutics. – 2016. – Т. 506. – №. 1-2. – P. 35-45.

ВЛИЯНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НОВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА КРОВООСТАНАВЛИВАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

Медушевская А.И., маг. 1 года обучения, Гвоздев С.В., ассистент кафедры
Руководители: **Бузук Г.Н.**, докт. фарм. наук, проф.
Ржеусский С.Э., канд. фарм. наук, доцент
Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет
210009, Витебск, пр-т Фрунзе, д. 27, Республика Беларусь

***E-mail*:** medushevskaya15@gmail.com

Определено влияние различных концентраций поверхностно-активных веществ и использования загустителей на реологические свойства нового лекарственного средства. С увеличением концентрации поверхностно-активных веществ и с добавлением загустителя относительная плотность, объем усадки, скорость стекания пены – уменьшались.

Ключевые слова: *гемостаз, аминокапроновая кислота, фармацевтическая разработка*

Одной из проблем в современной хирургии является остановка кровотечения при ранениях, вызванных травмой или операционным повреждением паренхиматозных органов (печень, селезенка, почка и др.) [1]. Разработка лекарственных средств местного действия для остановки подобных кровотечений являются актуальной проблемой современной фармации.

Экспериментальная часть

В качестве лекарственной формы был выбран пенообразуюший раствор, который наносится на раневую поверхность с помощью пенообразующей насадки, образуя стойкую пену. Данная лекарственная форма имеет значительные преимущества перед растворами: пена удобна в применение, она равномерно распределяется на органах, не растекается, не смывается потоком крови. В процессе разработки пенообразующего раствора осуществлялся подбор поверхностно-активных веществ (ПАВ), загустителей и их концентраций. В качестве действующего вещества выбрана аминокапроновая кислота 5%.

Изучали относительную плотность пены, время осаждения и скорость стекания пены в зависимости от изменения концентраций и соотношения вспомогательных веществ.

Наблюдалась следующая зависимость: с увеличением концентрации твин-20, твин-80 и гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) уменьшалась плотность пены, при этом изменение соотношения никак не влияло на нее (рисунок 1).

Время осаждения пены определяли с использованием мерных цилиндров. Их заполняли исследуемой пеной до отметки и замеряли объем через 5, 10, 15, 30 минут. В зависимости от концентрации вспомогательных веществ объем усадки варьировался: пена содержащая максимальное количество ПАВ и с добавлением загустителя по истечении 30 минут осаживалась незначительно, пена с минимальной концентрацией ПАВ без загустителя по истечении 30 минут осаживалась более чем на 40%, пена с минимальным содержанием ПАВ с добавлением загустителя по истечении 30 минут осаживалась менее чем на 30% (рисунок 2).

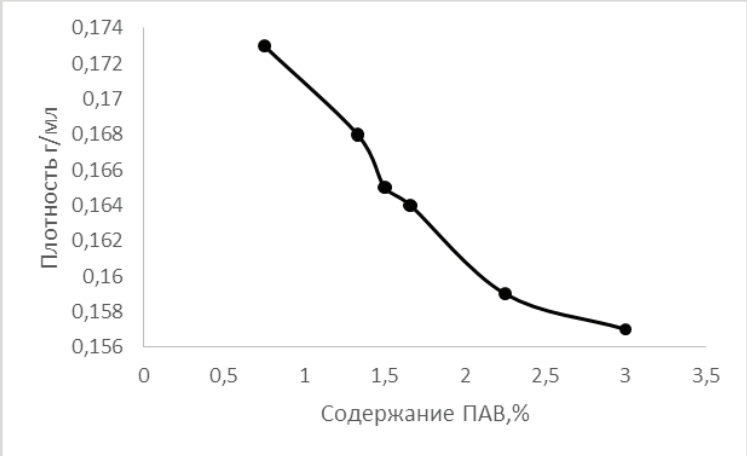


Рис. 1. Зависимость плотности от содержания ПАВ

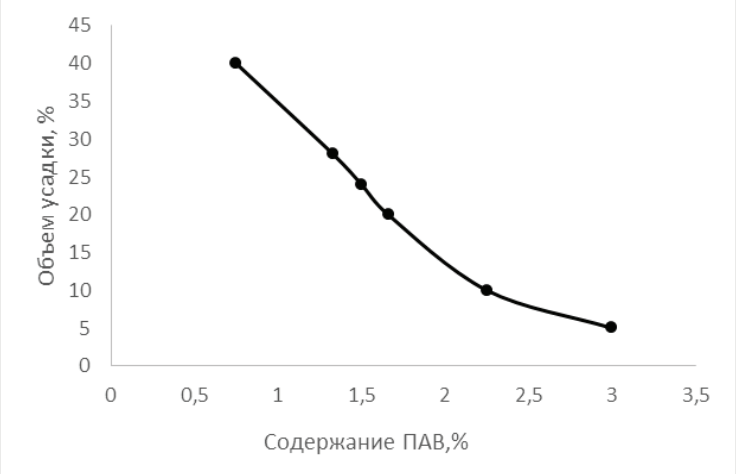


Рис. 2. Зависимость объема усадки от содержания ПАВ

Также оценивали скорость стекания пены с поверхности. Для данного исследования использовали линейку и секундомер. На поверхность линейки наносили пену размером 1см х 1см, приводили линейку в вертикальное положение и засекали время за которое пена проходила расстояние в 10 см. Таким образом оценивалась прогнозируемая стойкость и фиксация пены на раневой поверхности. Прослеживалась следующая зависимость: с увеличением концентрации ПАВ и с добавлением ГПМЦ скорость стекания пены уменьшалась.

Установлено, что концентрация комбинации твин-20 и твин-80 более 5% и 10% соответственно, приводит к закупориванию насадки. Тоже самое наблюдалось при увеличении концентрации ГПМЦ более 0,55%. При подборе загустителя использовали также коллоидный оксид кремния и карбопол, но данные вещества плохо растворялись в воде, что приводило к нарушению функционирования насадки.

Выводы

Определено влияние различных концентраций ПАВ и использования загустителей на реологические свойства нового лекарственного средства.

С увеличением концентрации ПАВ и с добавлением в качестве загустителя ГПМЦ относительная плотность, объем усадки, скорость стекания пены – уменьшались. При использовании в качестве загустителей коллоидный оксид кремния и карбопол нарушалось функционирования насадки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кудло В.В. Способы закрытия раневой поверхности печени после выполнения резекции. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2013; 2: 23-27.

SUMMARY

THE INFLUENCE OF TECHNOLOGICAL FACTORS ON THE RHEOLOGICAL PROPERTIES OF A NEW DRUG HEMOSTATIC ACTION

Medushevskaya A. I., 1st year master student, S. V. Gvozdev, assistant
Vitebsk state medical University
27, Frunze, Vitebsk, 210009, Republic of Belarus

The influence of different concentrations of surface-active agents and the use of thickeners on the rheological properties of the new drug was determined. With the increase in the concentration of surfactants and with the addition of a thickener, the relative density, shrinkage volume, and foam runoff rate decreased.

Key words: *hemostasis, aminocaproic acid, pharmaceutical development.*

REFERENCES

1. Kudlo V. V. Methods of closing the wound surface of the liver after resection. Journal of Grodno state medical University. 2013; 2: 23-27.

РАЗРАБОТКА ДОСЬЕ НА ФИТОСУБСТАНЦИЮ КИПРЕЙ УЗКОЛИСТНЫЙ В ВИДЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА

Мелешенко Е.А., студ. 4 курса
Руководители: [1]**Басевич А.В.,** канд. фарм. наук, доцент;
[2]**Дзюба А.С.**, канд. фарм. наук, руководитель отдела разработки и развития
[1]Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация;
[2]АО «Фармпроект»,
192236, Санкт-Петербург, ул. Софийская, 14, Российская Федерация

E-mail: elena.meleshenko@pharminnotech.com

В данной статье рассмотрены ключевые этапы формирования регистрационного досье на фитосубстанцию сухого экстракта кипрея узколистного.

Ключевые слова: *Активная фармацевтическая субстанция, мастер-файл активной фармацевтической субстанции, регистрация фитосубстанции, регистрационное досье.*

Основой любого лекарственного препарата является его действующее вещество, а именно активная фармацевтическая субстанция.

Целью данной работы является разработка алгоритма формирования регистрационного досье на фитосубстанцию. Для реализации поставленной цели сформированы задачи, основанные на специфике действующего фармацевтического предприятия, с учетом нормативно-правовой базы РФ.

Задачи:

1. Узнать какие подразделения участвуют в формировании досье;
2. Выяснить какие документы входят в регистрационное досье;
3. Определить временные рамки формирования регистрационного досье и процесса регистрации;
4. Идентифицировать основные этапы в формировании регистрационного досье.

Согласно статье 45 Федерального закона 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»: «при производстве лекарственных средств в РФ используются фармацевтические субстанции, включенные в государственный реестр лекарственных средств» [1]. Производителю фармацевтической субстанции для регистрации необходимо составить досье или мастер-файл активной фармацевтической субстанции (далее МФАФС), включающий в себя подробные научные сведения, представленные в формате общего технического документа, который содержит:

1. Подробное описание производственного процесса;

2. Контроль материалов;
3. Контроль качества в процессе производства;
4. Отчет о валидации процесса производства;
5. Спецификацию на субстанцию.

Основная цель МФАФС заключается в защите ценной конфиденциальной интеллектуальной собственности или ноу-хау производителя активной фармацевтической субстанции, позволяя в то же самое время заявителю или держателю регистрационного удостоверения взять полную ответственность за лекарственный препарат, а также качество и контроль качества активной фармацевтической субстанции. Благодаря этой процедуре, уполномоченные органы государств – членов Евразийского экономического союза имеют полный доступ к сведениям, необходимым для экспертизы пригодности активной фармацевтической субстанции к применению в составе лекарственного препарата [4]. Процедура МФАФС используется в отношении следующих активных фармацевтических субстанций, включая лекарственное растительное сырье (растительные фармацевтические субстанции):

• новые активные фармацевтические субстанции;

• известные активные фармацевтические субстанции, не включенные в Фармакопею Союза или фармакопею государства-члена;

фармакопейные активные фармацевтические субстанции, включенные в Фармакопею Союза или фармакопею государства-члена [2].

«Растительная фармацевтическая субстанция» – субстанция, получаемая после обработки растительного сырья с помощью таких методов, как экстракция, дистилляция, отжим, фракционирование, очистка, концентрирование и ферментация. К таким субстанциям относятся мелкоизмельченное или порошкообразное растительное сырье, настойки, экстракты, эфирные масла, отжатые соки и обработанные вытяжки [3].

Экспериментальная часть

В рамках работы был разработан алгоритм формирования регистрационного досье на фитосубстанцию сухого экстракта кипрея узколистного, который представлен на рисунке 1.

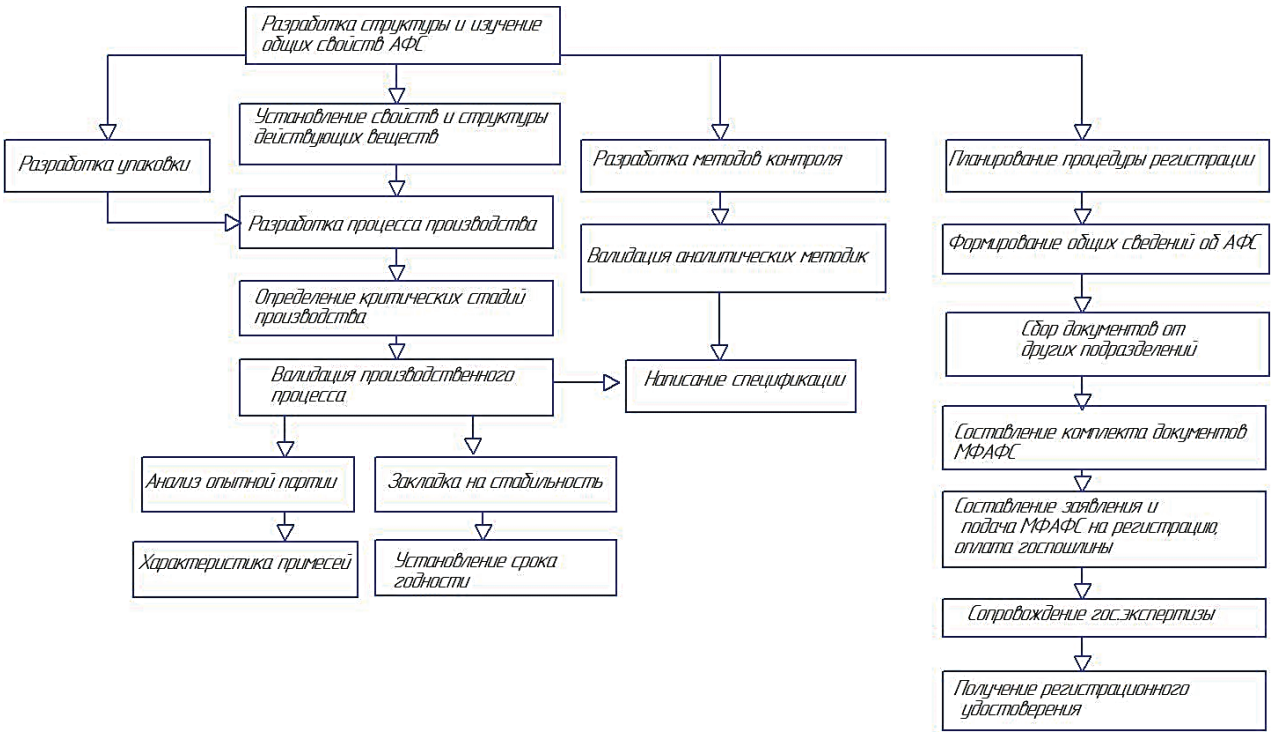


Рис 1. Алгоритм этапов формирования регистрационного досье на фитосубстанцию сухого экстракта кипрея узколистного

Схема, представленная на рисунке 1, визуально отражает участие различных подразделений в формировании досье, поэтому важно грамотно распределить и организовать работу каждого.

Первоначальным этапом в формировании досье является разработка структуры и определение общих свойств и свойств действующего вещества. Данный этап учитывает особенности субстанции и помогает установить необходимые технологические параметры и подобрать оборудование для ведения производственного процесса. Определить технологические параметры ведения производственного процесса и показатели контроля качества полупродуктов, затем проводят валидацию. По завершении каждого этапа формируются отчеты, которые включаются в регистрационное досье. Процесс подготовки и комплектации всех необходимых документов занимает от 6 до 8 месяцев.

Сформированное досье вместе с заявлением и оплаченной госпошлиной отправляют на государственную экспертизу. Результатом проделанной работы является получение регистрационного досье на активную фармацевтическую субстанцию и внесение ее в государственный реестр.

Выводы

Разработан алгоритм формирования регистрационного досье на фитосубстанцию сухого экстракта кипрея узколистного, с учетом анализа особенностей действующего фармацевтического предприятия. Выявлено, что процесс регистрации занимает длительный срок и в формировании досье участвуют все подразделения предприятия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 N 61-ФЗ (последняя редакция)

2. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 78 (ред. от 14.06.2018) «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» Приложение № 10

3. Государственная фармакопея РФ XIV., том 2 ОФС.1.5.1.0001.15 «Лекарственное растительное сырье Фармацевтические субстанции растительного происхождения» [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

4. Ковалева, Е.Л. Подготовка мастер-файла на фармацевтическую субстанцию. Доступно на: http://pharmapf.ru/wpcontent/uploads/2017/04/Kovaleva_E_L [Дата обращения – 12.02.2019].

SUMMARY

DEVELOPMENT DRUG MASTER FILE BY PHARMACEUTICAL SUBSTANCE WILLOW HERB IN THE FORM OF DRY EXTRACT

Meleshenko E.A, 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

This article discusses the key aspects of the formation of the drug master file on the pharmaceutical substance.

Key words: *Active pharmaceutical ingredient, drug master file, pharmaceutical substances registration.*

REFERENCES

1. Federal act «About reference of medical products» from 12.04.2010 N 61(the last editing).

2. The decision of the Council of Eurasian economical commission from 11/03/2016 № 78 (editing from 14.06.2018) «About the Rules of registration and examinations of medical products for medical application» Annex №10 .

3. State Russian Federation pharmacopeia XIV., part 2. OFS.1.5.1.0001.15 «Medicinal vegetable raw materials Pharmaceutical substances of vegetable» [Electronic edition]. The mode of access: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

4. Kovaleva E. L. – Preparation of the drug master-file for pharmaceutical substance. Available at: http://pharmapf.ru/wpcontent/uploads/2017/04/Kovaleva_E_L. [Accessed 12 February 2019].

ФОРМИРОВАНИЕ КОМПЛЕКТА ДОКУМЕНТОВ ПО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКЕ ДВУХКОМПОНЕНТЫХ СУППОЗИТОРИЕВ В РАМКАХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА

Метелева В.Д., маг. 2 года обучения
Руководители: **Смехова И.Е.**, докт.фарм.наук, проф.,
Шигарова Л.В., канд.фарм.наук, ст.преп. кафедры ТЛФ
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

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

Предложен комплект документов по фармацевтической разработке двухкомпонентных суппозиториев в рамках фармацевтической системы качества для предприятия, планирующего их выпуск.

Ключевые слова: *фармацевтическая разработка, документирование, фармацевтическая система качества.*

Документирование фармацевтической разработки как первого этапа жизненного цикла лекарственного препарата – основа деятельности по обеспечению его качества, исключению рисков для целевых пациентов.

В ходе фармацевтической разработки создаются документы в рамках фармацевтической системы качества (ФСК), основанные на полученных знаниях о процессе и продукте, с учетом анализа рисков. Важной составляющей документирования является создание и поддержание системы, которая будет обеспечивать целостность получаемых данных.

Документацию по фармацевтической разработке целесообразно адаптировать к документообороту предприятия, чтобы оптимизировать процесс документирования на последующих стадиях жизненного цикла лекарственного препарата [1]. Нами проведено ознакомление со структурой ФСК предприятия, планирующего выпуск суппозиториев, проанализирована система документации для выявления сильных и слабых сторон предприятия, рисков, связанных с документооборотом.

Экспериментальная часть

Документирование фармацевтической разработки двухкомпонентных суппозиториев основывается на достижении реализации 4 элементов ФСК: системы мониторинга процессов и качества продукта; системы корректирующих и предупреждающих действий (CAPA); системы управления изменениями; анализа со стороны руководства [2].

С целью оптимизации и адаптации к системе документации предприятия по фармацевтической разработке двухкомпонентных суппозиториев для каждого элемента ФСК разработаны документы, характеристика которых представлена в таблице.

Таблица 1

Документы по фармацевтической разработке двухкомпонентных суппозиториев в рамках ФСК

№	Наименование разработанного документа	Назначение документа
1	Отчет о фармацевтической разработке двухкомпонентных суппозиториев	Создание единой формы сведений о лекарственном препарате, полученных в ходе фармацевтической разработки, данные, необходимые при регистрации препарата.
2	Спецификации на: - исходное сырье и материалы; - полупродукты; - готовую продукцию.	Создание подробных требований, которым должны соответствовать исходное сырье, упаковочные материалы и продукция, использующиеся при производстве. Спецификации являются основой для оценки качества лекарственного препарата.

№	Наименование разработанного документа	Назначение документа
3	Стандартные операционные процедуры (СОП): - мониторинг процесса и качества продукта; - корректирующие и предупреждающие действия (CAPA); - управления изменениями; - анализ со стороны руководства.	Создание основных положений и рекомендаций для установления и поддержания контролируемого состояния при разработке препарата, устанавливающих единый порядок работы по проведению: - мониторинга процесса и качества продукта; - корректирующих и предупреждающих действий (CAPA); - управления изменениями; - анализа со стороны руководства.

Отчет о фармацевтической разработке двухкомпонентных суппозиториев составлен с учетом требований руководства ICH Q8 «Pharmaceutical Development» [3]. Структурные элементы, предусмотренные в I части руководства, соответствуют структуре раздела 3.2.P.2 «Фармацевтическая разработка» модуля 3 регистрационного досье в формате общего технического документа (ОТД).

Отчет подробно описывает компоненты лекарственного препарата (действующее вещество или активные фармацевтические субстанции, вспомогательные вещества), разработанный состав, физико-химические и биологические свойства препарата, технологический процесс, систему упаковки.

Для реализации элементов ФСК разработаны стандартные операционные процедуры (СОП). Они представлены в виде пошаговых инструкций по выполнению конкретных действий. Основой для составления СОП являются формы документов, принятые на предприятии.

СОП по проведению мониторинга процесса и качества продукта позволяет контролировать параметры процесса и состояние препарата на технологических стадиях, а эффективность мониторинга обеспечивает надлежащее качество лекарственного препарата.

СОП по проведению корректирующих и предупреждающих действий (CAPA) регламентирует порядок работы при выявлении в ходе мониторинга несоответствий, установления причин их появления и оценку результативности выполненных действий.

СОП по управлению изменениями формализует деятельность по своевременному и эффективному усовершенствованию процесса и продукта.

СОП по проведению анализа со стороны руководства предоставляет гарантию контроля за выполнением требований к качеству продукта и ведению процесса на протяжении всего этапа разработки.

Вывод

В рамках фармацевтической системы качества разработан комплект документов по фармацевтической разработке двухкомпонентных суппозиториев для предприятия, планирующего их выпуск. Предлагаемые документы являются основой для документирования последующих стадий жизненного цикл препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Метелева, В.Д. Оптимизация документирования фармацевтической разработки / В.Д. Метелева, Л.В. Шигарова, И.Е. Смехова // Сборник материалов конференции «Инновации в здоровье нации». – 2018. – С. 226.

2. 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.

3. 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.

SUMMARY

THE FORMATION OF A SET OF DOCUMENTS FOR PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF TWO-COMPONENT SUPPOSITORIES WITHIN THE FRAMEWORK OF THE PHARMACEUTICAL SYSTEM QUALITY

Meteleva V.D., 2rd year master student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A set of documents on the pharmaceutical development of two-component suppositories within the framework of the pharmaceutical quality system for the enterprise planning their release is proposed**.**

Key words: *pharmaceutical development, documentation, pharmaceutical quality system.*

REFERENCES

1. Meteleva, V.D. Optimization of documentation of pharmaceutical development / V.D. Meteleva, L.V. Shigarova, I.E. Smekhov // Collection of materials of the conference «Innovations in the health of the nation.» – 2018. – p. 226.

2. ICH Q10: Pharmaceutical Quality Systems [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.

3. 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.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ СПРЕЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЧЕСОТКИ НА ОСНОВЕ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ТРАВЫ ГОРЧАКА ПОЛЗУЧЕГО (*ACROPTILON REPENS* L.)

Молдаванова А.Ю., студ. 4 курса
Руководители: **Цветкова З.Е.,** ст. преподаватель, **Малютина А.Ю.,** к.фарм.н., доцент
Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
308015, Белгород, ул. Победы, д. 85, Российская Федерация

E-mail: moldavanova97@mail.ru

Разработан состав и методика приготовления спрея с густым экстрактом травы горчака ползучего (*Acroptilon repens* L.) для лечения заразного паразитарного заболевания кожи, вызванного чесоточным клещом *Sarcoptes scabiei.*

Ключевые слова: *спрей, Acroptilon repens* L., *чесотка, Asteraceae.*

Чесотка – это паразитарное заболевание кожи, вызываемое чесоточным клещом *Sarcoptes scabiei*. По статистике частота заболеваемости чесоткой в России в последние годы составляет около 200 случаев на 100 тыс. населения. Чесотка – это социальное заболевание, которое наиболее часто встречается во время эпидемий, войн, массовой миграции населения и стихийных бедствий. [1]

Исходя из анализа ассортимента рынка противочесоточных препаратов и проведя анализ лекарственного растительного сырья используемого в терапии чесотки, был сделан вывод, что активным компонентов является сумма алкалоидов, содержащихся в растениях.

Ранее была сформулирована гипотеза о том, что именно алкалоиды, содержащиеся в горчаке ползучем (*Acroptilon repens* L.) семейства Астровые (*Asteraceae*) обуславливают его использование в народной медицине для лечения чесотки. Также, в Крыму, на Кавказе и в Средней Азии отвары горчака используют при малярии и эпилепсии. Плоды горчака проявляют антигельминтную активность, в литературе встречаются сведения о перспективности их использования в качестве противокашлевого средства и в терапии туберкулеза легких. [2, 3]

Ввиду недостаточной изученности и широкого использования в народной медицине растения, горчак ползучий представляется перспективным сырьем для создания на его основе новых лекарственных препаратов, обладающих в том числе и противочесоточной активностью.

В качестве лекарственной формы был выбран спрей, ввиду ряда преимуществ: необходимое фармакологическое действие и биологическая доступность лекарственных веществ, равномерность распределения лекарственных веществ в массе (объеме) препарата и точность дозирования, пролонгированное действие, не проникает через кожу в кровоток, стабильность в процессе установленного срока хранения, компактность.

Экспериментальная часть

В состав разрабатываемого спрея входит густой экстракт травы горчака ползучего, полученного метом перколяции, содержащий сумму алкалоидов [4]. Для достижения стабильности системы возникает необходимость подбора вспомогательных веществ. На основе анализа литературных данных были отобраны следующие вещества: коллидон 25, ПЭО-6000, метилцеллюлоза.

Основными достоинствами поливинилпирролидона (ПВП) являются: возможность стабилизировать суспензии и эмульсии, хорошая растворимость в воде и ряде органических соединений, гидрофильность, способность легко образовывать растворимые комплексы с органическими соединениями.

Метилцеллюлоза (МЦ) устойчива к действию различных химических реагентов, нетоксична, физиологически инертна, растворы ее при высыхании образуют прозрачную, бесцветную, высокопрочную пленку без цвета и запаха, способную предохранять раневую поверхность от загрязнения и поражения патогенными микроорганизмами.

Полиэтиленоксиды (ПЭО) хорошо растворимы в воде и малочувствительны к изменениям pH в широком интервале, устойчивы к воздействию высоких температур, стабильны при хранении. Также они легко растворяют многие гидрофильные и гидрофобные лекарственные вещества, легко наносятся на кожу, равномерно распределяясь на ней, не препятствуют газообмену и не нарушают деятельность желез [5].

На основании вышепредставленной информации о веществах, способных стабилизировать систему, были наработаны модельные образцы спрея для лечения чесотки, состав которых представлен в Таблице 1.

Таблица 1

Модельные образцы спрея для лечения чесотки

Компонент	Композиция №					
	1	2	3	4	5	6
Густой экстракт горчака ползучего	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Коллидон 25	1,0		1,0			
Метилцеллюлоза		0,1				
ПЭО-6000			1,0	1,0	3,0	4,0
Вода очищенная	до 10 мл	до 10 мл	до 10 мл	до 10 мл	до 10 мл	до 10 мл

На основании органолептических характеристик наиболее положительный результат наблюдался в образцах 1 и 6. В качестве вспомогательных веществ использовались коллидон 25 и ПЭО-6000 в концентрации 40% соответственно.

При добавлении к растворенному в воде очищенной густому экстракту травы горчака ползучего коллидона 25 растворение происходило достаточно быстро, скорость растворения увеличивалась при перемешивании, образовывалась гомогенная система желтовато-коричневатого цвета. При хранении в течение суток наблюдался небольшой осадок. При встряхивании система восстанавливалась.

При добавлении ПЭО-6000 40% растворение проходило быстрее, так же образовывалась гомогенная система желтовато-коричневатого цвета, но консистенция образца была гуще, чем в образце с коллидоном

25. Расслоения не наблюдалось. При хранении в течение суток наблюдался незначительный осадок, который при встряхивании исчезал.

Модельные образцы с ПЭО-6000 в концентрации 10% и 30% были похожи на предыдущие композиции, но осадок был более выраженным.

Комбинация ПЭО-6000 в концентрации 10% и коллидона 25 не дала желаемого результата, так как при хранении происходило нарушение гомогенности системы и помутнение жидкости.

Композиция с добавлением метилцеллюлозы также была исключена из эксперимента, так как происходило значительное помутнение раствора при хранении.

Вывод

В результате анализа литературы и экспериментальных исследований, в качестве рабочего состава спрея был выбран состав модельного образца с коллидоном 25, так как он не только стабилизирует систему, но и обеспечивает пролонгацию действия основных действующих веществ.

Таким образом был разработан состав и технология спрея на основе густого экстракта травы горчака ползучего (*Acroptilon repens* L.), обладающего противочесоточным действием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов О.Л. Кожные и венерические болезни: Справочник. М.: Медицина; 1997: 237–240.

2. Norouzi-Arasi H., Yavari I., Chalabian F., Kiarostami V., Ghaffarzadeh F., Nasirian A. Chemical constituents and antimicrobial activities of the essential oil of Acroptilon repens (L.) DC. Flavour and Fragrance Journal. 2006; 21: 247–249.

3. Ткаченко А.Н., Куликова М.Д., Малютина А.Ю. Acroptilon repens L. – перспективное растение народной медицины. Взгляд будущих специалистов на проблемы современной медицины: сборник тезисов научной сессии медицинского института НИУ «БелГУ». 2016; 112.

4. Молдаванова А.Ю. Разработка состава и технологии спрея с густым экстрактом горчака ползучего (Acroptilon repens L.) для лечения чесотки. Молодой исследователь: вызовы и перспективы. 2018; 47(100): 121–123.

5. Хаджиева З.Д., Зилфикаров И.Н., Крахмалев И.С. Выбор оптимального состава композиции спрея на основе густого экстракта хлорофиллипта. Научные ведомости НИУ «БелГУ». 2010; 12 (2): 133–136.

SUMMARY

***DEVELOPMENT OF A TECHNOLOGY FOR MANUFACTURING SPRAY FOR THE TREATMENT OF SCABIES ON THE BASIS OF A HIGH EXTRACT OF HERBALS OF A ACROPTILON REPENS* L.**

Moldavanova A. Yu., 4th year student
Belgorod State National Research University;
85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russian Federation

The composition and methods of spray preparation with a thick extract of the *Acroptilon repens* L. herb for the treatment of infectious parasitic skin disease caused by the scabies mite *Sarcoptes scabiei* have been developed.

Key words: spra*y, Acroptilon repens L., scabies, Asteraceae*.

REFERENCES

1. Ivanov O.L. Kozhnye i venericheskie bolezni: Spravochnik. M.: Medicina; 1997: 237–240. (in Russian)

2. Norouzi-Arasi H., Yavari I., Chalabian F., Kiarostami V., Ghaffarzadeh F., Nasirian A. Chemical constituents and antimicrobial activities of the essential oil of Acroptilon repens (L.) DC. Flavour and Fragrance Journal. 2006; 21: 247–249.

3. Tkachenko A.N., Kulikova M.D., Malyutina A.YU. Acroptilon repens L. – perspektivnoe rastenie narodnoj mediciny. Vzglyad budushchih specialistov na problemy sovremennoj mediciny: sbornik tezisov nauchnoj sessii medicinskogo instituta NIU «BelGU». 2016: 112. (in Russian)

4. Moldavanova A.YU. Razrabotka sostava i tekhnologii spreya s gustym ehkstraktom gorchaka polzuchego (Acroptilon repens L.) dlya lecheniya chesotki. Molodoj issledovatel': vyzovy i perspektivy. 2018; 47(100): 121–123. (in Russian)

5. Hadzhieva Z.D., Zilfikarov I.N., Krahmalev I.S. Vybor optimal'nogo sostava kompozicii spreya na osnove gustogo ehkstrakta hlorofillipta. Nauchnye vedomosti NIU «BelGU». 2010; 12(2): 133–136. (in Russian)

ИЗУЧЕНИЕ УСЛОВИЙ ФОРМИРОВАНИЯ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ РАЗМЕРА ПОЛУЧЕННЫХ ЧАСТИЦ И ИНКАПСУЛЯЦИЕЙ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Муллаева В.Н., студ. 3 курса
Руководитель: **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*:** sweetvalery@mail.ru

Изучены условия формирования липосомальных лекарственных форм методом диспергирования водных растворов насыщенного раствора фосфолипидов в четыреххлористом углероде (CCl4), а также методом дегидратации/регидратации, определена критическая концентрация мицеллообразования, проведена инкапсуляция лекарственного препарата Инозин «Рибоксин», определен размер полученных частиц.

Ключевые слова: *липосомальная лекарственная форма, диспергирование, критическая концентрация мицеллообразования, размер частиц.*

Липосомы или липидные везикулы – самоорганизованные структуры,

образованные одним или несколькими концентрическими замкнутыми липидными слоями. Стабилизированные липосомы размером до 200 нм, состоящие из природных или искусственных фосфолипидов, находят применение в медицине в качестве средств доставки фармакологически активных соединений к клеткам-мишеням [1,2].

Экспериментальная часть

Синтез липосом осуществлялся двумя методами.

Способ первый: получение липосом методом ультразвукового диспергирования с последующей инкапсуляцией лекарственного вещества инозина препарата «Рибоксин». Готовился насыщенный раствор фосфолипида в летучем органическом растворителе – четыреххлористом углероде (CCl_4) и определенные количества данного раствора вводились в воду. Объёмные концентрации суспензии фосфолипида в CCl_4 в воде составляли 0,02; 0,04; 0,08; 0,12; 0,2 %. Затем суспензии диспергировались в течении 5 мин, при постоянном охлаждении. Далее изучалось влияние концентрации фосфолипида на величину поверхностного натяжения и оптическую плотность растворов. Оптическая плотность измерялась на спектрофотометре СФ 2000. Поверхностное натяжение измерялось методом отрыва кольца (ди- Нуи) [3]. На рис. 1 приведена изотерма поверхностного натяжения растворов липосом от концентрации фосфолипида. Из рис. 1 видно, что на изотерме поверхностного натяжения имеется излом, что говорит о наличии точки критической концентрации мицеллообразования (ККМ), свидетельствующей о начале образования липосом (рис. 2).

В работе определены размеры липосом по методу Рэлея, основанному на измерении оптической плотности дисперсий при различных длинах волны падающего света. Расчет размера частиц проводился для раствора липосом, полученных при добавлении лекарственного вещества инозин «Рибоксин» 20 мг/мл, и диспергированием одной части полученных растворов в течении 5 мин, другой части – в течении 3 мин (таб. 1). Результаты размеров частиц приведены в таблице 1.

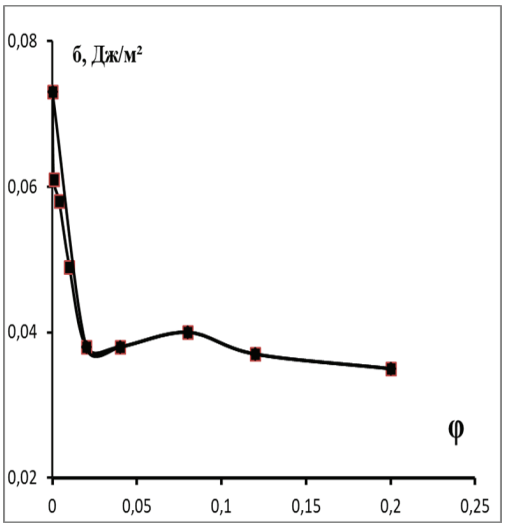


Рис. 1. Изотерма поверхностного натяжения липосомальных растворов в зависимости от концентрации фосфолипида

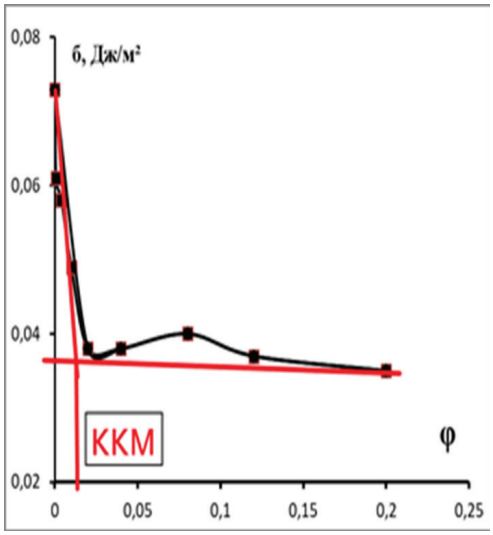


Рис. 2. Определение ККМ из результатов измерения поверхностного натяжения. ККМ = 0,015 %

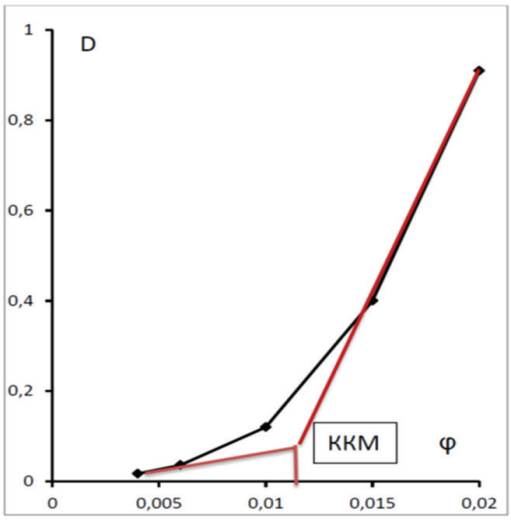


Рис. 3. Зависимость оптической плотности растворов липосом от концентрации фосфолипида при λ= 320 нм.
Величина ККМ = 0, 012.
Значения ККМ, определённые различными методами близки между собой

Таблица 1

Размер липосом без рибоксина и в присутствии рибоксина, полученных 1 способом

	Диспергировали 5 минут	Диспергировали 5 минут	
φ, % фосфолипида	Размер частиц, нм		
	Время диспергирования		
	5 мин	5 мин Рибоксин добавлен в раствор $CC1_4$	3 мин Рибоксин добавлен в раствор $CC1_4$
0,01	-	95	
0,015	90	95	
0,020	110	90	
	Рибоксин добавили в водную дисперсию липосом	Диспергировали 5 минут Рибоксин добавлен в раствор $CC1_4$	Диспергировали 3 минут Рибоксин добавлен в раствор $CC1_4$
0,02	90-95	120 (часть частиц осела) осадок	125

Способ второй: дегидратирование/регидратирование везикулы [1,2]. Приготовили 5 растворов фосфолипида в четыреххлористом углероде, отобрали пробы по 5 мл, выпаривали 3 часа до полного испарения жидкости, с измерением массы фосфолипида. Определили концентрацию фосфолипида в растворах. В каждую из проб добавили раствор Инозина в воде и провели диспергирование в течении 5 мин. Определили оптическую плотность полученных растворов при различных длинах волн λ, рассчитали размеры частицы, представленные в таблице 2.

Таблица 2.

Размер частиц липосом с инкапсулированным рибоксином, полученных 2 способом

С фосфолипида, мг/мл	С рибоксина, мг/мл	r, нм
6,42	4	115 ÷ 140
49,58	8	75 ÷ 160
46,86	12	60 ÷ 125
45,82	16	55 ÷ 110
52,76	20	57 ÷ 130

При повторной гидратации высушенного материала, образуются липосомы, содержащие включенный в них реагент. При получении таким способом липосом происходит увеличение их размера относительно липосом, образуемых первым способом, что следует из данных таблице 1 и таблице 2.

Выводы

Получены липосомы с инкапсуляцией в них Инозина «Рибоксин» методами ультразвукового диспергирования и дегидратации/регидратации.

Выявлено укрупнение липосом при получении их вторым методом. Установлено укрупнение липосом по сравнению с липосомами, не содержащими лекарственного вещества.

Определена критическая концентрация мицеллообразования фосфолипида.

ЛИТЕРАТУРА

1. Швец В.И., Краснопольский Ю.М. Липосомы в фармации. Продукты нанобиотехнологии. Провизор. 2008; 3: 18-24.

2. Алексеев К.В., Аляутдин Р.Н., Блынская Е.В., Квинь Б.Т. Наноразмерные системы доставки лекарственных веществ. Вестник новых медицинских технологий. 2009; 16 (2): 17–20.

3. Физическая и коллоидная химия. Практикум. / Под ред. *Беляева А.П.* – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2012, 350 с.

SUMMARY

THE STUDY OF THE CONDITIONS FOR THE FORMTION OF LIPOSOMAL DOSAGE FORMS, AND THE ENCAPSULATION OF THE DRUG IN THEM, WITH THE DETERMINATION OF THE SIZE OF THE PARTICLES OBTAINED.

Mullaeva V.N, 3rd year student

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University,

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The conditions for the formation of liposomal dosage forms were studied by dispersing the aqueous solution of a saturated solution of phospholipids in carbon tetrachloride (CCl4), as well as by the dehydration / rehydration method, the critical concentration of micelle was determined, and the size of the particles was determined.

Key words: *liposomal dosage form, dispersion, critical concentration of micellization, particle radius.*

REFERENCES

1. Shvets V.I., Krasnopolsky Yu.M. Liposomes in pharmacy. Products nanobiotechnology. Pharmacist. 2008; 3: 18–24

2. Alekseev K.V., Alyautdin R.N., Blynskaya E.V., Kvin B.T. Nanoscaledrug delivery systems. Bulletin of new medical technologies. 2009; 16 (2): 17–20.

3. Physical and colloid chemistry. Workshop. Ed. Belyaeva A.P. \Moscow:GEOTAR-MEDIA, 2012, 350 p.

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА ЭКСТРАГИРОВАНИЯ ФЛАВОНОИДОВ И ИЗОФЛАВОНОИДОВ ИЗ ТРАВЫ КЛЕВЕРА ЛУГОВОГО

Нгуен Т.Ш., асп. 2 года обучения

Руководители**: Каухова И.Е,** доктор фарм. наук, проф., **Сорокин В.В.**, кандидат фарм. наук, доцент.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

***E-mail*:** nguyenthisen1992@gmail.com

В статье представлены результаты оптимизации процесса экстрагирования флавоноидов и изофлавоноидов из травы клевера лугового с учетом содержания действующих веществ в извлечениях и выбранного критерия оптимальности.

***Ключевые слова**: клевер луговой, флавоноиды, изофлавоноиды, экстрагенты, критерий эффективности.*

Красный или луговой клевер (*Trifolium pratense L.*) является перспективным источником флавоноидов и изофлавоноидов [3,4]. В связи с этим, задачей нашей работы было получение очищенного экстракта травы клевера лугового, обогащенного флавоноидами и пригодного для выделения из него индивидуальных флавоноидов.

Для решения поставленной цели была проведена оптимизация процесса экстрагирования флавоноидов и изофлавоноидов из клевера лугового травы по выбранным критериям эффективности.

Экспериментальная часть

Для оценки эффективности растворителя по экстрагирующей способности введен критерий эффективности К – отношение содержания суммы флавоноидов к содержанию сухого остатка в извлечениях, показывающий степень содержания в извлечениях преимущественно БАВ флавоноидной природы с минимальным содержанием сопутствующих веществ.

Для получения экстракта применили метод бисмацерации с использованием следующих экстрагентов: этиловый спирт различных концентраций (40%, 70%, 75%, 80% и 96%) и горячая очищенная вода. Экстракцию проводили на водяной бане при слабом кипении (при использовании этилового спирта в качестве экстрагента) или при температуре 100ºС (при использовании горячей очищенной воды в качестве экстрагента), соотношение сырья: экстрагента 1:13.

Для определения суммы флавоноидов и суммы изофлавоноидов в траве клевера лугового использовали стандартную методику дифференциальной спектрофотометрии для количественного определения БАВ [1]. Содержание суммы флавоноидов определяли в пересчете на рутин, содержание суммы изофлавоноидов определяли в пересчете на ононин, используя стандартные образцы активных соединений [3]. Определение содержания сухого остатка в извлечениях проводили в соответствии с ГФ [2]. Результаты исследований представлены в таблице.

Таблица 1

Показатели эффективности процесса экстрагирования флавоноидов и изофлавоноидов из травы клевера лугового

Экстрагент	Сумма флавоноидов, в пересчете на рутин, %	Сумма изофлавоноидов, в пересчете на ононин, %	Содержание сухого остатка, %	Критерий оптимальности
Этиловый спирт 40%	2,40± 0,05	4,60±0,06	31,12±0,34	0,077
Этиловый спирт 70%	2,25±0,04	4,42±0,05	28,75±0,24	0,078
Этиловый спирт 75%	2,30±0,03	4,48±0,05	28,11±0,25	0,081
Этиловый спирт 80%	1,68±0,02	4,07±0,04	27,96±0,20	0,060
Этиловый спирт 96%	1,09±0,02	2,22±0,02	18,09±0,16	0,060
Горячая вода	1,75±0,04	3,54±0,04	34,56±0,30	0,050

Установлено, что наилучшим экстрагентом, позволяющим извлечь максимальную сумму флавоноидов и изофлавоноидов с минимальным содержанием сухого остатка является этиловый спирт, в концентрации 75%.

Вывод

На основании экспериментальных данных и расчетных показателей определено, что оптимальным экстрагентом для извлечения БАВ флавоноидной природы из травы клевера лугового является спирт 75%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 1. ОФС.1.2.1.1.0003.15 «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

2. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 2. ОФС.1.4.1.0021.15 «Экстракты». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

3. Нгуен Т.Ш., Каухова И.Е., Сорокин В.В. Оценка стабильности количественного содержания флавоноидов в природных популяциях клевера лугового травы (Trifolium pratense), произрастающего на одной широте. Сборник материалов VI-Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 14-15 ноября 2018 г. –СПБ.: Изд-во СПХФУ, 2018: 239–242.

4. Новиков О. О., Писарев Д. И., Сорокопудов В. Н. и др. Изучение флавоноидного состава цветков клевера лугового. Серия Естественные науки, 2010; 21 (92): 113-117.

SUMMARY

OPTIMIZATION OF THE EXTRACTION OF FLAVONOIDS AND ISOFLAVONOIDS FROM THE GRASS OF RED CLOVER

Nguyen Thi Sen, 2nd year PhD student
St. Petersburg State Chemical- Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The article presents the results of optimization of the process of extracting flavonoids and isoflavonoids from the grass of red clover, taking into account the content of active substances in extracts and the selected efficiency criterion.

Key words: *red clover, flavonoids, isoflavonoids, extractants, efficiency criterion.*

REFERENCES

1. Russia State Pharmacopoeia XIV. Vol. 1. OFS.1.2.1.1.0003.15 «Spectrophotometry in the ultraviolet and visible regions ». [Electronic edition]. Available at: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

2. Russia State Pharmacopoeia XIV. Vol. 2. OFS.1.4.1.0021.15 «Extracts». [Electronic edition]. Available at: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

3. Nguyen T.S., Kaukhova I.E., Sorokin V.V. Evaluation of the stability of the quantitative content of flavonoids in natural populations of red clover (Trifolium pratense) growing at the same latitude // 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 14-15, 2018 –SPB: *SPCU Publishing*, 2018: 239–242. (in Russian).

4. Novikov O. O., Pisarev D. I., Sorokopudov V. N. et al. Study of flavonoid composition of flowers of meadow clover. Science Series, 2010; 21 (92): 113-117. (in Russian).

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА СУППОЗИТОРИЕВ С СУБСТАНЦИЯМИ ПЕПТИДНОЙ ПРИРОДЫ

Нетеса О.А., маг. 2 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*:** oksana.netesa@pharminnotech.com

В статье приведены результаты определения подлинности и количественного содержания субстанций пептидной природы в ректальных суппозиториях.

Ключевые слова: *суппозитории, пептиды, подлинность, количественное определение.*

В настоящее время пептидные препараты успешно применяются для лечения различных заболеваний. Пептиды имеют меньшее количество побочных эффектов, чем у непептидных лекарственных средств, быстро выводятся из организма и обладают более высокой эффективностью по сравнению с химическими препаратами [2].

Суппозитории, содержащие в своем составе субстанции пептидной природы, становятся все более популярными, ведется их активная разработка и внедрение в производство.

Стандартизация лекарственных препаратов является необходимым этапом для обеспечения их высокого качества, эффективности и безопасности применения.

Целью данной работы явилась оценка качества двухкомпонентных суппозиториев, содержащих в своем составе субстанции пептидной природы, по показателям подлинности и количественного содержания.

Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования использовали субстанции пептидной природы, обозначенные нами как «А» и «В», их смесь, однокомпонентные суппозитории, содержащие данные субстанции, а также двухкомпонентные суппозитории, в состав которых входили обе субстанции «А» и «В».

Основой для проведения методик анализа служили общая фармакопейная статья (ОФС) «Определение белка» [1], а также нормативная документация на субстанции «А» и «В» предприятия-производителя.

Спектрофотометрические определения проведены на спектрофотометре UV-1800 SAMSUNG.

На первом этапе были проанализированы действующие (активные) вещества: субстанция «А» и субстанция «В». Подлинность подтверждали качественной реакцией с биуретовым реактивом и ультрафиолетовым спектром (УФ-спектр) в области от 250 нм до 350 нм. Количественное содержание водорастворимых пептидов устанавливали спектрофотометрически при $\lambda = 215$ нм и 225 нм, аминного азота – при $\lambda = 410$ нм.

Следующим этапом изучали возможность и точность определения действующих веществ при их совместном присутствии (смесь субстанций «А» и «В» в соотношении 1:1). Результаты определения подлинности и количественного содержания (водорастворимых пептидов и аминного азота) представлены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты анализа субстанций «А» и «В» и их смеси

Показатели качества, норма	Субстанция «А»	Субстанция «В»	Смесь субстанций «А» и «В» в соотношении 1:1
1. Подлинность			
1.1. Качественная реакция с биуретовым реактивом	положительная	положительная	положительная
1.2. УФ-спектр раствора препарата в области от 250 нм до 350 нм имеет максимум поглощения при λ = 275±2 нм	D_{max} = 0,393 при λ = 274,6 нм	D_{max} = 0,559 при λ = 277,4 нм	D_{max} = 1,103 при λ = 276,1 нм
2. Количественное определение			
2. Количественное определение водорастворимых пептидов, не менее 20 %, при λ = 215 нм и 225 нм	28,10 %	71,33 %	50,89 %
3. Количественное определение аминного азота, не менее 3 % при λ = 410 нм	3,7 %	–	20 %

Далее были приготовлены модельные суппозитории массой 1,2 г на основе, состоящей из смеси равных частей Витепсола H15 и Витепсола W35: образец 1 содержал субстанцию «А» – 0,05 г; образец 2 – субстанцию «В» – 0,05 г; образец 3 – смесь субстанций «А» и «В» по 0,05 г каждая.

В этих образцах суппозиториев также устанавливали подлинность и количественное содержание пептидов. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты анализа суппозиториев с субстанциями пептидной природы

Показатели качества, норма	Образец 1, n=4		Образец 2, n=4		Образец 3, n=4	
1. Подлинность						
1.1. Качественная реакция с биуретовым реактивом	положительная		положительная		положительная	
1.2. УФ-спектр раствора препарата в области от 250 нм до 350 нм имеет максимум поглощения при λ = 275±2 нм	$D_{мах}$ при ʎ = 273 нм		$D_{мах}$ при ʎ = 276,9 нм		$D_{мах}$ при ʎ = 275,1 нм	
2. Количественное определение						
	внесено	найдено	внесено	найдено	внесено	найдено
2.1. Количественное определение водорастворимых пептидов, не менее 20 %	14,05 мг/суп	15,39 мг/суп	–	51,4 мг/суп	–	66,90 мг/суп
2.2. Количественное определение аминного азота, не менее 3 %	1,85 мг/суп	1,13 мг/суп	–	3 мг/суп	–	4,7 мг/суп

Содержание водорастворимых пептидов в суппозиториях, содержащих субстанции «А» и «В» по отдельности, составило 15,39 мг/суп и 51,4 мг/суп соответственно, а в двухкомпонентных суппозиториях с субстанциями «А» и «В» – 66,90 мг/суп.

Выводы

Проведена оценка качества ректальных суппозиториев на дифильной основе, содержащих в качестве активных ингредиентов субстанции пептидной природы, по показателям подлинность и количественное содержание.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная Фармакопея Российской Федерации. – XIV изд. – М., 2018. – Ч. 1, 2, 3. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php

2. Шпаков, А.О. Применение пептидной стратегии для создания новых лекарственных препаратов / А.О. Шпаков, Е.А. Шпакова // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2013. – № 12. – С. 696-708.

SUMMARY

QUALITY ASSESSMENT OF SUPPOSITORIES WITH PEPTIDE NATURE SUBSTANCES

Netesa O.A., 2nd year master's student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The article presents the results of determining the identification and quantitative measurement of substances of peptide nature at the rectal suppositories.

Key words: *suppositories, peptides, identification, quantitative measurement.*

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. – XIV ed. – M., 2018. – P. 1, 2, 3. Access mode: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php

2. Shpakov, A.O. The use of peptide strategy for the creation of new drugs / A.O. Shpakov, E.A. Shpakova // Bulletin of the Federal Center for Heart, Blood and Endocrinology. V.A. Almazov. – 2013. – No. 12. – P. 696-708.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ГУБНОЙ ПОМАДЫ С БЕТУЛИНОМ

Нудельман А.А., маг. 2 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*:** anastas295tea@mail.ru

Изучена зависимость температуры каплепадения и органолептических свойств смесей масла касторового с восками пчелиным, карнаубским и канделильским. Установлено, что введение восков в количестве 20-30% по отношению к количеству касторового масла придает основе помады оптимальные органолептические и консистентные свойства.

Ключевые слова: *температура каплепадения, воски, касторовое масло, мажущая способность, органолептические свойства, губная помада.*

Разработка состава основы губной помады включает выбор и исследование свойств и совместимости ингредиентов, позволяющих включить в состав бетулин в высокодисперсной форме в виде масляной суспензии или раствора.

Касторовое масло является традиционным компонентом губных помад и хорошим растворителем многих БАВ, красителей, стабилизаторов и других ингредиентов, необходимых для придания подходящих потребительских свойств [1].

Для придания помаде консистентных свойств, обеспечивающих удобство применения, необходимо ввести в состав загущающие ингредиенты, совместимые с касторовым маслом (КМ), и определить зависимости консистентных свойств от вида загустителя и его количества.

Целью исследования является определение зависимости температуры каплепадения и оценка органолептических свойств смесей восков с КМ.

В качестве загустителя были исследованы воски пчелиный, канделильский и карнаубский. Предварительный скрининг пригодности проводили по температуре каплепадения и органолептической оценке мажущей способности.

Экспериментальная часть

Методика измерения температуры каплепадения [2].

Прибор для определения температуры каплепадения показан на рис. 1.

В крышке стеклянной банки (1) закрепляется шприц с узким носиком (2). В шприц помещается 1 гр образца и в него вводят шарик термометра (3). Банку помещают на водяную баню (4) и постепенно повышают температуру. Отмечают температуру, при которой наблюдается появление первой капли.

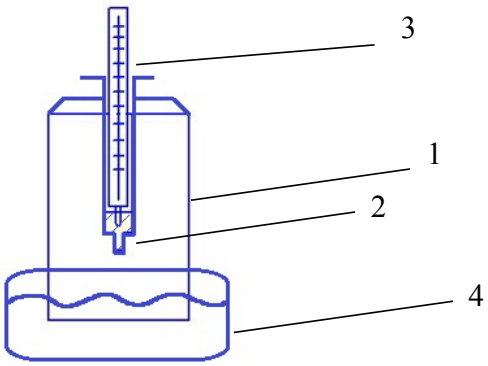


Рис. 1. Схематическое изображение прибора для измерения температуры каплепадения

Загущение касторового масла восками

Количество КМ и пчелиного воска в смеси и температура каплепадения смеси приведены в таблице 1. Количество касторового масла и карнаубского, канделильского восков в смеси и температура каплепадения смеси приведены в таблице 2. Все образцы были залиты в экспериментальные стики. Зависимость температуры каплепадения от процентного содержания восков в смеси показана на рис. 2.

Таблица 1

Составы опытных образцов КМ и воска пчелиного

№	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7
% восков в смеси с КМ	60	50	40	30	20	10	5
КМ, г	2	2,5	3	3,5	4	4,5	4,75
Воск пчел., г	3	2,5	2	1,5	1	0,5	0,25
ИТОГО	5	5	5	5	5	5	5
Температура каплепадения, ^{0}C	64	63	61	60	55	50	45

Таблица 2

Составы опытных образцов КМ с восками карнаубским и канделильским

№	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7
Смесь восков кандел. и карнауб. 1:1 в %	60	50	40	30	20	10	5
КМ, г	2	2,5	3	3,5	4	4,5	4,75
В. канд., г	1,5	1,25	1	0,75	0,5	0,25	0,125
В. карн., г	1,5	1,25	1	0,75	0,5	0,25	0,125
ИТОГО	5	5	5	5	5	5	5
Температура каплепадения, ^{0}C	75	73	73	72	68	58	48

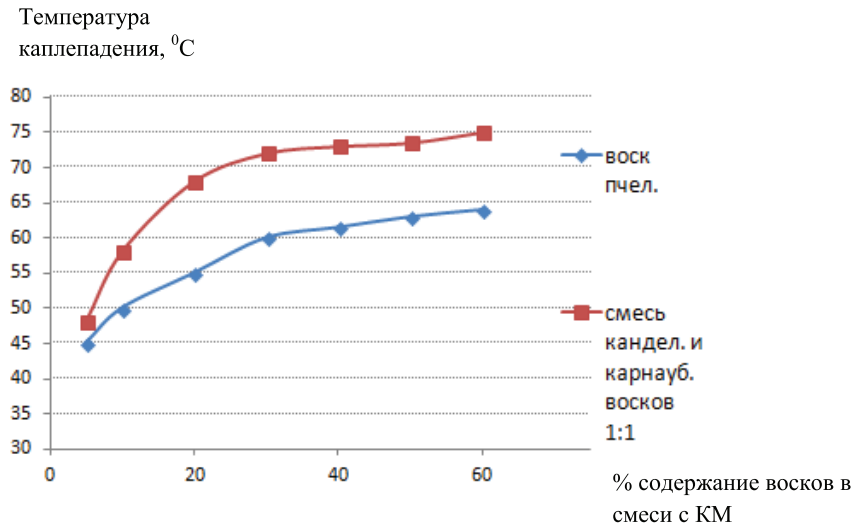


Рис. 2. Зависимость температуры каплепадения от процентного содержания восков в смеси

При высоком содержании воска (1.1 – 1.3) образец имеет высокую твёрдость и не скользит по коже. Образец 1.6 с минимальным содержанием воска оставляет интенсивный масляный след на коже и сам имеет низкую твёрдость. Оптимальными по органолептическим свойствам получились образцы с пчелиным воском 1.4 и 1.5.

Образцы 2.1 – 2.3 имеют высокую твёрдость и не скользят по коже. Образец 2.6 с минимальным содержанием воска оставляет интенсивный масляный след на коже и сам имеет низкую твёрдость. Оптимальными по органолептическим свойствам получились образцы 2.4 и 2.5.

Оценка мажущих свойств образцов помад и смесей масла с восками.

Образцы предварительно подкрасили красным пигментом для губных помад «Covanol». Мажущие свойства образцов помад и смесей масла с восками оценивали, проводя стиком 3 раза по белой бумаге с одинаковым усилием [3]. Результат оценки представлен на рис. 3.

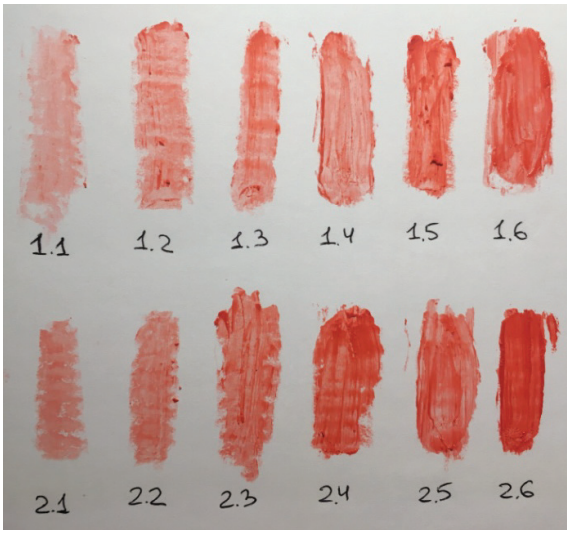


Рис. 3. Оценка мажущих свойств образцов помад

Выводы

Установлено, что на основе композиций КМ с восками пчелиным, карнаубским и канделильским могут быть получены губные помады, оптимальные по консистентным свойствам и температуре каплепадения.

Сравнением мажущих свойств опытных образцов по величине и плотности мазков и органолептической оценки показано, что лучшими являются составы, содержащие 20-30% воска по отношению к касторовому маслу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Марголина А.А., Эрнандес Е.И. Косметические средства: ингредиенты, рецептуры, применение. – М.: ООО ИД «Косметика и медицина», 2015. – 580 с.: ил.

2. ГОСТ 29188.1-91 Изделия косметические. Метод определения температуры каплепадения. – М.: Издательство стандартов, 1992.

3. ГОСТ 31649-2012. Продукция декоративной косметики на жировосковой основе. Общие технические условия. – М.: Стандартинформ, 2013.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF MEDICAL AND PROPHYLACTIC LIPSTICK WITH BETULIN

Nudelman A.A. 2nd year of magistracy
Head: Weinstein, VA, Dr. farm sciences, prof.
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University,
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The dependence of the dropping temperature and organoleptic properties of mixtures of castor oil with beeswax, carnauba and candelilla waxes was studied. It is established that the addition of waxes in the amount of 20-30% in relation to the amount of castor oil gives lipstick the optimal organoleptic and consistent properties.

Key words: *dropping point, waxes, castor oil, smearing ability, organoleptic properties, lipstick.*

REFERENCES

1. Margolina A.A., Jernandes E.I. Kosmeticheskie sredstva: ingredienty, receptury, primenenie. – M.: OOO ID «Kosmetika i medicina», 2015. – 580 s.: il. (in Russian).

2. GOST 29188.1-91 Izdelija kosmeticheskie. Metod opredelenija temperatury kaplepadenija. – M.: Izdatel'stvo standartov, 1992. (in Russian).

3. GOST 31649-2012. Produkcija dekorativnoj kosmetiki na zhirovoskovoj osnove. Obshhie tehnicheskie uslovija. – M.: Standartinform, 2013. (in Russian).

ТЕХНОЛОГИЯ И ИЗУЧЕНИЕ СРОКОВ ГОДНОСТИ МИКСТУРЫ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ДЕТЕЙ

Пелюшкевич А.В., асп. 4 года обучения, Соколова Е.А., студ. 5 курса
Руководители: **Синева Т.Д.**, канд. фарм. наук, доц.,
Котова Н.И., канд. фарм. 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

Усовершенствована технология микстуры неврологического действия экстемпорального изготовления для детей младшего возраста. С применением химических и физико-химических методов анализа экспериментально обосновано продление сроков ее годности.

Ключевые слова: *экстемпоральные лекарственные препараты, детские лекарственные формы, микстура неврологического действия*

Экстемпоральное изготовление лекарственных средств позволяет удовлетворить потребности здравоохранения в лекарственных формах, не имеющих промышленных аналогов, обеспечить индивидуальное

дозирование активных фармацевтических субстанций, а также изготавливать лекарственные препараты без консервантов, красителей и других неиндифферентных добавок, что актуально для педиатрической практики. Однако, в настоящее время в Российской Федерации наблюдается тенденция к уменьшению количества аптек, занимающихся изготовлением экстемпоральной рецептуры [1]. Перспективным путем повышения рентабельности производственных аптек является усовершенствование состава и продление сроков годности экстемпоральных лекарственных препаратов [2].

Микстура неврологического действия, содержащая натрия бромид, магния сульфат, валерианы настойку, цитраля раствор спиртовой и декстрозу, на протяжении многих лет назначаемая детскими неврологами детям до 1 года, представляет интерес для практической педиатрии и в настоящее время.

Согласно действующей нормативной документации [3], к качеству лекарственных форм, предназначенных для новорожденных детей и детей до 1 года, предъявляются дополнительные требования. Регистрация в 2016 году в Государственном реестре лекарственных средств РФ [4] валерианы экстракта сухого позволяет заменить спиртосодержащий ингредиент, что предпочтительно в препаратах для детей первого года жизни.

Экспериментальная часть

Объект исследования – микстура неврологического действия, содержащая натрия бромид, магния сульфат, валерианы настойку, цитраля раствор спиртовой 1% и декстрозу, в возрастных терапевтических дозировках для детей младшего возраста (табл. 1).

Цель исследования – экспериментальное обоснование продления сроков годности микстуры неврологического действия для детей.

В работе применялась фармакопейные методы исследования (табл. 1).

Таблица 1

СОСТАВ и Методы количественного определения компонентов микстуры

Компонент	Содержание в 100 мл микстуры	Метод анализа
Натрия бромид	1,0	Аргентометрия с калия хроматом
Магния сульфат	1,0	Комплексонометия с кислотным черным специальным
Декстроза	10,0	Рефрактометрия
Раствор цитраля спиртовой 1%	1 мл	Йодхлорметрия

Нами были изучены четыре варианта технологии микстуры указанного состава: технология 1 – без стерилизации с настойкой валерианы, технология 2 – без стерилизации с сухим экстрактом валерианы, технология 3 – с предварительной стерилизацией раствора (солей и декстрозы) и добавлением настойки валерианы, технология 4 – с предварительной стерилизацией раствора (солей и декстрозы) и растворением в полученном растворе экстракта валерианы сухого. Предварительные исследования, проведенные с применением химических и физико-химических методов (ТСХ и УФ-спектрофотометрия) показали возможность совместной термической стерилизации насыщенным водяным паром в паровом стерилизаторе натрия бромида, магния сульфата и декстрозы в одном растворе. Опытные партии микстуры, полученные по четырем вариантам технологии, были заложены на хранение при температуре 20 ± 2°С. Микробиологический и химический контроль стабильности микстур проводили через временные промежутки, указанные в табл. 2, табл. 3 и табл. 4.

Таблица 2

Результаты анализа микробиологической чистоты микстур

Временной период	Микробиологическая чистота, количество аэробных бактерий и дрожжевых и плесневых грибов, при отсутствии энтеробактерий, устойчивых к желчи, *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus* в 1 мл микстуры			
	Технология 1	Технология 2	Технология 3	Технология 4
После изготовления	менее 10	70	менее 10	менее 10
Через 2 мес.	менее 10	50	менее 10	менее 10
Через 3 мес.	менее 10	90	менее 10	менее 10

Микробиологическая чистота микстуры зависит от ее технологии. Установлено, что количество аэробных бактерий (при отсутствии энтеробактерий, устойчивых к желчи, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus) и количество дрожжевых и плесневых грибов в 1 мл микстур, полученных по вариантам технологии 1, 3 и 4, не превышает 10 КОЕ после изготовления и при хранении в течение 3 мес., что соответствует требованиям нормативной документации к лекарственным препаратам для детей первого года жизни [3]. Микстура, изготовленная без предварительной стерилизации с сухим экстрактом валерианы (технология 2), не соответствует этим требованиям. Так как, в соответствии с требованиями ВОЗ, содержание спирта этилового в лекарственных препаратах, предназначенных для детей до 1 года, не рекомендуется, вариант технологии (технология 1) с добавлением настойки валерианы, содержащей в составе 70% спирт этиловый, также нельзя считать оптимальным.

Таблица 3

Результаты изучения химической стабильности натрия бромида и магния сульфата в составе микстур

Временной период	Количественное содержание компонентов микстуры в разовой дозе, г							
	Натрия бромид 0,9400÷1,0600				Магния сульфат 0,9400÷1,0600			
	Технология 1	Технология 2	Технология 3	Технология 4	Технология 1	Технология 2	Технология 3	Технология 4
После изготовления	1,023 ± 0,003	1,037 ± 0,002	1,044 ± 0,003	1,057 ± 0,012	1,033 ± 0,003	1,049 ± 0,003	1,033 ± 0,003	1,050 ± 0,003
Через 1 мес.	1,037 ± 0,004	1,034 ± 0,003	1,027 ± 0,003	1,032 ± 0,004	1,039 ± 0,002	1,041 ± 0,003	1,029 ± 0,003	1,023 ± 0,003
Через 2 мес.	1,041 ± 0,002	1,031 ± 0,002	1,020 ± 0,002	1,022 ± 0,004	1,035 ± 0,005	1,050 ± 0,005	1,039 ± 0,002	1,035 ± 0,006
Через 3 мес.	1,039 ± 0,004	1,024 ± 0,004	1,023 ± 0,003	1,024 ± 0,004	1,035 ± 0,005	1,048 ± 0,005	1,039 ± 0,004	1,039 ± 0,006

Таблица 4

Результаты изучения химической стабильности декстрозы и цитраля раствора спиртового в составе микстур

Временной период	Количественное содержание компонентов микстуры в разовой дозе, г							
	Декстрозы моногидрат 9,7000÷10,3000				Цитраля раствор спиртовой 1% 0,008÷0,012			
	Технология 1	Технология 2	Технология 3	Технология 4	Технология 1	Технология 2	Технология 3	Технология 4
После изготовления	10,1 ± 0,03	10,0 ± 0,02	10,1 ± 0,06	10,1 ± 0,02	0,0119 ± 0,00004	0,0120 ± 0,00004	0,0095 ± 0,00005	0,0118 ± 0,00006
Через 1 мес.	10,0 ± 0,02	9,9 ± 0,04	9,9 ± 0,01	9,9 ± 0,03	0,0116 ± 0,00006	0,0118 ± 0,00004	0,0093 ± 0,00004	0,0096 ± 0,00005
Через 2 мес.	10,0 ± 0,12	9,9 ± 0,07	10,0 ± 0,02	9,8 ± 0,03	0,0093 ± 0,00006	0,0118 ± 0,00005	0,0089 ± 0,00003	0,0091 ± 0,00004
Через 3 мес.	10,0 ± 0,02	9,9 ± 0,04	10,0 ± 0,03	9,9 ± 0,03	0,0087 ± 0, 00007	0,0117 ± 0,00006	0,0080 ± 0,0001	0,0087 ± 0,00001

Установлено, что количественное содержание натрия бромида и магния сульфата (табл. 3), а также декстрозы и цитраля раствора спиртового (табл. 4) в микстурах, полученных по всем четырем вариантам технологии, стабильно при хранении в течение 3 мес. (срок наблюдения).

Выводы

1. Количественное содержание ингредиентов микстуры стабильно в течение 3 мес. как при ее изготовлении с добавлением валерианы настойки и растворением валерианы экстракта сухого без стерилизации, так и по вариантам технологии с предварительной стерилизацией раствора солей и декстрозы.

2. Требования по микробиологической чистоте, предъявляемые к лекарственным препаратам для детей до 1 года, обеспечивает или предварительная стерилизация раствора солей и декстрозы, или добавление валерианы настойки, содержащей в составе 70% спирт этиловый.

3. Так как содержание спирта этилового в лекарственных препаратах, предназначенных для детей до 1 года, не рекомендуется, следует считать оптимальным вариант технологии с предварительной стерилизацией раствора солей и растворением сухого экстракта валерианы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Никулина М.А., Воронкина И.В., Пудовкина Т.В., Григорьева И.В. Проблемы производственного отдела аптеки в современных условиях // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016; 2: 265-269.

2. Егорова С.Н., Неволина Е.В. Аптечное изготовление лекарственных форм: проблемы, требующие правового решения // Вестник Росздравнадзора. – 2013; 6: 36–38.

3. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Т. 1. ОФС 1.2.4.0002.18 «Микробиологическая чистота» [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php

4. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx.

SUMMARY

TECHNOLOGY AND THE STUDY OF THE SHELF LIFE OF THE MIXTURES NEUROLOGICAL ACTION FOR CHILDREN

Pelushkevich A.V., 4th year postgraduate student,
Sokolova E.A., 5th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The technology of the mixtures neurological action of the extemporal medicines for young children has been improved. With the use of chemical and physico-chemical methods of analysis experimentally extension of its shelf life has been justified.

Key words: *extemporal medicines, children's dosage forms, the mixture neurological action.*

REFERENCES

1. Nikulina M.A., Voronkina I.V., Pudovkina T.V., Grigorieva I.V. Problems of the production department of the pharmacy in modern conditions // International Journal of Applied and Basic Research. – 2016; 2: 265-269.

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 XIV edition, Vol. 1. GM 1.2.4.0002.18 «Microbiological purity» [Electronic resource]. – Access: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php

4. State register of medicines of the Russian Federation [Electronic resource]. – Access: http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МАТЕРИАЛОВ С НАНОСТРУКТУРИРОВАННОЙ ПОВЕРХНОСТЬЮ

Петрова В.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**:* petrova_valeriya_1998@mail.ru

Рассмотрена технология применения материалов с наноструктурированной поверхностью в медицине.
Ключевые слова: *материалы с наноструктурированной поверхностью, нанотехнология, микрокапсулы.*

Нанотехнология развивается очень быстро в последние годы. Для изготовления макроскопических материалов с широким спектром применения химические атомы и молекулы подвергаются точному управлению. Эти материалы назвали наноматериалами и нашли разнообразное применение в важных технологических областях. Наноматериалы – это материалы, структурированные на уровне молекулярных размеров (от 1 до 100 нанометров, 1 нм = 1 × 10-9 м).

Самосборка широко распространена в живой природе. Структура всех тканей определяется их самосборкой из клеток. В медицине материалы с наноструктурированной поверхностью могут использоваться для замены тех или иных тканей. Клетки организма опознают такие материалы как «свои» и прикрепляются к их поверхности. Существует и разработка таких материалов, которые обладают противоположным свойством: не позволяют клеткам прикрепляться к поверхности.

Также наноматериалы используют для доставки лекарственных средств в нужное место организма. Для этого могут быть использованы миниатюрные (~1 мк) капсулы с нанопорами. Уже испытываются подобные микрокапсулы для доставки и физиологически регулируемого выделения инсулина при диабете 1-го типа. Использование пор с размером порядка 6 нм позволяет защитить содержимое капсулы от воздействия иммунной системы организма. Это дает возможность помещать в капсулы инсулин-продуцирующие клетки животного, которые иначе были бы отторгнуты организмом.

В настоящее время все большее распространение получают миниатюрные устройства, которые могут быть помещены внутрь организма для диагностических, а возможно, и лечебных целей.

Современное устройство, предназначенное для исследования желудочно-кишечного тракта, имеет размер несколько миллиметров, несет на борту миниатюрную камеру и систему освещения. Полученные кадры передаются наружу.

Такие устройства было бы неправильно относить к области наномедицины. Однако открываются широкие перспективы их дальнейшей миниатюризации и объединении с наносенсорами, бортовыми системами управления и связи на основе молекулярной электроники и других нанотехнологий. В дальнейшем такие устройства могут быть снабжены приспособлениями для автономного передвижения и манипуляторами. Они смогут проникать в нужную точку организма, собирать там диагностическую информацию, доставлять лекарственные средства и, в более отдаленной перспективе, осуществлять «нанохирургические операции» – разрушение атеросклеротических бляшек, уничтожение клеток с признаками злокачественного перерождения, восстановление поврежденных нервных волокон и т. д.

Вывод

Нанотехнологии могут внести большой вклад в медицину. С их помощью могут быть решены многие проблемы медицины. И таким образом, использование классических методов лечения в сочетании с нанотехнологиями позволит на порядок улучшить качество терапии многих заболеваний, а также улучшит качество обследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рыжонков Д.И. Наноматериалы / Рыжонков Д.И., Лёвина В.В., Дзидзигури Э.Л. // – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010. – 365 с.

2. Valavanidis.A. Engineered Nanomaterials for Pharmaceutical and Biomedical Products New Trends, Benefits and Opportunities / Valavanidis A., Vlachogianni T. // – Journal of Pharmacological Reports,2016. – 8 с.

3. Лау А.К.-Т. Нано- и биокомпозиты / Лау А.К.-Т., Хуссейн Ф., Лафди Х. // – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. – 393 с.

SUMMARY

USE OF MATERIALS WITH NANOSTRUCTURED SURFACE

Petrova Valeriya, 3th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The technology of using materials with a nanostructured surface in medicine is considered.
Key words: *materials with nanostructured surface, nanotechnology, microcapsules.*

REFERENCES

1. Ryzhonkov D.I. Nanomaterials / Ryzhonkov D.I., Lyovina V.V., Dzidziguri E.L. // – M .: BINOM. Laboratory of Knowledge, 2010. – 365p.

2. Valavanidis.A. Engineered Nanomaterials for Pharmaceutical and Biomedical Products New Trends, Benefits and Opportunities / Valavanidis A., Vlachogianni T. // – Journal of Pharmacological Reports, 2016. – 8p.

3. Lau A.K.-T. Nano – and biocomposites / Lau A.K.-T., Hussein F., Lafdi H. // – M .: BINOM. Laboratory of knowledge, 2015-393 p.

РАЗРАБОТКА ПРОЦЕДУРЫ ОБУЧЕНИЯ СОТРУДНИКОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ

Просекова К.Е., студ. 4 курса
Руководители: **Каухова И.Е.**, д. фарм. н., профессор.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
Скоркина С., специалист по надлежащим производственным практикам, ООО «Новартис Нева»,
194362, Санкт-Петербург, дорога В Каменку, 40-3. Российская Федерация

***E-mail*:** katerina.prosekova@pharminnotech.com

Разработана процедура, описывающая процесс обучения, квалификации и сертификации персонала, исполняющих GxP-релевантные обязанности, а также в соответствии с текущими требованиями GxP. Данная процедура будет применима ко всему персоналу, включая временных сотрудников, консультантов, сотрудников контактных организаций, внешних поставщиков услуг, которые выполняют или оказывают поддержку в выполнении GxP действий, чья деятельность регулируется правилами GxP, а также чья деятельность может повлиять на качество продукта.

Ключевые слова: *обучение персонала, сертификация, квалификация, GxP.*

Человеческий фактор – один из основных источников риска для качества продукции, так как большинство процедур в фармацевтической промышленности не настолько автоматизированы, как в ряде других отраслей и требует непосредственного участия человека. Весь персонал должен быть обучен, квалифицирован и/или сертифицирован, прежде чем приступить к самостоятельному выполнению назначенных GxP-активностей. Персонал должен пройти базовые тренинги по качеству, GxP, технические тренинги, тренинги по безопасности, охране труда и гигиене, в соответствии со специфическими требованиями к должности, включая достаточный практический тренинг.

Экспериментальная часть

Персонал может быть привлечен к выполнению обязанностей, связанных с GxP только после того, как будет полностью обучен выполнению необходимых задач, и квалификация сотрудника будет задокументирована. Записи по обучению должны содержать наименование тренинга, даты проведения обучения, метод проведения обучения, ссылка на приложенные материалы по обучению, имя и подпись тренера и обучающегося. В связи с этим была разработана таблица, отображающая уровень обучения/желаемого результата обучения и исполнения.

Таблица 1

Обучение по процедурам: уровень обучения/желаемого результата обучения и исполнения

Уровень обучения	Желаемый результат обучения и исполнения.
Чтение и понимание	Осведомленность о содержании процедуры и задачи с низким уровнем сложности
Чтение и проверка	Продемонстрировано понимание процедуры и выполнение задач низкого уровня сложности. Понимание оценивается проверочным заданием.
Электронный курс обучения	Продемонстрировано понимание процедуры, для которой недостаточно простого прочтения текста процедуры. Понимание может быть оценено проверочным заданием.
Обучение в аудитории	Продемонстрировано понимание процедуры, для которой недостаточно простого прочтения текста процедуры и для достижения понимания процедуры и/или требуемой компетенции необходимо взаимодействие с обучаемым. Понимание может быть оценено проверочным заданием.
Практическое обучения	Продемонстрировано понимание текста процедуры и способность самостоятельного выполнения задачи. Понимание и компетенция выполнения оценивается в процессе оценки квалификации или сертификации и наблюдением квалифицированным тренером.

Записи об обучении сотрудников должны быть доступны для проверки как документальное подтверждение квалификации сотрудников для выполнения закрепленных за ними обязанностей. Бумажная документация о проведенном обучении должна храниться в отделе персонала или в подразделении у ответственного сотрудника, и должна быть доступна для инспекции с целью подтверждения квалификации работающего персонала. Оценка эффективности системы обучения сотрудников проводится посредством анализа отчетов и включает показатели эффективности для планируемых и проведенных тренингов. Оценка эффективности деятельности используется также для определения уровня выполнения и эффективности годового плана обучения и индивидуального тренинг-плана сотрудника.

Процесс состоит из трех обязательных шагов: постановка целей и планирование развития, полугодовая оценка эффективности, ежегодная итоговая оценка эффективности.

Выводы

Разработана процедура обучения сотрудников фармацевтического предприятия, описан процесс обучения, сертификация и квалификации персонала, а также были описаны общие требования к процессу обучения. Были кратко описаны требования к ведению документации при обучении и принципы оценки эффективности деятельности сотрудников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств: приказ Министерства промышленности и торговли РФ от 14 июня 2013 г. № 916 [Электронный ресурс] // Справочно-правовая система «КонсультантПлюс».

SUMMARY

DEVELOPMENT OF THE PROCEDURE OF TUTORING OF STAFF OF THE PHARMACEUTICAL ENTERPRISE

Prosekova K.E., 4th year student
St. Petersburg Chemical Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The procedure describing process of tutoring, the qualification and certification of personnel fulfilling GxP-relevant duties and also according to the current requirements of GxP is developed. This procedure will be applicable to all personnel, including seasonal employees, consultants, the staff of the contact organizations, external service providers who carry out or give support in realization of GxP of actions whose activity is regulated by the rules GxP and also whose activity can affect quality of a product.

***Key words**: tutoring of personnel, certification, qualification, GxP.*

REFERENCES

1. The rules for the organization of production and quality control of medicines: Order of the Ministry of Industry and Trade of the Russian Federation of June 14, 2013 No. 916 [Electronic resource] // Reference and legal system «Consultant Plus».

РАЗРАБОТКА ТЕХОЛОГИИ И СОСТАВА ЛАМЕЛЛЯРНОГО КРЕМА ДЛЯ СУХОЙ КОЖИ

Проскурнина Д.А., студ. 4 курса
Руководитель: **Басевич А.В.,** канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** proskurnina.daryana@pharminnotech.com

В статье представлен современный взгляд на причины формирования сухой кожи, обсуждается возможность специализированного ухода, путем применения косметического средства, представляющего собой ламеллярную эмульсию.

Ключевые слова: *сухая кожа, специализированный уход, косметическое средство, ламеллярная эмульсия.*

В наше время всё больше людей сталкиваются с проблемой сухой кожи. По статистике, данный тип кожи лица беспокоит более половины женщин нашей планеты [1].

Причиной сухости кожи являются пониженная активность сальных желез и усиленное испарение влаги с поверхности кожи. Данному типу эпидермиса свойственны такие проблемы, как шелушение, стянутость, неприятные ощущения, а также признаки раннего старения. Сухая кожа сверхчувствительна к ветру, влаге, солнцу, холоду и другим неблагоприятным воздействиям, поэтому она нуждается в специфическом уходе [1].

Косметическое средство – «всякое вещество или смесь, предназначенная для нанесения на наружные поверхности организма человека (эпидермис, волосяной покров, ногти, губы и наружные половые органы) или зубы и слизистые оболочки полости рта с единственной или преимущественной целью их очищения, придания им приятного запаха, изменения их внешнего вида, их защиты, поддержания их в хорошем состоянии или коррекции запаха тела» [2].

Ламеллярные эмульсии – это особый вид эмульсии на основе фосфолипидов – молекул, которые так же, как и церамиды, способны образовывать упорядоченные структуры [3]. В отличие от обычной эмульсии, представляющую собой капельки масла, окруженные водой (или растворителем), ламеллярная эмульсия их не имеет, а есть непрерывный липидный слой, между которым находится водная прослойка. Такие эмульсии не только не повреждают липидный слой кожи, а напротив органично встраиваются в него, залечивают повреждения и восстанавливают его целостность.

В косметологии традиционно основой косметических средств являются 2 типа эмульсий: «вода в масле» и «масло в воде», имеющие капельное строение, отличное от строения кожи. Агрессивные компоненты, применяемые в качестве эмульгаторов, разбивают на мелкие капли воду и масло, образующие крем. То же самое они проделывают и со структурами кожи, перестраивая её липиды в форму капель. При длительном контакте с такими веществами происходит вымывание липидов кожи, что ведёт к кожным проблемам, ускоряется процесс старения, кожа лишается защиты. Впоследствии данные недостатки были устранены путем разработки уникальной формулы нового подхода при разработке средств, структура которой по составу и структуре схожа с липидами кожи человека – ламеллярная эмульсия [3].

Цель работы: проанализировать современный рынок косметических средств компонентов основы, разработать технологию и состав ламеллярной эмульсии.

Экспериментальная часть

На первом этапе, после изучения современного рынка косметических средств, было выяснено, что ламеллярная эмульсия способна восстанавливать кожу, имитируя строение эпидермиса, тогда как традиционные крема типа «вода в масле» снижают проницаемость кожи за счёт окклюзии, которая приводит к

образованию пленки на коже после нанесения крема. Пленка, в свою очередь, препятствует трансэпидермальной потере воды и повышает влажности кожи. Данный эффект нежелателен, потому что блокирует сигнал к выработке собственных липидов кожи и снижает барьерную функцию кожи. Ламеллярная эмульсия, наоборот, за счёт своей уникальной структуры защищает кожу от обезвоживания и восстанавливает её эпидермальный барьер. Также ламеллярная эмульсия служит контейнером для биологически активных веществ и доставляет их в глубокие слои кожи. Она способствует активации собственных процессов кожи (см. рисунок 1).



Рис. 1. Структурные особенности поверхности кожи и наносимых на нее косметических средств

Что касается компонентов, способствующих снижению эффекта сухой кожи, то их существует большое количество, которое можно разделить на следующие группы:

1. гигроскопичные агенты (глицерин, гиалуроновая кислота) притягивают и удерживают в клетках кожи молекулы воды для поддержания адекватного уровня увлажнения;

2. масла (Ши, кокоса, подсолнечника, абрикоса) укрепляют защитный барьер, позволяют сохранить влагу в клетках, а значит, плотность и упругость кожи;

3. AHA-кислоты (молочная, гликолевая) и растительные ферменты, которые улучшают тон и текстуру кожи, сглаживают мелкие морщинки;

4. антиоксиданты (экстракты зеленого чая и виноградных косточек, витамин Е и корень солодки) противостоят окислительному процессу в клетках кожи и нейтрализуют негативные последствия деятельности свободных радикалов – основной причины старения;

5. керамиды действуют по принципу цемента: удерживают связи между клетками и препятствуют испарению межклеточной жидкости;

6. комплекс витаминов группы В: разглаживают, снимают раздражение, активируют выработку коллагена и осветляют темные пятна [4].

На основе предварительного изучения были выбраны следующие эмульгаторы: Arachidyl alcohol, C14-22 Alcohols & C12-20 Alkyl Glucoside, Cetearyl Olivate. (таблица 1).

Таблица 1

Анализ эмульгаторов Arachidyl Alcohol, C14-22 Alcohols & C12-20 Alkyl Glucoside, Cetearyl Olivate

Наименование сырья / Свойства	Arachidyl alcohol	Cetearyl Olivate	C14-22 Alcohols & C12-20Alkyl Glucoside
Растительное происхождение	+	+	+
Быстрая впитываемость	+	+	+
Устойчивость к гидролизу	+	+	+
Гипоаллергенность	+	+	+
Солнцезащитный фактор	-	+	-
Увлажняющее действие	низкое	высокое	среднее
Легкость текстуры	+	+	+

На основание данных представленных в таблице 1, в качестве основного компонента был выбран комплексный эмульгатор Cetearyl Olivate.

Вывод

В ходе изучения современного рынка косметических средств для сухой кожи было установлено, что наиболее эффективно использовать ламеллярную эмульсию с использованием эмульгатора Cetearyl Olivate.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Сухость кожи. Причины и механизмы возникновения. Принципы коррекции//Журнал дерматовенерологии и косметологии. – 2010. – № 2. – 10–13 с.

2. ГОСТ 32048-2013 Продукция парфюмерно-косметическая. Термины и определения [Электронный ресурс] http://docs.cntd.ru/document/1200134851

3. Хорст Шпиллер. Клиническая апробация ламеллярных косметических средств (литературный обзор). [Электронный ресурс]: http://www.dr-spiller.com.ua/page/text/name=approbation

4. Основы косметической химии. Функциональные ингредиенты и биологически активные вещества. Том 2 / под ред Т.В. Пучковой. – М.: ООО «Школа косметических химиков», 2017 – 231 с.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY AND COMPOSITION OF LAMELLAR CREAM FOR DRY SKIN

Proskurnina D.A., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The article presents a modern look at the causes of the formation of dry skin, discusses the possibility of specialized care, through the use of cosmetics, which is a lamellar emulsion.

Key words*: dry skin, specialized care, cosmetic, lamellar emulsion.*

REFERENCES

1. Arabian E.R., Sokolovsky E.V. Dry skin Causes and mechanisms occurrence. Principles of correction // Journal of Dermatology and Cosmetology. – 2010. – № 2. – 10-13 p.

2. GOST 32048-2013 Perfumery and cosmetic products. Terms and definitions [Electronicresource]http://docs.cntd.ru/document/12001341.

3. Horst Spiller. Clinical approbation of lamellar cosmetics (literature review). [Electronicresource]: http://www.dr-spiller.com.ua/page/text/name=approbation

4. Bases of cosmetic chemistry. Functional ingredients and biologically active substances. Volume 2 / ed. By T.V. Puchkova – M.: Ltd «School of cosmetic chemists», 2017. – 231 p.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНСТАНТ ФИЛЬТРОВАНИЯ ПРИ РАЗРАБОТКЕ ПРОЦЕССА ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРА САХАРНОГО СИРОПА

Пузикова М.Е., маг. 2 года обучения
Руководитель: **Сорокин В.В.,** канд. фарм. наук, доцент,
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** marya.puzikova@ya.ru

Методом линейной аппроксимации рассчитаны экспериментальные значения параметров фильтрации растворов сахарного сиропа (сопротивление фильтра и удельное сопротивление осадка) на основе измерения времени фильтрации фиксированных объемов раствора сиропа.

Ключевые слова: *фильтрование, сахарный сироп, удельное сопротивление осадка.*

В технологии производства сахарного сиропа высокой степени очистки одной из важнейших операций является очистка горячего раствора, смешанного с сорбентом на основе активированного угля, фильтрованием на пористом фильтре [1]. Однако, данный процесс сильно зависит от небольших, но не всегда учитываемых различий в образовании осадка, что не позволяет предсказать с достаточной точностью скорость фильтрации. Тем не менее, простую теорию фильтрации можно применить для масштабирования процесса от лабораторной до промышленной установки [2].

Таким образом, целью настоящей работы являлось определение таких параметров фильтрации, как удельное сопротивление осадка α и сопротивление фильтровальной ткани Rf . Принципиальное значение имеет удельное сопротивление осадка, в то время как значение сопротивления фильтровальной ткани может быть получено из справочных данных.

Основное уравнение фильтрации имеет вид:

$$\frac{d(\frac{V}{A})}{dt} = \frac{\Delta P}{\mu(R_f + \alpha \cdot c \cdot \frac{V}{A})} \quad (1)$$

где V – объем собранного фильтрата, м^3; A – площадь фильтрации, м^2; t – время фильтрации, с; ΔP – изменение давления, Па; μ – коэффициент динамической вязкости, Па·с; R_f – удельное сопротивление осадка, м$^{-1}$; α – удельное сопротивление осадка, м/кг; c – удельная теплоемкость, Дж/(кг·К).

Интеграл уравнения (1) можно записать как:

$$\frac{R_f}{\Delta P/\mu} + \frac{\alpha \cdot c}{2\left(\frac{\Delta P}{\mu}\right)A} \cdot \frac{V}{A} = \frac{t}{V/A} \quad (2)$$

Экспериментальная часть

Для определения констант фильтрации были проведены экспериментальные измерения времени фильтрации фиксированных объёмов сахарного сиропа, содержащего 5% масс. активированного угля при температуре 80°С, что соответствует оптимальным параметрам производственного процесса. Лабораторная установка позволяла создать перепады давлений ΔP, равные 20 кПа и 10,7 кПа. Общий объем пропущенного фильтрата в каждом опыте составил 40мл. В качестве фильтра использовался бумажный фильтр «красная лента» с поверхностью фильтрации 0,001 м^2. Экспериментальные значения времени фильтрации приведены в таблице 1.

Таблица 1

Измеренные значения времени фильтрации и рассчитанные значения интеграла уравнения (2)

		ΔP = 20 кПа		ΔP = 10,7 кПа	
L	**V/A**	**t**	**t/(V/A)**	**t**	**t/(V/A)**
$1 \cdot 10^{-5}$	0.01	144	$1.44 \cdot 10^4$	180	$1.8 \cdot 10^4$
$2 \cdot 10^{-5}$	0.02	314	$1.57 \cdot 10^4$	480	$2.4 \cdot 10^4$
$3 \cdot 10^{-5}$	0.03	519	$1.73 \cdot 10^4$	1020	$3.4 \cdot 10^4$
$4 \cdot 10^{-5}$	0.04	774	$1.935 \cdot 10^4$	2280	$4.5 \cdot 10^4$

Для аппроксимации зависимости интеграла уравнения (2) от объема пропущенного фильтрата через единицу площади фильтра использовалось ПО MathCad Prime 5. Приведенная на рисунке 1 зависимость в данных координатах имеет характер, близкий к линейному.

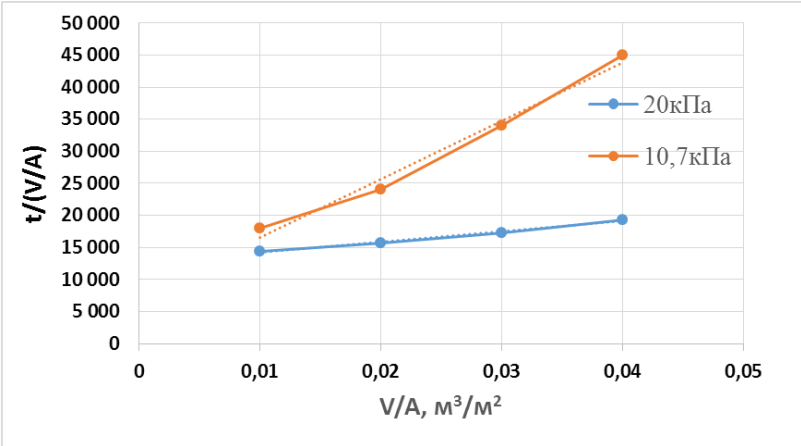


Рис. 1. Зависимость интеграла уравнения (2) от объема пропущенного фильтрата через единицу площади фильтра

Для вычисления использовалась функция polyfitc с доверительным интервалом 98%. Рассчитанные значения коэффициентов линейного уравнения $f\left(\frac{V}{A}, b, a\right) = a * \frac{V}{A} + b$ при перепаде давления 20 кПа составляют $a = 2{,}045 \cdot 10^5$, $b = 1{,}178 \cdot 10^4$, а при 10,7 кПа $a = 8 \cdot 10^5$, $b = 9{,}33 \cdot 10^3$.

Полученные значения позволили рассчитать коэффициент удельного сопротивления осадка по уравнению (3):

$$\alpha = \frac{2 \cdot \Delta P}{\mu \cdot c} \quad (3)$$

При 20 кПа значения удельного сопротивления осадка равны $5{,}47 \cdot 10^8$ м$^{-1}$, а при 10,7 кПа – $1{,}2 \cdot 10^8$ м$^{-1}$.

Из основного уравнения фильтрации (1) были найдены значения удельного сопротивления фильтра. Они составили $2{,}7 \cdot 10^8$ м$^{-1}$ для перепада давления в 20 кПа и $2 \cdot 10^8$ м$^{-1}$ для перепада давления в 10,7 кПа.

Вывод

Таким образом, рассчитанные значения удельного сопротивления осадка позволяют с достаточной точностью рассчитать необходимую поверхность фильтра для установки очистки сахарного сиропа при заданной производительности, если использовать фильтры с известным сопротивлением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Меньшутина Н.В., Мишина Ю.В., Алвес С.В., Гордиенко М.Г., Гусева Е.В., Троянкин А.Ю. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства. Ч. 2. М.: Издательство БИНОМ; 2013: 480.

2. Романков П.Г., Фролов В.Ф., Флисюк О.М. Методы расчета процессов и аппаратов химической технологии (примеры и задачи). СПб.: ХИМИЗДАТ; 2009: 544.

SUMMARY

PRACTICAL DETERMINATION OF FILTERING CONSTANTS WHEN DEVELOPING THE PROCESS OF PREPARING A SOLUTION OF SUGAR SYRUP

Puzikova M.E., 2nd year magistr student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The method of linear approximation is used to calculate the experimental values of the filtration parameters of sugar syrup solutions (filter resistance and resistivity of the precipitate) based on the measurement of filtration time for fixed volumes of syrup solution.

Key words: *filtration, sugar syrup, specific sediment resistivity.*

REFERENCES

1. Menshutina N.V., Mishina Y.V., Alves S.V., Gordienko M.G, Guseva E.V., Troyankin A.Y. Innovative technologies and equipment for pharmaceutical production. Vol. 2. M.: Publishing house BINOM; 2013: 480. (in Russian).

2. Romankov P.G., Frolov V.F., Flisyuk O.M. Methods for calculating the processes and devices of chemical technology (examples and tasks). SPb.: KHIMIZDAT; 2009: 544. (in Russian).

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЛИНЕЙНОСТИ И СМЕЩЕНИЯ ИЗМЕРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ С ПОМОЩЬЮ ПРОГРАММЫ MINITAB

Резниченко А.А., маг. 2 года обучения

Руководитель: **Сорокин В.В.,** канд. фарм. наук, доцент,

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

E-mail: anna.reznichenko@pharminnotech.com

Разработана методика оценки линейности и смещения измерительной системы с помощью программы Minitab для использования её в аналитической лаборатории при определении pH растворов.

Ключевые слова: *линейность, смещение, измерительная система, Minitab.*

Современное производство лекарственных средств должно быть организованно так, чтобы лекарственные средства гарантированносоответствовали своему назначению и предъявляемым к ним требованиям и несоздавали риска для потребителей из-за нарушения условий безопасности, качестваили эффективности. Для достижения этой цели на предприятии-производителе должна быть создана система обеспечения качества, включающая в себя организациюработы по GMP, контроль качества и систему анализа рисков.

Контроль качества проводится за счет измерений и мониторинга данных. Для обеспечения уверенности в данных, полученных во время измерений и мониторинга, следует обеспечить подтверждение того, что средства мониторинга и измерительной техники пригодные для использования, и поддерживается их необходимая точность и соответствие принятым эталонами.

Все составляющие элементы измерительной системы ведут к появлению погрешности полученных результатов. Существует пять категорий погрешностей измерительных систем: стабильность, смещение, линейность, сходимость и воспроизводимость.

Сходимость и воспроизводимость относятся к измерительной системе в целом и требуют дополнительных исследований. Стабильность, смещение и линейность напрямую связаны с измерительным прибором, их оценивают в ходе поверок. Они определяют, насколько точно прибор или датчик определяет значение параметра.

Смещение указывает, насколько близки измерения к эталонным значениям. Положительное смещение указывает на то, что калибровка дает завышенные результаты. Отрицательное смещение указывает на недооценку значений. Линейность проверяет, насколько точны измерения в ожидаемом диапазоне измерений. Линейность характеризуется наклоном и указывает, имеет ли датчик одинаковую точность для всех эталонных значений или нет [2].

Исследование линейности и смещения должно включать пять эталонных образцов с 12 измерениями для каждого, что необходимо, чтобы собрать информацию о среднем смещении для каждого целевого значения [1].

Экспериментальная часть

Для реализации данного исследования в программе для статистического анализа Minitab на примере измерения pH стандартных растворов необходимо для заранее полученных данных измерений, представленных в таблице 1 реализовать следующий алгоритм действий [3].

1. Войдите в меню **Stat | Quality Tools | Gage Study** и нажмите на **Gage Linearity and Bias Study**.

2. Введите «Образец» в поле **Part numbers**.
3. Введите «Эталон» в поле **Referencevalues**.
4. Введите «Измерение» в поле **Measurementdata**.
5. Введите в поле **Processvariation**число **2**.
6. Нажмите на **OK**.

Таблица 1

Результаты измерений ph стандартных образцов

Образец	Эталон	Измерение	Образец	Эталон	Измерение	Образец	Эталон	Измерение
1	2	2,7	2	4	3,9	4	8	7,8
1	2	2,5	2	4	4,0	4	8	7,8
1	2	2,4	2	4	4,1	4	8	7,8
1	2	2,5	2	4	3,8	4	8	7,7
1	2	2,7	3	6	5,8	4	8	7,8
1	2	2,3	3	6	5,7	4	8	7,5
1	2	2,5	3	6	5,9	4	8	7,6
1	2	2,5	3	6	5,9	4	8	7,7
1	2	2,4	3	6	6,0	5	10	9,1
1	2	2,4	3	6	6,1	5	10	9,3
1	2	2,6	3	6	6,0	5	10	9,5
1	2	2,4	3	6	6,1	5	10	9,3
2	4	5,1	3	6	6,4	5	10	9,4
2	4	3,9	3	6	6,3	5	10	9,5
2	4	4,2	3	6	6,0	5	10	9,5
2	4	5,0	3	6	6,1	5	10	9,5
2	4	3,8	4	8	7,6	5	10	9,6
2	4	3,9	4	8	7,7	5	10	9,2
2	4	3,9	4	8	7,8	5	10	9,3
2	4	3,9	4	8	7,7	5	10	9,4

Minitab генерирует график, а также таблицу вычислений, по которым можно сделать выводы о линейности и смещении процесса, которые представлены на рисунке 1.

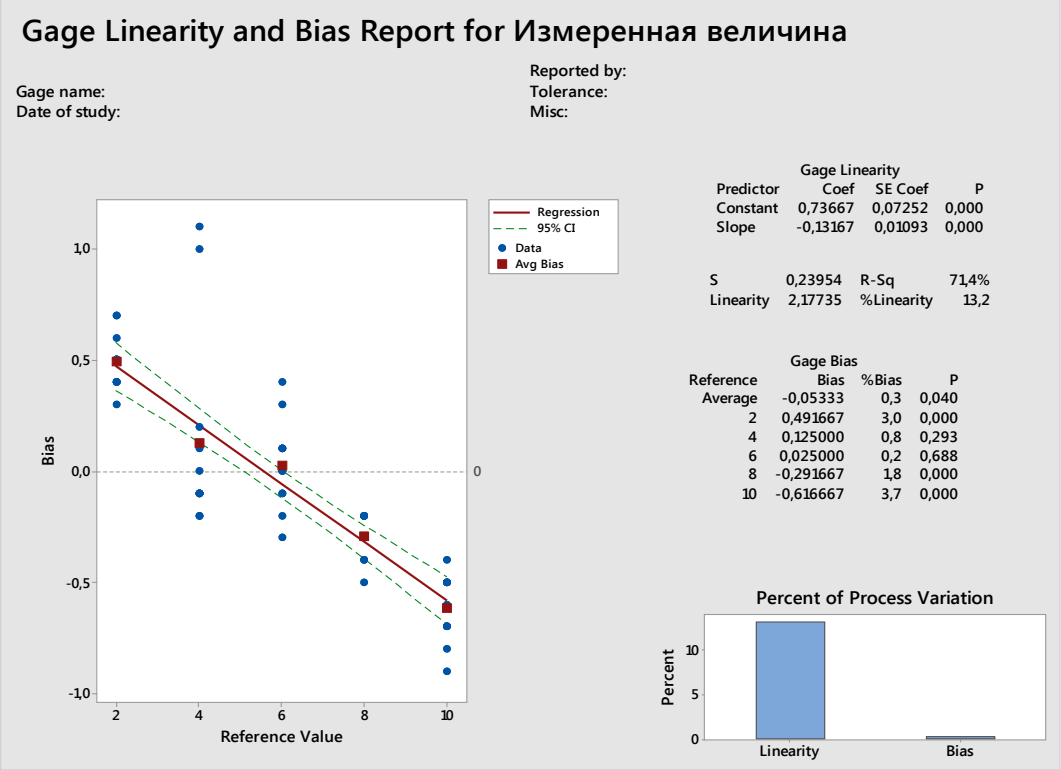


Рис. 1. Графическое изображение результатов анализа измерительной системы

Вывод

1. Вероятность для линейности (Slope) p=0.00<0.05, значит система не линейна и имеет разное смещение во всем диапазоне значений.

2. Среднее значение вероятности для смещения (Bias) p=0.04<0.05, значит смещение системы в общем есть и является статистически значимым, нона интервале 4 < pH < 6 оно отсутствует.

3. Поэтому, несмотря на отсутствие линейности системы и достаточно большое смещение, мы можем использовать данную измерительную систему, но на ограниченном участке, при 4 < pH < 6.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов В.Г., Шараев П.Н. Основы контроля качества лабораторных исследований: Учебное пособие. Ижевск: Изд-во Ижевской гос. мед. академии; 2008: 82 с.

2. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 1. Основные положения и определения [Текст] : ГОСТ Р ИСО 5725-1-2002. – Введ. с 2002-01-11 (с изменениями от 16.01.2015).

3. Newton I. Minitab Cookbook. – UK, Packt Publishing Ltd.; 2014: 321.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF A METHODOLOGY FOR EVALUATING A LINEARITY AND BIAS OF A MEASURING SYSTEM WITH USING THE MINITAB PROGRAM

Reznichenko A.A., 2nd year magistr student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A methodology has been developed for evaluating the linearity and bias of a measuring system with using the Minitab program for applying in an analytical laboratory for determining the pH of solutions.

Key words: *linearity, bias, measuring system, Minitab.*

REFERENCES

1. Ivanov V.G., Sharayev P.N. Osnovy kontrolya kachestva laboratornykh issledovaniy: Uchebnoye posobiye. Izhevsk Izd-vo Izhevskoj gos. m med. akademii; 2008: 82.
2. Tochnost (pravilnost i pretsizionnost) metodov i rezultatov izmereniy. Chast Osnovnyye polozheniya i opredeleniya [Tekst] : GOST R ISO 5725-1-2002. – Vved. s 2002-01-11 (s izmeneniyami ot 16.01.2015).
3. Newton I. Minitab Cookbook. – UK, Packt Publishing Ltd.;2014: 321.

ИЗУЧЕНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУППОЗИТОРИЕВ

Сабуканова Е.И., маг. 2 года обучения
Руководители: **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*:** ekaterina.sabukanova@pharminnotech.com

Представлены результаты исследования реологических свойств современных суппозиторных основ

Ключевые слова: *суппозитории, реологические свойства, вязкость.*

Суппозитории применяются в медицинской практике более 4500 тысяч лет. В России они являются традиционной лекарственной формой благодаря потребительским, биофармацевтическим, технологическим преимуществам [1]. В данной лекарственной форме вспомогательные вещества составляют более 90% и регулируют все основные свойства, в том числе полноту, скорость всасывания и фармакологическую активность действующих веществ [2]. Исходя из этого, выбор оптимальной основы для суппозиториев на этапе разработки нового лекарственного средства является актуальным и значимым.

Критериями, определяющими устойчивость суппозиториев, их способность к формированию, сопротивлению разрушаться и деформироваться в процессе изготовления, упаковки и хранения, являются их структурно-механические свойства. К этим свойства относят вязкость, упругость, пластичность, прочность, пределы прочности и текучести, модули упругости и вязкости [2]. В расплавленном состоянии вязкость основ оказывает влияние на такие технологические и потребительские показатели, как точность дозирования, скорость диффузии и высвобождения действующих веществ из основы, на предотвращение седиментации частиц дисперсной фазы.

Целью работы явилось исследование реологических свойств некоторых, различных по гидрофильности, суппозиторных основ.

Материалы и методы исследования

В качестве исследуемых объектов были выбраны следующие основы: гидрофобные (масло какао), дифильные (Суппоцир NA 15, Суппоцир NAS 50, смеси Суппоцир NA 25 и Суппоцир NAS 50 в соотношении 1:1, Витепсол H15, Витепсол W35, смесь Витепсол H15 и Витепсол W35 в соотношении 1:1), и гидрофильные – (полиэтиленооксид (ПЭО) -1500, смесь ПЭО-1500 и ПЭО-400 в соотношении 9:1). Вышеперечисленные основы были отобраны в связи с их широким применением в технологии суппозиториев.

Эксперимент проводили на ротационном вискозиметре «Реотест-2» с коаксиальной цилиндрической системой в температурном диапазоне от 37 до 40 ºС. Данный диапазон был выбран с целью воспроизведения заводских условий на стадии выливания суппозиторной массы в контурно-ячейковую упаковку.

Для установления консистентных свойств системы навески суппозиторных композиций расплавляли на водяной бане, помещали в измерительное устройство и термостатировали при соответствующей температуре. Вращение цилиндра осуществляли при двенадцати последовательно увеличивающихся скоростях сдвига, регистрируя показатели прибора на каждой ступени, после чего производили разрушение структуры изучаемой системы на максимальной скорости в течение 3 минут. После 3 минут регистрировали показатели прибора на каждой из двенадцати скоростей сдвига при их уменьшении [3].

Результаты исследования и их обсуждение

На основании полученных результатов были рассчитаны величины предельного напряжения сдвига и эффективной вязкости и построены реограммы течения систем (рис. 1-3).

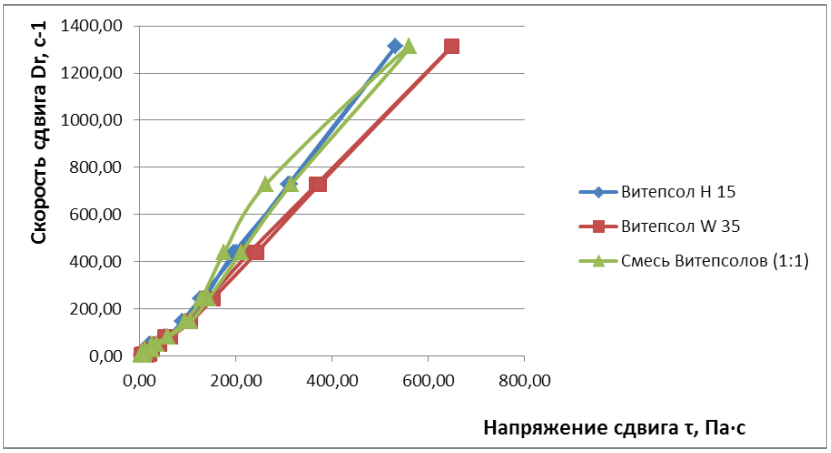


Рис. 1. Кривые течения основ Витепсол H15, Витепсол W35 и смеси Витепсол H15:Витепсол W35 в соотношении 1:1

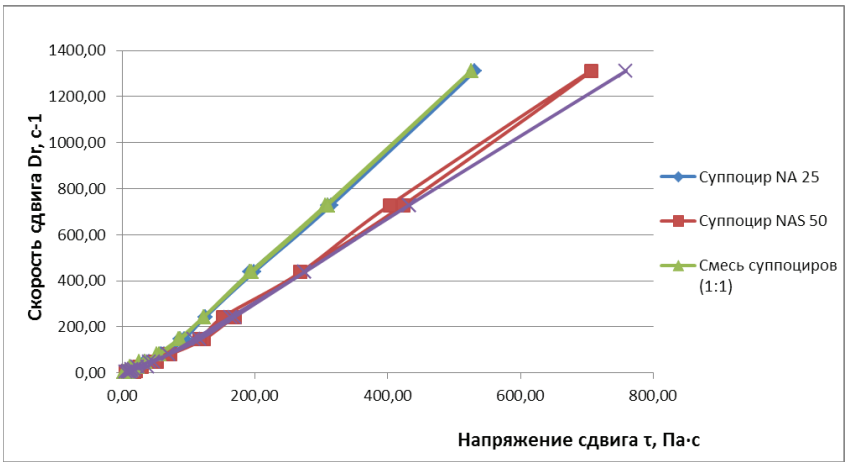


Рис. 2. Кривые течения основ Суппоцир NA 25, Суппоцир NAS 50, смеси Суппоцир NA 25:Суппоцир NAS 50 в соотношении 1:1 и масла какао

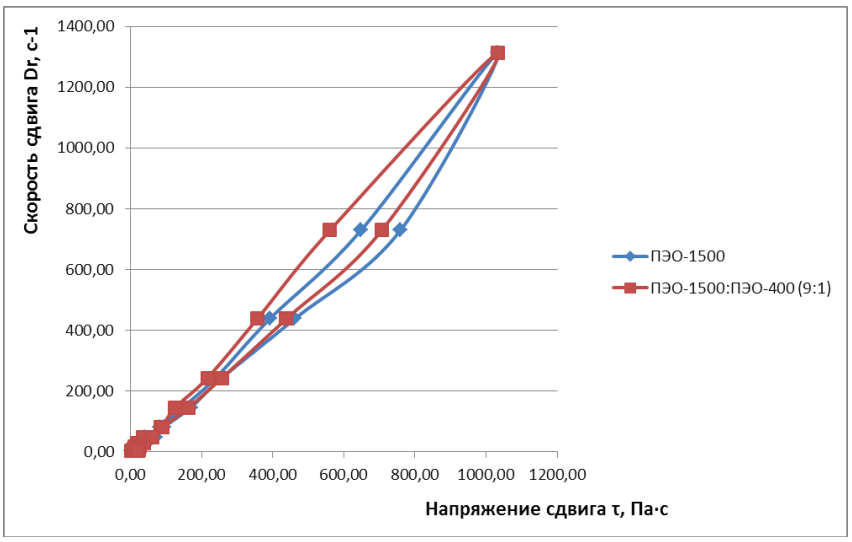


Рис. 3. Кривые течения основ ПЭО-1500 и ПЭО-1500:ПЭО-400 (9:1)

Установлено, что основы Витепсол, Суппоцир и масло какао в расплавленном состоянии ведут себя почти как ньютоновские жидкости (рис. 1 и рис. 2). Однако в основах Суппоцир, Витепсол H15, Витепсол W35 и смеси Витепсол H15:Витепсол W35 в соотношении 1:1 значения предельных напряжений сдвига и эффективной вязкости на восходящей и нисходящей кривой реограмм различаются, что говорит о сохранении в незначительной степени свойства структурированных систем. При промышленном производстве такие основы будут обладать достаточной текучестью, их можно использовать на разнообразном производственном оборудовании, они легко перекачиваются по трубопроводам, процесс дозирования осуществляется с достаточной точностью.

Гидрофильные основы (рис. 3) в расплавленном состоянии имеют псевдопластический характер течения, т.е. вязкость основ снижается при возрастании скорости сдвига [3]. Получены характерные петли гестерезиса, подтверждающие образование структурированной системы с выраженными тиксотропными свойствами. Эти системы в состоянии покоя способны восстанавливать свою структуру в течение определенного периода времени.

Выводы

Изучены реологические свойства суппозиторных основ при температуре ведения технологической операции розлива суппозиторной массы в контурно-ячейковую упаковку. Установлено, что все основы представляют собой структурированные системы. Наиболее выраженные тиксотропные свойства отмечаются у композиций на основе ПЭО.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаммель, И. В. Эволюция номенклатуры вспомогательных веществ в технологии суппозиториев / И. В. Гаммель, Н. В. Пятигорская, И. П. Рудакова // Фармация. – №1. – С. 3-7.

2. Фармацевтическая технология. Суппозитории [Текст]: учебное пособие / К. В. Алексеев, Е. В. Блынская, С. А. Кедик, С. К. Агапова; под ред. проф. С. А. Кедика. – Москва: Институт фармацевтических технологий, 2015. – 554 с.

3. Полковникова, Ю.А. Исследование структурно-механических свойств суппозиториев с мексидолом / Ю.А. Полковникова, Е.Н. Мельникова, Н. П. Селина // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №1. – С. 1853-1859.

4. Шрамм, Г. Основы практической реологии и реометрии / Г. Шрамм; Пер. с англ. И. А. Лавыгина; Под ред. В. Г. Куличихина. – М.: Колос – 311 с.

SUMMARY

THE STUDY OF THE RHEOLOGICAL PROPERTIES OF SUPPOSITORIES

Sabukanova E.I., 1st year master student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The results of the study of the rheological properties of modern suppository bases are presented.

Key words: suppositories, rheological properties, viscosity.

REFERENCES

1. Gammel, I. V. Evolution of the nomenclature of excipients in the technology of suppositories / I. V. Gammel, N. V. Pyatigorskaya, I. P. Rudakova // Pharmacy. – №1. – P. 3 – 7.

2. Pharmaceutical technology. Suppositories [Text]: study guide / K. V. Alekseev, E. V. Blynskaya, S. A. Kedik, S. K. Agapova; by ed. prof. S.A. Kedika. – Moscow: Institute of Pharmaceutical Technologies, 2015. – 554 p.

3. Polkovnikova, Yu.A. Study of structural and mechanical properties of suppositories with Mexidol / Yu.A. Polkovnikova, E.N. Melnikova, N. P. Selina // Modern problems of science and education. – 2015. – №1. – p. 1853-1859.

4. Schramm, G. Fundamentals of practical rheology and rheometry / G. Schramm; Per. from English I. A. Lavyygin; Ed. V. G. Kulichikhina. – M .: Kolos – 311 p.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ КОСМЕТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА ДЛЯ РОСТА ВОЛОС

Сагирова А.И., студ. 4 курса
Руководитель: **Басевич А.В.**, канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

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

Статья посвящена актуальности использования средств для роста волос на основе биологически активных веществ лекарственного растительного сырья.

Ключевые слова: *выпадение волос, андрогенетическая алопеция, рост волос.*

По статистике 96% мужчин и 79% женщин с возрастом сталкиваются с проблемой повышенного выпадения волос. По данным Американской ассоциации по выпадению волос, во всем мире около 750 тысяч человек занимаются лечением выпадения волос, а АГА составляет более 90% из всех причин выпадения волос среди мужчин в 2015 году [1].

Основной причиной выпадения волос является наличие у человека генетической предрасположенности, выливающейся в патологию, называемую андрогенетической алопецией (АГА). Во всех других случаях, будь то стресс, плохое питание, различные болезни – самым эффективным средством для борьбы с выпадением будет исключение основной проблемы.

Таким образом, средства для роста волос можно условно подразделить на 2 категории: для роста волос при АГА, для ускорения роста волос.

Экспериментальная часть

Целью настоящей работы является разработка состава и технологии косметического средства для роста волос. На первом этапе работы были изучены механизмы предотвращения выпадения волос и биологически активные вещества (БАВ) для роста волос. Результаты исследования представлены в таблице 1. Предпочтение при выборе БАВ отдавалось веществам, производимым на территории России и ЕАЭС.

Таблица 1

Классификация БАВ по механизму действия

Механизм действия БАВ для роста волос	Биологически активные вещества, используемые для роста волос
ингибирование 5-АР	Экстракты из растительного сырья: • крапивы • розмарина • водорослей; • грибов Рейши • оливы, сирени обыкновенной; • зверобоя; • дягиля лекарственного; • женьшеня (возможно, снижает синтез 5-АР); • левзеи сафлоровидной; • семян туи; • повилики отраженной; • высушенного корня софоры желтеющей; • горца многоцветкового. Полиненасыщенные жирные кислоты • гамма-линоленовая кислота, содержится в о Масло бораго (21%) о Масло черной смородины (14%) о Масло примулы вечерней (9%) о Докозагексаеновая (Масло жожоба)

Механизм действия БАВ для роста волос	Биологически активные вещества, используемые для роста волос
	Фитостеролы, которые содержатся в • пшеничных зародышах, • масле семян льна, • сое, • тыквенных семечках, • арахисе, • кукурузном масле, • тунцовом жире Цинк (витамин В6 усиливает ингибирующее действие цинка), Азелаиновая кислота • рожь • ячмень • пшеница
Противовоспалительное, антиоксидантное действие	Экстракты: • крапивы • розмарина Азелаиновая кислота Эфирные масла • корицы • мяты
Полиферация клеток дермального сосочка	Экстракты: • крапивы
Повышает уровни мРНК факторов роста	Экстракты: • высушенного корня софоры желтеющей;
Снижает уровень тестостерона	Экстракты: • крапивы Фитостеролы
Стимулирует образование новых кровеносных сосудов	Экстракты: • крапивы β-стеролы
Связывание с рецепторами андрогенов	Фитоэстрогены, содержатся в экстрактах: • дикого ямса, • хмеля, • красного клевера, • сои, • кожуры винограда, • экстракт семени льна, • шалфея, • люцерны.

В таблице 1 представлены наиболее часто используемые природные БАВ в составе косметических средств [2, 3].

Кроме этого в средствах для роста волос часто используются натуральные вещества с эффектом раздражения, применение которых увеличивает силу кровообращения и способствует более эффективной доставке питательных веществ клеткам волосяных фолликул и быстрому росту волос. К таким БАВ относятся экстракты стручкового перца, горчичного семени, эфирные масла корицы и мяты, в качестве питательных компонентов можно использовать мед, квас, настои хмеля, овса.

В разработке косметических средств для роста волос планируется использовать извлечения из листьев крапивы, корней дягиля лекарственного, зародышей пшеницы, сои, стручкового перца, горчичного семени, эфирные масла корицы и мяты, масла с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот.

Средства для роста волос можно условно разделить на смываемые и не смываемые, все средства можно выпускать в виде различных косметических изделий в разных формах и упаковках (см. рис.1). Формы средств для роста волос представлены на рис. 1.



Рис. 1. Виды, выпускаемых косметических средств для роста волос

Считаем необходимым разработку не одного, а двух средств: лосьона или сыворотки в виде спрея (несмываемое средство) и маски для кожи головы (средство на масляной основе, наносимое перед мытьем головы). Спрей не требует дополнительных приспособлений для нанесения и гигиеничен в использовании. Маска в отличие от жидких средств менее текуча, потому может более эффективно задерживаться в месте нанесения, также не требует дорогостоящих упаковок в отличие от пены.

Вывод

Была обоснована разработка косметического средства для роста волос на основе доступных отечественных биологически активных веществ. Определены виды разрабатываемых косметических средств. На основании вышеизложенного считаем перспективным разработку средства для роста волос на основе БАВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Менг Ф.М. К вопросу о распространенности заболеваний волос среди населения (научный обзор) / Ф.М. Менг // Сибирский медицинский журнал. – 2006. – № 1. – С. 23–26.

2. Алефиров А.Н. Лекция №21. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (аденома простаты). Подходы к лечению растениями. Блокаторы 5-альфа-редуктазы [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.travolekar.ru/articles/lectio/block5ar.php (Дата обращения: 16.08.2015 г.);

3. Will Hartfield. 10 Best Natural DHT Blockers That Help With Hair Loss [Электронный ресурс]. https://www.hairlossrevolution.com/best-natural-dht-blockers (Дата обращения: 10.02.2019 г.)

SUMMARY

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY AND CONSIST OF COSMETIC PRODUCT FOR HAIR GROWTH

Sagirova A.I., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The article is devoted to the relevance of the use of cosmetic product for hair growth based on biologically active substances from medicinal plants.

Key words: *hair loss, androgenetic alopecia, hair growth.*

REFERENCES

1. Meng F.M. K voprosu o rasprostranennosti zabolevanij volos sredi naseleniya (nauchnyj obzor) [Prevalence of hair diseases of the population] / Meng F.M.// Siberian medical journal. – 2006. – № 1. – P. 23–26 (in Russian);

2. Alefirov A. N. Lekciya №21. Dobrokachestvennaya giperplaziya predstatel'noj zhelezy (adenoma prostaty). Podhody k lecheniyu rasteniyami. Blokatory 5-al'fa-reduktazy [Benign prostatic hyperplasia. Approaches to herbal treatment. 5-alpha-reductase blockers]. Available at: http://www.travolekar.ru/articles/lectio/block5ar.php. (accessed 16.02.2019) (in Russian);

3. Will Hartfield. 10 Best Natural DHT Blockers That Help With Hair Loss Available at: https://www.hairlossrevolution.com/best-natural-dht-blockers (accessed 16.02.2019).

α-ГИДРОКСИКИСЛОТЫ В КОСМЕЦЕВТИКЕ. КИСЛОТНЫЕ ПИЛИНГИ И ИХ КОМПОНЕНТЫ

Салий А.О., магистрант первого года обучения

Руководитель**: Вайнштейн В.А.**, профессор каф. ПТЛП, д. фарм. наук

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, 197022, Санкт-Петербург, улица Профессора Попова д.14, Российская Федерация

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

Использование кислот в очищении кожи влечет за собой необходимость применения средств, включающих вещества, которые бы способствовали регенерации кожи и защищали ее от агрессивного воздействия факторов окружающей среды. В связи с этим направление планируемых исследований заключается в разработке состава и технологии косметической композиции на основе кислот и биологически активных компонентов, оказывающих на кожу благотворный эффект.

Ключевые слова: *космецевтика, очищение, кислотный пилинг.*

В настоящее время происходит популяризация идеи безупречной кожи, в то время как декоративная косметика начинает отходить на второй план. В связи с этим особое место занимают продукты по уходу за кожей. При этом, с целью очищения зачастую применяются различные методы эксфолиации (пилинга), основанные на отшелушивании верхнего ороговевшего слоя кожи.

По способу воздействия на кожу выделяют следующие типы пилингов: механический (скрабы); химический (кислоты); физический (лазерный, радиоволновой, ультразвуковой); биологический (ферментативный).

Химический пилинг – процедура контролируемого повреждения различных слоев кожи путем нанесения на них химических агентов. Основной целью применения пилинга является не только отшелушивание ороговевших частиц, но и стимулирование естественных процессов регенерации кожи [1].

Кислотный пилинг – разновидность химического пилинга, характерной особенностью которого является содержание кислот. Принято выделять следующие типы кислот, входящих в состав пилингов: AHA (альфа-гидроксикислоты), BHA (бета-гидроксикислоты), и PHA (поли-гидроксикислоты). Причем только бета-гидроксикислоты являются жирорастворимыми, а AHA и PHA – водорастворимы. По глубине воздействия на кожные слои пилинги делятся на три типа, приведенных в таблице 1 [2].

Таблица 1

Типа пилинга по глубине воздействия на кожные слои

Тип пилинга	Уровень действия	Особенность применения
Поверхностный	Роговой слой	В домашних и салонных условиях
Срединный	Клетки эпидермиса и дермы	Исключительно специалистом
Глубокий	Клетки дермы вплоть до гиподермы	Исключительно в медицинском учреждении

На эффективность действия средств для пилинга оказывает влияние ряд факторов [3]: тип кислоты, концентрация кислоты и pH средства, форма средства. В связи с этим для разных типов кожи подходят различные продукты: для сухой – густые средства с AHA, для жирной – жидкие с BHA, а для нормальной

и комбинированной – средней плотности с PHA. Сравнительная характеристика кислот, используемых для пилинга кожи приводится в таблице 2 статьи «Обзор основных компонентов кислотных пилингов» [5].

α-гидроксикислоты в косметике

Ряд альфа-гидроксикислот рекомендован для медицинского применения: гликолевая, молочная, миндальная, лимонная, яблочная. FDA рекомендует использовать альфа-гидроксикислоты в концентрации не больше 10% при условии, что основные проблемы кожи являются поверхностными.

Механизм действия пилинговых средств базируется на стрессовом воздействии кислот на кожу. AHA даже при низких концентрациях могут интегрироваться между двумя белковыми цепочками. Новая структура уменьшает сцепление корнеоцитов. В результате, корнеоциты легче отшелушиваются, а толщина рогового слоя уменьшается. Большую роль также играет размер молекул той или иной кислоты. Так, гликолевая кислота наиболее агрессивна в следствие того, что является наименьшей и способна проникать глубже в кожу [4].

Эффекты, наблюдаемые при курсовом применении: стимулирование кератиноцитов базального слоя, стимулирование фибробластов и синтез белков дермы (коллагена, эластина и гликозаминогликанов) – тем самым разглаживаются морщинки, увеличиваются водоудерживающие свойства кожи, а молекулы воды, связанные гидрофильными молекулами AHA проникают вглубь кожи. Однако, помимо этого, процесс сопровождается воздействием на меланоциты, что может привести к появлению пигментации.

Применение α-гидроксикислот в косметике

1. Гликолевая кислота. Концентрация: 8-20%

Является наиболее короткой из AHA и имеет в цепи только два атома углерода. Гликолевая кислота чрезвычайно гидрофильна. 3% раствор кислоты при pH=3 воздействует на первые пять слоев корнеоцитов.

2. Молочная кислота. Концентрация: 5-20%

Имеет в цепи три атома углерода. В концентрации 10-20% и выше начинает разрушать роговой слой и стимулировать регенерацию кожи. Более эффективно действует при pH=3, чем при pH=5.

3. Миндальная кислота. Концентрация: 5-15%

Как и гликолевая кислота, полезна для предотвращения акне, фотостарения, гиперпигментации. Однако, она не проникает в кожу так глубоко, поэтому меньше раздражает кожу.

4. Лимонная кислота. Концентрация: 1-10%

Обладает высокой молекулярной массой. Оказывает на кожу отбеливающее воздействие, которое усиливается в присутствии тартаровой кислоты. Основное назначение – нейтрализация уровня pH кожи и выравнивание грубых участков кожи.

5. Яблочная кислота. Концентрация: 5-15%

Яблочная кислота не так эффективна в качестве отдельного применения. Однако, она делает другие кислоты более эффективными.

На основании проведенного анализа принято решение о целесообразности использовать в условиях создания новой косметической композиции следующие компоненты: арника горная, белый чай, овес, пантенол. Краткая характеристика которых приведена в таблице 2.

Таблица 2

Обзор некислотных компонентов пилинга

Компонент	Основные БАВ	Биологическая роль
Арника горная	Арницин, арнифолин, цинарин, лютеин, органические кислоты, витамин С	Антисептическое, противовоспалительное действие; Нормализует секрецию; Способствует регенерации кожи.
Белый чай	Полифенолы, катехины, флавоноиды, минеральные вещества, аминокислоты, витамины, эфирные масла, кофеин	Защищает от воздействия ультрафиолетовых лучей; Отбеливает и борется с пигментацией; Питает и увлажняет кожу; Повышает эластичность и упругость кожи; Стимулирует регенерацию кожи; Противовоспалительное, успокаивающее действие.

Компонент	Основные БАВ	Биологическая роль
Овес	Антиоксиданты, метионин, магний, фосфор, кальций, витамины	Антивозрастное, противовоспалительное, успокаивающее действие; Питает, увлажняет и смягчает кожу; Повышает упругость кожи.
Пантенол	R-2,4-дигидрокси-N-(3-гидроксипропил)-3,3-диметилбутанамид $C_7H_{19}O_4N$	Антивозрастное, противовоспалительное, успокаивающее действие; Питает, увлажняет и смягчает кожу; Повышает упругость кожи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Химические пилинги [Electronic resource]. URL: http://klinikadoktor.ru/services/khimichieskiie_pilinghi (accessed: 20.10.2018).

2. Химический пилинг лица: проведение, противопоказания и побочные эффекты [Electronic resource]. URL: http://moyakoja.ru/kosmetologiya/uxod-za-kozhej/skraby-i-pillingi/ximicheskij-piling-dlya-lica.html (accessed: 20.10.2018).

3. Кислотные пилинги: от А до Я, часть 1 [Electronic resource]. URL: https://cosmetix.livejournal.com/18425.html (accessed: 20.10.2018).

4. Deprez P. Textbook of Chemical Peels: Superficial, Medium and Deep Peels in Cosmetic Practice. Abingdon: Informa Healthcare, 2007. 392 p.

5. Сборник материалов VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации». СПб: Издательство СПХФУ, 2018. 554 p.

SUMMARY

The use of acids in the cleansing of the skin entails the need for the use of means that include substances that would promote skin regeneration and protect it from the aggressive effects of environmental factors. In this regard, the direction of the planned research is to develop the composition and technology of cosmetic composition based on acids and biologically active components that have a beneficial effect on the skin.

Key words: *cosmeceuticals, purification, acid peeling.*

REFERENCES

1. Chemical peels [Electronic resource]. URL: http://klinikadoktor.ru/services/khimichieskiie_pilinghi (accessed: 20.10.2018).

2. Chemical face peeling: conduct, contraindications and side effects [Electronic resource]. URL: http://moyakoja.ru/kosmetologiya/uxod-za-kozhej/skraby-i-pillingi/ximicheskij-piling-dlya-lica.html (accessed: 20.10.2018).

3. Acid peels: from A to Z, part 1 [Electronic resource]. URL: https://cosmetix.livejournal.com/18425.html (accessed: 20.10.2018).

4. P. Deprez Textbook of Chemical Peels: Superficial, Medium and Deep Peels in Cosmetic Practice. Abingdon: Informa Healthcare, 2007. 392 p.

5. Collection of materials VI all-Russian scientific-practical conference with international participation “NATIONAL HEALTHCARE INNOVATIONS.” SPb: Publishing house SPHFA, 2018. 554 p.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПОЛИВИТАМИННОГО ГЕЛЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ МИОПИИ

Самосудова И.Е., студ. 4 курса
Руководитель: **Цветкова З. Е**., ст. преподаватель
Белгородский государственный национальный исследовательский Университет, НИУ «БелГУ»
308015, Белгород, ул. Победы, д. 85, Российская Федерация

E-mail: inna0711s@gmail.com

Изучение основных звеньев патогенеза миопии, создание теории о комплексном подходе профилактики заболевания, разработка состава наружной лекарственной формы в виде гидрогеля, основными компонентами которого являются витамины А, Е и С, создание модельных образцов и их анализ, выбор наиболее оптимального рабочего образца.

Ключевые слова: *миопия, офтальмология, гидрогель, гелеообразователи.*

Миопия – это распространенный дефект зрения, при котором изображение формируется не на сетчатке глаза, а перед ней. В результате чего происходит ухудшения остроты зрения вдаль [1].

Миопия имеет сложный механизм патогенеза, состоящий из множества звеньев, основными из которых являются: ослабление аккомодации и дистрофические или структурные изменения в склере. Медикаментозно можно воздействовать на структурные нарушения в склере и недостаток антиоксидантной активности. Предполагается, что комплексный подход, уменьшит агрессивное действие свободных радикалов на структуры глазного аппарата, увеличит плотность и упругость склеры за счет плотных сшивок коллагена и гликозаминогликанов, что приведет к снижению риска растяжения передне-задней оси глазного аппарата и изменения рефракции [2].

Таким образом, разработка отечественной комбинированной наружной лекарственной формы для лечения миопии на ранних стадиях заболевания является актуальной.

Экспериментальная часть

Исходя из литературных данных была сформулирована теория, что комбинация из витаминов Е, А и С будет влиять на основные точки механизма патогенеза. Витамин С будет способствовать увеличению синтеза коллагена и гликозаминогликанов, витамины А и Е участвовать в восполнение антиоксидантной активности мембран клеток и крови, ингибирование гиалуронидазы [3]. В результате снизится риск возникновения перечисленных ранние изменений в глазном аппарате.

Наружная офтальмологическая форма является оптимальной при лечении миопии, т. к. возможно проникновение действующих веществ в склеру через роговицу и конъюнктиву, и оказания целенаправленного терапевтического эффекта, снижая риск системных побочных эффектов. В качестве такой наружной лекарственной формы был выбран гидрогель, что обусловлено его высокой вязкостью, которая способствует увеличению времени всасывания действующего вещества, снижению вымывания его слезной жидкостью и уменьшению частоты инстилляций [4].

Изучив различные виды основ, используемые в офтальмологии, в качестве гелеобразователя для лекарственной формы, в состав которой входит водорастворимое вещество – аскорбиновая кислота и липофильные компоненты – масляные растворы ретинола ацетата и токоферола ацетата, целесообразно использовать производные целлюлозы: Метилцеллюлоза (МЦ), Карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ), Na-Карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ). Это обусловлено тем, что производные целлюлозы не только будут выполнять роль гелееобразователя, но также способны эмульгировать масляные растворы жирорастворимых витаминов. Кроме того, производные целлюлозы обеспечивают полное и равномерное высвобождение лекарственных веществ (ЛВ) из основы; образуют с секретами слизистой гомогенные смеси, что улучшает взаимодействие ЛВ с роговицей и конъюнктивой [5].

Для подбора оптимальной концентрации гелеобразователей были наработаны образцы основ МЦ, КМЦ, Na-КМЦ различной концентрацией 3%, 6%, 8%, и определены их органолептические характеристики, а также кроющая способность [6]. Полученные результаты представлены в таблице.

Таблица

Определение кроющей способности и органолептических показателей

Название основы	Процентное содержание, %	Консистенция	Площадь намазывания, $см^2$
МЦ	3%	Жидкая	-
	6%	Вязко-упругая, но растекается	5.67
	8%	Вязко-упругая	3.91
КМЦ	3%	Жидкая	-
	6%	Вязко-упругая, но растекается	5.46
	8%	Вязко-упругая	4.32
NaКМЦ	3%	Жидкая	-
	6%	Вязко-упругая, но растекается	4.6
	8%	Вязко-упругая	4.37

Были отобраны основы с 8% концентрацией, в виду того что они имели достаточно большую площадь намазывания в диапазоне 3,9 и 4,3 $см^2$ и при этом сохраняли вязко-упругую консистенцию, в отличие от образцов с меньшей концентрацией.

В качестве консерванта в состав геля был введен бензалкония хлорид, также в состав был введен глицерин для предотвращения высыхания основ.

На следующем этапе работы были наробатаны три модельных образца с основами МЦ, КМЦ, Na-КМЦ 8% концентрации. Полученные гели были проанализированы по показателям: органолептические свойства, pH, механические включения, однородность, кроющая способность. Полученные модельные обладали схожими органолептическими характеристиками (белый цвет и специфический запах) и pH в пределе 6-7. По показателю «Кроющая способность» все образцы находились в диапазоне 4.0-4.7 $см^2$. В результате в качестве рабочего образца был выбран гель на основе метилцеллюлозы, так как он имел более однородную структуру, чем остальные образцы. Состав, выбранного образца: Метилцеллюлоза 0.8, вода очищенная простерилизованная I 3.6 мл, вода очищенная простерилизованная II 2.6 мл, раствор Бензалкония хлорида 0.01% 1мл, Глицерин 2.0, маслянный раствор Витамина Е 30% 10 капель, маслянный раствор Витамина А 3.44% 8 капель, Аскорбиновая кислота 0.03.

Вывод

В результате работы обоснован состав геля для профилактики миопии. В качестве основы были выбраны производные МЦ, так как они обладают эмульгирующими, стабилизирующими свойствами и способствуют равномерному высвобождению ЛВ. Концентрация гелеобразователей подбиралась экспериментально на основе кроющей способности наработанных гелей. Экспериментальный выбор МЦ в качестве гелеобразователя обусловлен более однородной структурой полученного геля по сравнению с гелями на основе КМЦ и Na-КМЦ.

Теоретически такая лекарственная форма будет снижать растяжения склеры и сосудов в глазном аппарате, тем самым замедлять удлинения передне-задней оси на начальной стадии миопии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рубрикатор клинических рекомендаций. Доступно на: http://cr.rosminzdrav.ru [Дата обращения: 20.02.2018].

2. Ярцева, Н. С., Деев Л. А., Гарилова Н. А. Избранные лекции по офтальмологии : в трех томах / под ред. Х. П. Тахчиди. – Москва : Микрохирургия глаза; 2008: 101.

3. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимент. Доступно на: https://www.rlsnet.ru (Дата обращения 04.08.2018)

4. Чуешов В.И., Чернов М.Ю., Хохлова Л.М и др. Промышленная технология лекарств – Х .: НФАУ; 2002: 716 с.

5. Лежнева, Л.П., Никитина, Н.В. Мази – достижения и перспективы развития. Пятигорск: РИА-КМВ; 2012: 188.

6. Иванкова, Ю.О. Верниковский В.В Степанова Э.Ф. Исследования по выбору основы для наружной лекарственной формы коллагеназы. Современные проблемы науки и образования, 2015; 2-2: 20-24.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF POLYVITAMIN GEL FOR PREVENTION OF MYOPIA

Samosudova I.Ye., stud. 4 courses

Belgorod State National Research University, National Research University «BelSU»

308015, Belgorod, ul. Pobedy, d. 85, Russian Federation

Studying the main pathogenesis of myopia, creating a theory of an integrated approach for preventing disease, developing the composition of an external dosage form in the form of a hydrogel, the main components of which are vitamins A, E and C, creating model samples and analyzing them, choosing the most optimal working sample.

Key words: *myopia, ophthalmology, hydrogel, gel-forming agents.*

REFERENCES

1. Rubrikator klinicheskih rekomendacij. Available at: http://cr.rosminzdrav.ru [Accessed 20 February,2018]. (in Russian).

2. Jarceva, N. S., Deev L. A., Garilova N. A. Izbrannye lekcii po oftal'mologii : v treh tomah / pod red. H. P. Tahchidi. – Moskva : Mikrohirurgija glaza; 2008: 101. (in Russian).

3. Jenciklopedija lekarstv i tovarov aptechnogo assortiment. Available at: https://www.rlsnet.ru [Accessed 4 October, 2018] (in Russian).

4. Chueshov V.I., Chernov M.Ju., Hohlova L.M i dr Promyshlennaja tehnologija lekarstv – X .: NFAU; 2002: 716. (in Russian).

5. Lezhneva, L.P., Nikitina, N.V. Mazi – dostizhenija i perspektivy razvitija. Pjatigorsk: RIA-KMV; 2012: 188. (in Russian).

6. Ivankova, Ju.O. Vernikovskij V.V Stepanova Je.F. Issledovanija po vyboru osnovy dlja naruzhnoj lekarstvennoj formy kollagenazy. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija, 2015; 2-2: 20-24. (in Russian).

ИЗУЧЕНИЕ РАЗМЕРА ЧАСТИЦ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ ПЕПТИДНОЙ ПРИРОДЫ В СУППОЗИТОРИЯХ

Седакова Е.П., магистрант 2 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

Методом оптической микроскопии изучен размер частиц двух пептидных фармацевтических субстанций в неизмельченном и измельченном состояниях, а также в одно- и двухкомпонентных суппозиториях различных составов.

Ключевые слова: *суппозитории, дисперсность, размер частиц, оптическая микроскопия*

Размер частиц (дисперсность) является важным показателем качества лекарственной формы суппозитории. Согласно Государственной Фармакопее Российской Федерации (ГФ РФ), размер частиц в суппозиториях не должен превышать 100 мкм [1]. Степень дисперсности действующего вещества не только влияет на однородность его распределения в суппозиторной массе и точность дозирования, но и является биофармацевтическим параметром, относящимся к фармацевтическому фактору «физико-химические

свойства субстанций» [2]. От размера частиц зависит также скорость и полнота всасывания действующего вещества, его концентрация в крови и тканях [3].

Цель настоящего исследования – проанализировать размер частиц двух субстанций пептидной природы до и после измельчения, а также в составе однокомпонентных и двухкомпонентных суппозиториев и установить соответствие/несоответствие показателю качества «Размер частиц».

Экспериментальная часть

Фракционный состав препаратов изучали с помощью метода оптической микроскопии (ГФ РФ XIV, ОФС.1.2.1.0009.15 «Оптическая микроскопия») [4]. Исследование проводили на микроскопе «ЛОМО МИКМЕД-1» (вариант 2-20) при увеличении окуляра 1,5х и объектива 10х для неизмельченной субстанции А, 40х – для остальных препаратов.

Для проведения анализа на образце суппозитория осуществляли несколько срезов на различных уровнях, переносили их на предметное стекло и добавляли каплю иммерсионной жидкости – подсолнечного масла. Предметное стекло подогревали над водяной баней до расплавления основы, накрывали покровным стеклом и помещали в счетное поле микроскопа.

Под микроскопом рассматривали 1000 частиц, расположенных в 4 полях зрения. В качестве характеристики размера частиц использовали диаметр Фере – расстояние между параллельными линиями, касательными к контуру изображения и перпендикулярными к шкале окуляра. Цена деления для увеличения 40х составляла 5 мкм, для увеличения 10х – 12,5 мкм.

Изучали следующие образцы: неизмельченная (1) и измельченная (2) с помощью пестика и ступки субстанция А; субстанция Б, измельченная компанией-изготовителем (3); субстанция А в суппозиториях на основах – смесь витепсолов W-35 и H-15 (4) и полиэтиленоксид ПЭО-1500 (5); субстанция Б в суппозиториях на основах – смесь витепсолов (6) и ПЭО-1500 (7); субстанции А и Б в суппозиториях на основах – смесь витепсолов (8), смесь витепсолов с добавлением аэросила в количестве 1% от массы суппозитория (9), ПЭО-1500 (10), ПЭО-1500 с добавление диметилсульфоксида (ДМСО) (11), смесь ПЭО-400 и ПЭО-1500 с добавлением ДМСО (12).

На рисунке 1 представлена таблица с фракционными составами субстанций в препаратах 1 – 12.

	%-ное содержание частиц											
Размер, мкм	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<10	0	70,73	85,5	69,94	78,65	70,16	83,63	83,03	71,47	78,08	78,88	86,31
10 -- 20	0	15,58	9,7	12,32	13,28	17,91	7,8	8,76	16,18	14,12	11,84	8,39
20 -- 30	43,82	6,52	3,4	7,41	5,11	6,56	3,9	3,57	6,47	3,75	4,83	3,1
30 -- 40	9,79	3,59	0,6	3,81	1,63	2,54	2,44	2,16	3,63	2,57	2,37	1,3
40 -- 50	10,58	1,42	0,5	2,81	0,72	1,57	0,88	0,65	0,78	0,59	1,23	0,7
50 -- 60	0	0,85	0,1	1,5	0,31	0,78	0,19	0,86	0,49	0,59	0,28	0,2
60 -- 70	3,76	0,57	0	1,1	0	0,29	0,49	0,32	0,59	0,3	0,38	0
70 -- 80	4,35	0,38	0,2	0,7	0,1	0,1	0,19	0,32	0,2	0	0,19	0
80 -- 90	4,06	0,19	0	0,3	0,2	0	0,29	0,22	0,2	0	0	0
90 -- 100	2,57	0,19	0	0,1	0	0,1	0,19	0,11	0	0	0	0
> 100	21,07	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Рис. 1. Фракционный состав субстанций в препаратах (1 – 12)

Частицы размером более 100 мкм обнаружены только в неизмельченной субстанции А, при этом данная фракция отсутствует в препарате (2) и в готовой лекарственной форме, что говорит о правильно разработанной технологии измельчения. Таким образом, суппозитории соответствуют показателю качества «Размер частиц» [4]. Для всех препаратов, кроме неизмельченной субстанции А, преобладает фракция с размером частиц менее 10 мкм (69,9 – 86,3 (%)). Средний размер частиц для данных препаратов (представлен в таблице ниже) варьируется от 8 до 14 мкм, а содержание частиц размером >50 мкм составляет не более 1,5 % для каждой фракции, что свидетельствует о достаточно высокой дисперсности фармацевтических субстанций в составе суппозиториев. Среди препаратов наиболее высокодисперсным является состав (12) с основой из смеси ПЭО.

Таблица 1

Средний размер частиц субстанций в препаратах (1 – 12)

Состав (номер препарата)	Средний размер частиц, мкм	Состав (номер препарата)	Средний размер частиц, мкм
1	72	7	9
2	12	8	10
3	8	9	12
4	14	10	10
5	10	11	10
6	12	12	8

При сравнении препаратов (10) и (11) для оценки влияния ДМСО на размер частиц обнаружено небольшое перераспределение частиц во фракциях и появление небольшой фракции 70-80 мкм в препарате (11). В образцах (8) и (9), отличающихся присутствием аэросила, также выявлено наличие небольшого перераспределения частиц во фракциях с размером частиц до 70 мкм и исчезновение фракции 90-100 мкм, что, по-видимому, является следствием предотвращения седиментации субстанций. Аналогичное перераспределение наблюдается при сравнении размера частиц субстанций А и Б в различных основах, что также может быть связано с оседанием тяжелых частиц в основе из витепсолов (в отличии от основы ПЭО-1500) и их большей вероятностью попадания в исследуемый препарат. Данное заключение подтверждает средний размер частиц, уменьшающийся при переходе от состава (4) к составу (5) и от состава (6) к составу (7).

Выводы

С помощью метода оптической микроскопии установлены фракционные составы двух пептидных субстанций А и Б, рассчитаны средние значения размеров частиц субстанций в измельченном и неизмельченном состояниях и в суппозиториях различных составов. Проанализированы дисперсность пептидных субстанций и отличия в составах суппозиториев с точки зрения дисперсности, а также сделан вывод о правильности разработки технологии данной лекарственной формы и ее соответствии показателю качества «Размер частиц».

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 2. ОФС.1.4.1.0013.15 «Суппозитории» [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php [Дата обращения – 14.02.2019].

2. Автина Т.В., Панкрушева Т.А., Покровский М.В. Биофармацевтические аспекты разработки суппозиториев с флуконазолом. Кубанский научный медицинский вестник. 2011; 3 (126): 12 – 15.

3. Панкрушева Т.А., Автина Т.В., Покровский М.В., Медведева О.А. Исследования по разработке суппозиториев для лечения вагинального кандидоза. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2010; 22 (93): 40 – 46.

4. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 1. ОФС.1.2.1.0009.15 «Оптическая микроскопия» [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php [Дата обращения – 14.02.2019].

SUMMARY

RESEARCH OF PARTICLE SIZE OF PEPTIDE PHARMACEUTICAL SUBSTANCES IN SUPPOSITORIES

Sedakova E.P., 2nd year master's student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The particle size of two peptide pharmaceutical substances in the unmilled and milled states as well as in one- and two-component suppositories of various formulations was studied.

Key words: *suppositories, dispersion, particle size, optical microscopy.*

REFERENCES

1. Gosudarstvennaja farmakopeja RF XIV izd. Tom 2. OFS.1.4.1.0013.15 «Suppozitorii» [Electronic resource]. Available at: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php [Accessed 14 February, 2019]. (in Russian)
2. Avtina T.V., Pankrusheva T.A., Pokrovskij M.V. Biofarmacevticheskie aspekty razrabotki suppozitoriev s flukonazolom. Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. 2011; 3 (126): 12 – 15. (in Russian)
3. Pankrusheva T.A., Avtina T.V., Pokrovskij M.V., Medvedeva O.A. Issledovanija po razrabotke suppozitoriev dlja lechenija vaginal'nogo kandidoza. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Medicina. Farmacija. 2010; 22 (93): 40 – 46. (in Russian)
4. Gosudarstvennaja farmakopeja RF XIV izd. Tom 1. OFS.1.2.1.0009.15 «Opticheskaja mikroskopija» [Electronic resource]. Available at: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php [Accessed 14 February, 2019]. (in Russian)

ОЦЕНКА КОНТРОЛИРУЕМОСТИ ПРОЦЕССА С ПОМОЩЬЮ КОНТРОЛЬНЫХ КАРТ ШУХАРТА В ПРОГРАММЕ JMP

Скибенко Д.И., маг. 1 года обучения
Руководитель: **Сорокин В.В.,** канд. фарм. наук, доцент,
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** darya.skibenko@spcpu.ru

Проведена оценка контролируемости процесса покрытия таблеток оболочкой с помощью контрольных карт Шухарта, построенных в JMP-программе для статистического анализа данных.

Ключевые слова: *контролируемость процесса, контрольные карты Шухарта, JMP.*

Статистическое управление процессом представляет собой методологию установления и поддержания процесса на приемлемом и стабильном уровне, обеспечивающем соответствие продукции и услуг установленным требованиям. Главным статистическим инструментом управления процессом является контрольная карта, т.е. графический способ представления и сопоставления информации, основанной на анализе данных последовательных выборок, отражающих текущее состояние процесса, с границами, установленными на основе присущей процессу внутренней изменчивости. Метод контрольных карт, прежде всего, помогает оценить, достиг ли процесс управляемого состояния или продолжает ли он находиться в этом состоянии. Если процесс управляем, то считается, что он стабилен и предсказуем, и тогда далее возможно провести анализ способности процесса удовлетворять требованиям потребителя. Контрольные карты также могут использоваться для непрерывной регистрации характеристик качества процесса во времени [1].

Экспериментальная часть

Была поставлена задача проведения оценки контролируемости процесса покрытия таблеток оболочкой. Для этого было отобрано 32 образца, проведено измерение их массы, полученные данные были занесены и обработаны в программе JMP. Для построения контрольной карты была использована функция **Control Chart Builder**. Нами был предложен следующий алгоритм действий:

1. Выбрать **Analyze > Quality And Process > Control Chart.**
2. Перетащить колонку **Weight** в зону **Y**.

Y – назначает переменную процесса.

3. Перетащить колонку **Sample** в зону **Subgroup**.

Subgroup – назначает переменные подгруппы. Когда подгруппе присваивается переменная, каждая точка на контрольной карте соответствует сводной статистике за все точки в подгруппе.

4. Кликнуть на **Warnings > Tests** и поставить галочки на все **Тесты 1–8**.

К каждому тесту применяются следующие правила:

• Область между верхним и нижним пределами разделена на шесть зон, каждая из которых имеет ширину одного стандартного отклонения.

• Зоны обозначены буквами A, B, C, C, B, A с зонами C, ближайшими к центральной линии.

• Любая точка, лежащая на линии, разделяющей линии двух зон, считается принадлежащей самой внутренней зоне. Таким образом, если точка лежит на линии между зоной A и зоной B, точка считается в зоне B [2].

Ниже в таблице 1 приведено описание и интерпретация Тестов 1–8.

Таблица 1

Описание и интерпретация тестов 1–8

№ теста	Описание теста
Тест 1	1 точка находится за пределами зоны A
Тест 2	9 точек подряд лежат по одну сторону от центральной линии
Тест 3	6 точек подряд выстроены в убывающем или возрастающем порядке
Тест 4	14 точек подряд чередуются вверх и вниз относительно средней линии
Тест 5	2 из 3 точек находятся подряд на одной стороне от средней линии в зоне A или за ее пределами
Тест 6	4 из 5 точек находятся подряд на одной стороне от средней линии в зоне B или за ее пределами
Тест 7	15 точек подряд в зоне C, выше и ниже средней линии
Тест 8	8 точек подряд по обе стороны от средней линии, но ни одна из них не находится в зонах C

JMP строит контрольную карту, которая представлена на рисунке 1.

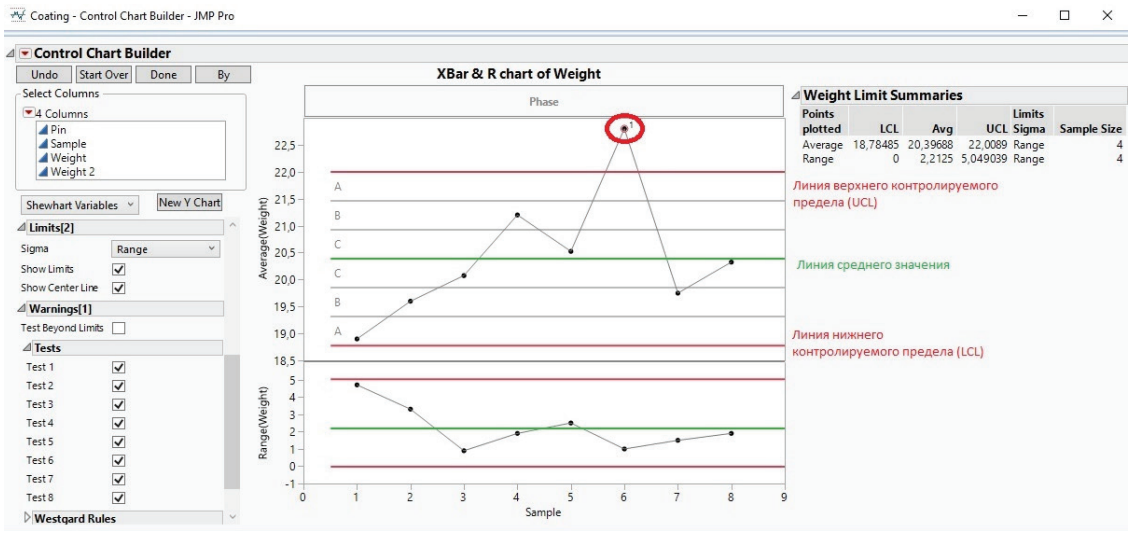


Рис. 1. X – диаграмма, отображающая средние значения веса таблеток, R – диаграмма, отображающая размах

Исходя из контрольной карты можно сделать вывод, что процесс покрытия таблеток оболочкой нестабилен, так как шестой образец находится над линией верхнего контролируемого предела (UCL) – «провален» Тест 1. На выведенной таблице справа можно посмотреть значения верхнего и нижнего контрольного пределов, а также среднее значение – 20,39 г.

Когда контрольная карта сигнализирует о ненормальном отклонении, необходимо предпринять действия для возврата процесса до состояния статистического контроля, если процесс ухудшился. Если аномальное изменение указывает на улучшение в процессе, причины изменения должны быть изучены и реализованы [2].

Вывод

При использовании контрольных карт Шухарта, построенных с помощью программы для статистического анализа JMP, можно быстро сделать вывод о контролируемости и предсказуемости процесса, а также о необходимости для внедрения корректирующих действий. Показано, что исследуемый процесс покрытия таблеток оболочкой нестабилен.

ЛИТЕРАТУРА

1. ГОСТ Р ИСО 7870-2-2015 Статистические методы. Контрольные карты. Часть 2. Контрольные карты Шухарта.
2. JMP® 13 Quality and Process Methods. Cary, NC: SAS Institute Inc.

SUMMARY

SHEWHART CONTROL CHARTS AND EVALUATION OF PROCESS CONTROLLABILITY WITH JMP

Skibenko D.I., 1st year magistr student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University,
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The evaluation of the coating process controllability by Shewhart control charts in a computer program for statistical analysis of JMP was carried out.

Key words: *process controllability, Shewhart control charts, JMP.*

REFERENCES

1. GOST R ISO 7870-2-2015 Statisticheskie metody. Kontrol'nye karty. Chast' 2. Kontrol'nye karty Shuharta. (in Russian)
2. JMP® 13 Quality and Process Methods. Cary, NC: SAS Institute Inc.

АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЙ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ РЕЦЕПТУРЫ АО «ПЕТЕРБУРГКИЕ АПТЕКИ»

Стрелкова В.А., асп. 1 года обучения
Руководитель: **Синева Т.Д.**, канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: veronica.strelkova@pharminnotech.com

Проанализирована структура экстемпоральных рецептурных прописей для педиатрической практики, поступающих в рецептурно-производственные отделы аптечных организаций, на примере аптечной сети г. Санкт-Петербурга АО «Петербургские аптеки», выделены часто встречающиеся прописи, а также определены основные проблемы, возникающие в аптечных организациях при изготовлении лекарственных средств по рецептам врачей.

Ключевые слова: *экстемпоральная рецептура, производственные аптеки, лекарственные средства для детей.*

Лекарственные средства аптечного изготовления, обеспечивающие индивидуальный подход к пациенту, не содержащие консервантов и других неиндифферентных вспомогательных веществ и не имеющие аналогов промышленного производства, являются неотъемлемым компонентом лечебного процесса в педиатрии. Основным достоинством экстемпоральной рецептуры является возможность подбора педиатром индивидуального состава и дозировки лекарственного средства с учетом анатомо-физиологических особенностей организма, возраста, веса, сопутствующих заболеваний пациента, наличие аллергии, переносимости тех или иных активных фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ. На сегодняшний день дефицит или полное отсутствие аналогов среди готовых лекарственных препаратов специальных лекарственных форм для детей, особенно первого года жизни, является очень серьезной проблемой [1]. По этим причинам потребность в экстемпоральных лекарственных препаратах аптечного изготовления для педиатрической практики не теряет своей актуальности [2]. В связи с сокращением внутриаптечного изготовления лекарственных препаратов, определенные проблемы в лекарственном обеспечении детей имеют также медицинские организации

В настоящее время рецептура детских лекарственных средств аптечного изготовления требует пересмотра с учетом сформировавшегося спроса. Необходимо изучить стабильность часто встречающихся

прописей и, на основе полученных данных, пересмотреть сроки их годности. А также провести оптимизацию и рационализацию технологии имеющихся прописей, с использованием современных физико-химических методов усовершенствовать методики их контроля качества.

Экспериментальная часть

Объектом исследования служили рецепты, поступившие в производственные аптеки для изготовления индивидуальных лекарственных препаратов. Нами была проанализирована экстемпоральная рецептура 60-ти аптечных организаций сети АО «Петербургские аптеки» за 2018 год.

Установлено, что доля экстемпоральных лекарственных форм в общем объеме товарооборота производственных аптек АО «Петербургские аптеки» составляет около 2-3%. Количество рецептов в год на одну аптеку сети насчитывает в среднем 1235. На рецепты, выписанные для детей, приходится 83%, из них 61% – для детей до 1 года.

Среди прописей, назначаемых в педиатрической практике, преобладают твердые лекарственные формы (ЛФ) – порошки для внутреннего применения (56%), жидкие ЛФ – 38,2% (из них 24% составляют растворы для электрофореза, микстуры – 11%, глазные капли – 3,2%), мягкие ЛФ – 5,8% (из них на мази приходится 4,8%, на суппозитории – 1%).

Проведенный анализ прописей порошков, изготовленных для внутреннего применения для детей, показал, что они содержат в своем составе фармацевтические субстанции, отсутствующие в аптеках ангро. Поэтому аптеки используют при изготовлении готовые лекарственные средства (ГЛС) (таблетки или таблетки, покрытые оболочкой) (табл.).

Установлено, что наиболее часто используются ГЛС: капотен (23,4%), фуросемид (18,7%), гипотиазид (17,4%) и диакарб (12,3%). Следует также отметить: фенибут (7,2%), силденафил (4,6%), пирацетам (3,2%), дигоксин (3%), панангин (2,3%), карведилол (1,8%), винпоцетин (1,6%), кавинтон (1,4%), амиодарон (1,2%), пантокальцин (1,1%) и аспаркам (0,8%).

Таблица 1

Готовые лекарственные средства, используемые в аптеках для изготовления порошков для педиатрической практики

Название ЛП	Лекарственная форма	Клинико-фармакологическая группа
Амиодарон	таблетки	Антиаритмический препарат
Аспаркам	таблетки	Препарат, восполняющий дефицит калия и магния в организме
Винпоцетин	таблетки	Препарат, улучшающий кровообращение и метаболизм головного мозга
Гипотиазид	таблетки	Диуретик
Диакарб	таблетки	Диуретик. Ингибитор карбоангидразы
Дигоксин	таблетки	Сердечный гликозид
Кавинтон	таблетки	Препарат, улучшающий мозговое кровообращение и мозговой метаболизм
Капотен	таблетки	Ингибитор АПФ
Карведилол	таблетки	Бета$_1$-,бета$_2$-адреноблокатор. Альфа$_1$-адреноблокатор
Пирацетам	таблетки, покрытые пленочной оболочкой, капсулы	Ноотропный препарат
Панангин	таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Препарат, восполняющий дефицит калия и магния в организме
Пантокальцин	таблетки	Ноотропный препарат
Силденафил	таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Селективный ингибитор циклогуанозинмонофосфат (цГМФ) – специфической фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ5)

Название ЛП	Лекарственная форма	Клинико-фармакологическая группа
Фенибут	таблетки	Ноотропный препарат
Фуросемид	таблетки	Диуретик

Большинство из указанных препаратов содержит сильнодействующие фармацевтические субстанции, а также вспомогательные вещества, действие которых на детский организм не установлено в результате клинических исследований.

Другой технологической причиной использования ГЛС является то, что фирмы-поставщики предлагают на реализацию некоторые зарегистрированные фармацевтические субстанции, но оформляют заявку только в случае достаточно больших количеств, не позволяющих аптеке их использовать полностью в пределах заявленных сроков годности.

Также был выделен ряд наиболее часто встречающихся прописей с целью изучения их стабильности и продления сроков годности. К этой группе относятся: порошки («Антигриппин для детей» (от 1 года до 3 лет и от 3 до 14 лет) и ряд поливитаминных составов), микстуры (раствор кальция хлорида (5 % или 10%) и раствор кофеин-бензоата натрия с натрия бромидом, микстура от кашля для детей (в состав входят: алтея экстракт сухой, растворы натрия гидрокарбоната и натрия бензоата, нашатырно-анисовые капли, грудной эликсир, сахарный сироп).

Полученные результаты проведенных предварительных исследований в дальнейшем будут использованы для проведения научно-исследовательской работы по разработке методического подхода по развитию производственной функции и оптимизации процесса аптечного изготовления педиатрической рецептуры.

Выводы

1. Исследовано состояния экстемпоральной рецептуры 60-ти аптечных организаций аптечной сети АО «Петербургские аптеки» за 2018 год.
2. Установлено, что на индивидуальные рецепты для детей приходится – 83% от общего количества.
3. Показано, что, прописи, назначаемые детям, по агрегатному состоянию мам делятся: твердые (порошки для внутреннего применения) – 56%, жидкие – 38,2% (микстуры, растворы для наружного применения и глазные капли) и мягкие – 5,8% (мази и суппозитории).
4. Выявлены часто повторяющиеся в рецептуре аптек прописи для детей, требующие изучения стабильности с целью возможности гарантированного продления сроков их годности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Егорова С.Н., Неволина Е.В. Аптечное изготовление лекарственных форм: проблемы, требующие правового решения. Вестник Росздравнадзора, 2013; 6: 36 – 38.

2. Мороз Т.Л., Рыжова О.А. Проблемы лекарственного обеспечения лечебно-профилактических учреждений в связи с сокращением внутриаптечного изготовления лекарственных препаратов. Ремедиум, 2015; 1-2: 43 – 46.

SUMMARY

THE STATE OF THE EXTEMPORAL PEDIATRIC PRESCRIPTIONS JSC «PETERSBURG PHARMACIES"

Strelkova V.A., 1st year postgraduate student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The structure of extemporal prescription for pediatric practice, purveyed to prescription-production departments of pharmacy organizations, was analyzed using the example of the pharmacy network of St. Petersburg JSC

«Petersburg Pharmacies», frequently encountered prescriptions were identified, and also the main problems of pharmacy organizations while manufacturing medicines prescribed by doctors were identified.

Key words: *extemporal prescription, pharmacy organizations, extemporal pediatric prescriptions.*

REFERENCES

1. Egorova S.N., Nevolina E.V. Aptechnoe izgotovlenie lekarstvennyh form: problemy, trebujushhie pravovogo reshenija. Vestnik Roszdravnadzora, 2013; 6: 36 – 38. (in Russian)

2. Moroz T.L., Ryzhova O.A. Problemy lekarstvennogo obespechenija lechebno-profilakticheskih uchrezhdenij v svjazi s sokrashheniem vnutriaptechnogo izgotovlenija lekarstvennyh preparatov. Remedium, 2015; 1-2: 43 – 46. (in Russian).

ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ МЕТОДА НАПЛАВЛЕНИЯ КАК СПОСОБА ТРЕХМЕРНОЙ ПЕЧАТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Терентьева О.А., асп. 3 года, Лаврикова Е.Д., маг. 2 года обучения
Руководитель: **Флисюк Е.В.**, доктор фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** oksana.terentyeva@pharminnotech.com

В статье описаны преимущества и недостатки применения трехмерной печати в фармации. Описаны основные проблемы, возникающие в процессе использования метода наплавления при изготовлении лекарственных препаратов в сравнении с другими способами трехмерной печати.

Ключевые слова: *3D печать, экструзия, персонализированная медицина, метод наплавления.*

Возросший за последнее десятилетие интерес к применению технологии трехмерной печати в фармацевтической области был вызван разработкой недорогих компактных 3D принтеров, которые сделали данную технологию широко доступной для использования в лабораторных условиях. В настоящее время исследовательская деятельность в этой области сосредоточена на оценке потенциала и перспектив использования 3D печати как альтернативного подхода к изготовлению лекарственных препаратов (ЛП) и как инструмента для получения инновационных систем доставки лекарственных веществ с уникальным дизайном, составом и производительностью. В настоящее время для получения ЛП были предложены трехмерные полимерные матрицы, имеющие сложную структуру, которые могут быть загружены лекарственным веществом на гелевой основе [1]. Также 3D печать применима для изготовления контейнеров на основе акрилонитрилбутадиенстирола цилиндрической формы с двумя отверстиями, расположенными в разных положениях, для заполнения лекарственным веществом. С помощью таких систем достигается кинетика высвобождения действующего вещества нулевого порядка [2].

В научной литературе на данный момент фактически было описано применение трех конкретных методов трехмерной печати лекарственных препаратов: 3D печать на основе отверждения порошка, экструзии и стереолитографии. По данным статей можно удостовериться в большом потенциале и вариативности этой технологии: степени свободы, которая может быть достигнута изменением формы ЛП (сферическая, цилиндрическая, пирамидальная, кубическая); конструкции (сплошная, полая, с прорезями, многослойная, с покрытием, многокамерные, градиентные системы и соответствующие комбинации) и состава (тип ингредиентов и их распределение внутри ЛП). В частности, одно или несколько лекарственных веществ могут быть включены в любой слой, отсек или часть напечатанного элемента. Трехмерная печать дает преимущество, позволяющее получать сложные лекарственные формы за один технологический этап, сокращая время процесса и количество необходимого оборудования (например, производство и нанесение покрытия на ядро происходит в одну стадию) [3, 4].

Технология 3D печати, основанная на использовании экструзии расплавленных/размягченных или полутвердых материалов, была применена сравнительно недавно для изготовления ЛП. Тем не менее

данный метод сразу показал большой потенциал в этой области ввиду очевидного сходства с методами фармацевтической обработки, такими как экструзия (влажная экструзия и экструзия горячего расплава) и литье под давлением. В зависимости от исходных материалов, выделяют две разные методики, в которых используются термопластичные полимеры, обычно в форме нитей или жидких/полутвердых композиций, соответственно.

Печать методом наплавления размягченного материала предполагает использование термопластичного материала, который нагревают, а затем осаждают с помощью насадки в полурасплавленном состоянии на подложку, где он образует слой и затвердевает. В большинстве принтеров полимерные нити подаются в нагретую экструзионную головку за счет давления, необходимого для обеспечения потока, расплавленного/размягченного материала. Экструзионная головка обеспечивает двухмерные перемещения, в то время как перемещение подложки позволяет элементу расти в третьем измерении. Хотя отверстие сопла экструзионной головки определяет диаметр осаждаемого текучего материала, вертикальное перемещение подложки придает номинальную толщину каждому слою, и они оба определяют окончательное разрешение печатаемого объекта. В последнее время были предложены принтеры, в которых подложка перемещается в горизонтальной плоскости, а экструзионная головка поднимается вертикально, так что объект изготавливается снизу вверх. После нанесения последнего слоя может потребоваться удаление материала подложки и других процессов обработки, чтобы придать готовому изделию его окончательный вид и свойства. Некоторое оборудование снабжено несколькими соплами, которые позволяют обрабатывать несколько материалов одновременно, что приводит к возможности получать изделия, различные части которых обладают несхожими характеристиками (например, цвет, состав).

Материалы, пригодные для данного метода трехмерной печати, обычно поставляются в форме нитей определенного диаметра, которые производятся экструзией горячего расплава. В этом отношении было изучено не только использование ряда применяемых в фармацевтике полимеров, но и были изучены различные свойства нитей, таких как цвет, стойкость, гибкость, проводимость. Тем не менее пока нет коммерчески доступных нитей на основе полимеров фармацевтического качества. Сперва исследовательские работы проводились с использованием нитей на основе полилактида и поливинилового спирта и добавлением действующего вещества путем замачивания или повторной экструзии. Недавно было опубликовано несколько статей по разработке состава нитей на основе полимеров фармацевтического качества, таких как сополимеры акриловой и метакриловой кислот, производных целлюлозы и этилвинилацетата. Кроме того, были предприняты попытки охарактеризовать полученные нити с точки зрения механических свойств и свойств поверхности, таких как жесткость, хрупкость, шероховатость, при использовании коммерчески доступных нитей полилактида в качестве эталона [5]. Действительно, используемое до сих пор оборудование было задумано для работы с пластиковыми нитями, имеющимися на рынке. В процессе печати могут возникнуть проблемы связанные с разрывом нити и их наматыванием на загрузочный механизм. В настоящее время процесс загрузки нити в 3D принтер был улучшен путем изменений конфигураций оборудования и путем подбора составов получаемой нити. Также было описано добавление жидких смазывающих веществ таких, как касторовое масло, глицерин, олеиновая кислота, полиэтиленгликоль ПЭГ 400, для облегчения процесса загрузки.

Одним из основных преимуществ изготовления ЛП методом наплавления является отсутствие растворителей. Относительно высокие температуры будут ограничивать микробное загрязнение. Они также могут способствовать взаимодействию между полимером и действующим лекарственным веществом, что может привести к повышению биодоступности за счет образования твердых дисперсных систем или твердых растворов. Условия проведения процесса могут, влияя на пористость, привести к улучшению профилей высвобождения действующих веществ в случае создания матричных систем с пролонгированным высвобождением по сравнению с традиционным процессом таблетирования. С другой стороны, температура обработки может повлиять на стабильность фармакологически активного компонента. По этой причине необходим точный выбор композиций вспомогательных и действующих веществ. Большой интерес может представлять создание альтернативных полимерных нитей, имеющих разные физико-технологические характеристики и условия обработки, однако, в то же время позволяющие получать ЛП с сопоставимыми характеристиками.

По сравнению с напечатанными объектами, полученными путем отверждения порошка, объекты, полученные с помощью наплавления, обычно характеризуются большей механической прочностью и большей вариативностью геометрических форм. Кроме того, метод наплавления позволяет использовать несколько разных нитей одновременно, что позволяет изготавливать системы с покрытием, многослойные системы или изделия, имеющие градиентный состав, с помощью которого может быть достигнута кинетика многофазного высвобождения.

В связи со всем выше изложенным можно сделать вывод, что вместо того, чтобы преследовать конкретные терапевтические цели, исследовательская деятельность в рамках аддитивных технологий и трехмерной печати лекарственных препаратов призвана подчеркнуть универсальность новой технологии, тем самым способствуя ее использованию в рамках персонализированной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sun, Y. Printing tablets with fully customizable release profiles for personalized medicine / Y. Sun, S. Soh // Advanced materials. – 2015. – № 27 (47). – P. 7847-7853.

2. Lim, S.H. Three-dimensional printing of carbamazepine sustained-release scaffold / S.H. Lim, S.M.Y. Chia, L. Kang, K.Y.L. Yap // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2016. – Vol. 5, №105. – P. 2155-2163.

3. Yu, D.G. Three-dimensional printing in pharmaceutics: promises and problems / D.G. Yu, L.M. Zhu, C.J. Branford-White, X.L.Yang // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2008. – Vol. 97, №9. – P. 3666-3690.

4. Prasad, L.K. 3D Printing technologies for drug delivery: a review / L.K. Prasad, H. Smyth // Drug Development and Industrial Pharmacy. – 2016. – Vol. 42, №7. – P. 1019-1031.

5. Zhang, J. Coupling 3D printing with hot-melt extrusion to produce controlled-release tablets / J. Zhang, X. Feng, H. Patil, R.V. Tiwari, M.A. Repka // International Journal of Pharmaceutics. – 2017. – Vol. 519, №1-2. P. 186-197.

SUMMARY

ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF FUSED DEPOSITION MODELING AS A 3D PRINTING METHOD IN PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Terenteva O.A., 3rd year post-graduate student, Lavrikova E.D., 2nd year master student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popova Str., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The advantages and disadvantages of pharmaceutical 3D printing were described. The main problems that arise of using the FDM in the manufacture of medicines in comparison with other methods of 3D printing are highlighted.

Key words: *3D printing, extrusion, personalized medicine, FDM.*

REFERENCES

1. Sun, Y. Printing tablets with fully customizable release profiles for personalized medicine / Y. Sun, S. Soh // Advanced materials. – 2015. – № 27 (47). – P. 7847-7853.

2. Lim, S.H. Three-dimensional printing of carbamazepine sustained-release scaffold / S.H. Lim, S.M.Y. Chia, L. Kang, K.Y.L. Yap // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2016. – Vol. 5, №105. – P. 2155-2163.

3. Yu, D.G. Three-dimensional printing in pharmaceutics: promises and problems / D.G. Yu, L.M. Zhu, C.J. Branford-White, X.L.Yang // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2008. – Vol. 97, №9. – P. 3666-3690.

4. Prasad, L.K. 3D Printing technologies for drug delivery: a review / L.K. Prasad, H. Smyth // Drug Development and Industrial Pharmacy. – 2016. – Vol. 42, №7. – P. 1019-1031.

5. Zhang, J. Coupling 3D printing with hot-melt extrusion to produce controlled-release tablets / J. Zhang, X. Feng, H. Patil, R.V. Tiwari, M.A. Repka // International Journal of Pharmaceutics. – 2017. – Vol. 519, №1-2. P. 186-197.

ИНТЕГРАЦИЯ 3D НАПЕЧАТАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ

Терентьева О.А., асп. 3 года, Самбурская М.В., маг. 1 года, Павлюк Е.В., маг. 1 года
Руководитель: **Флисюк Е.В.**, доктор фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** oksana.terentyeva@pharminnotech.com

В статье рассмотрены проблемы, которые могут возникнуть на пути успешной интеграции методов трехмерной печати лекарственных препаратов в фармацевтическое производство и клиническую практику.

Ключевые слова: *3D печать, клинические испытания, персонализированная медицина.*

Относительная новизна процесса и уникальные особенности трехмерной (3D) печати в сочетании с небольшим опытом клинической практики использования напечатанных лекарственных форм (ЛФ) в сравнении с традиционными создает при разработке и выводе нового препарата на рынок несколько проблем. В частности, много вопросов возникает относительно регулирования и безопасности подобных лекарственных препаратов (ЛП). Как обеспечить контроль качества ЛП, полученных методами трехмерной печати? Какие методы контроля могут потребоваться в будущем? Как можно реализовать в производственной практике ЛП, полученные с помощью 3D печати?

Вероятно, что лабораторная разработка ЛП будет занимать непродолжительное время, в результате чего интеграция 3D печати в доклинические исследования будет достижима при существующих регуляторных нормах. Однако многие из существующих платформ трехмерной печати не поддаются масштабированию, что может негативно повлиять на перевод полученных разработок с ранних стадий на более поздние фазы исследований. Остается также неясным, будет ли трехмерная печать представлять собой предварительную подготовку получения ЛП или непосредственно сам производственный процесс.

Так как с помощью 3D печати производятся твердые ЛФ, по внешнему виду напоминающие обычные таблетки и капсулы, могут потребоваться дополнительные испытания для подтверждения безопасности при исследованиях на людях [1, 2]. Таким образом, современные методы оценки качества могут нуждаться в пересмотре для работы с 3D напечатанными ЛП.

Очевидно, что как для мелкосерийного, так и для крупносерийного изготовления ЛП для перорального применения все аспекты процесса печати требуют тщательной оценки для обеспечения необходимого качества готовой продукции. Существует несколько платформ трехмерной печати, каждая из которых имеет свои уникальные особенности. Для выбранного метода трехмерной печати будет важно четко определить каждую переменную, которая может повлиять на конечную эффективность готовой ЛФ [3].

Важно отметить, что изготовление различных геометрических форм ЛП влияет на изменение кинетики высвобождения действующего вещества, что может привести к увеличению затрат на исследования и изучение влияния этих факторов [4]. Более того, современные коммерческие 3D-принтеры не были разработаны в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики (GMP) и не удовлетворяют требованиям GMP. Очевидно, что «идеальный 3D-принтер» для реализации целей персонализированной медицины еще не разработан. Такой принтер должен обладать следующими характеристиками: доступная цена; возможность производить традиционные ЛФ с приемлемой безопасностью; качество; стабильность работы; низкое потребление ресурсов; удобство в использовании для неопытных пользователей. Для того, чтобы эта технология была разработана и интегрирована в клиническую практику, требуется многопрофильная команда производителей 3D-принтеров, ученых, занимающихся разработкой составов и рецептур ЛП, поставщиков вспомогательных веществ и ответственных за нормативную документацию. Только через согласованный консенсус эти изменения можно будет осуществить, преодолеть существующие на данный момент препятствия и добиться интеграции трехмерной печати в фармацевтическое производство и клиническую практику.

Выводы

Преимущества создания ЛП методом трехмерной печати очевидны. Эта технология обладает потенциалом, который поможет перейти от массового производства к производству персонализированных ЛФ

по требованию. Ожидается, что производство ЛП методом трехмерной печати продолжит быстро развиваться в течение следующего десятилетия. Прогресс очевиден, и ежегодно увеличивается количество передовых исследований, публикаций и патентов, в которых подробно описываются новые возможности и перспективы использования данной технологии в фармацевтике.

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый за последнее десятилетие, потенциал использования 3D печати для производства ЛП остается до конца не раскрытым. Перед повсеместной интеграцией трехмерной печати в клиническую практику необходимо преодолеть широкий круг проблем, связанных, в первую очередь, с нормативными требованиями к качеству ЛП. Крайне важно, чтобы фармацевтическая промышленность не противостояла изменениям, а всевозможно поддерживала разработки и принимала активное участие в создании новых методик и подходов к обеспечению качества напечатанных ЛП.

ЛИТЕРАТУРА

1. FDA. Tablet Friability General Chapter Guidance for Industry Annex 9 (R1), 2017.

2. Yu, D.G. et al. Three-dimensional printing in pharmaceutics: promises and problems. – Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2008. – Vol. 97. – P. 3666–3690.

3. FDA. Technical Considerations for Additive Manufactured Medical Devices, 2017.

4. Arcaute, K.M. et al. (2006) Stereolithography of three-dimensional bioactive poly(ethylene glycol) constructs with encapsulated cells. – Annals of Biomedical Engineering. – 2006. – Vol. 34. – P. 1429–1441.

SUMMARY

INTEGRATION OF 3D PRINTED MEDICINES INTO CLINICAL PRACTICE

Terenteva O.A., 3rd year post-graduate student, Samburskaya M.V., 1st year master student, Pavlyuk E.V., 1st year master student

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;

14, Prof. Popova Str., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The problems that may arise in the way of successful integration of the methods of three-dimensional printing of medicines in pharmaceutical production and clinical practice were described in the article.

Key words: *3D printing, integration, clinical trials, personalized medicine.*

REFERENCES

1. FDA. Tablet Friability General Chapter Guidance for Industry Annex 9 (R1), 2017.

2. Yu, D.G. et al. Three-dimensional printing in pharmaceutics: promises and problems. – Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2008. – Vol. 97. – P. 3666–3690.

3. FDA. Technical Considerations for Additive Manufactured Medical Devices, 2017.

4. Arcaute, K.M. et al. (2006) Stereolithography of three-dimensional bioactive poly(ethylene glycol) constructs with encapsulated cells. – Annals of Biomedical Engineering. – 2006. – Vol. 34. – P. 1429–1441.

ВЛИЯНИЕ ОБЕЗЖИРИВАНИЯ КОРНЕЙ РЕПЕЙНИКА ВОЙЛОЧНОГО НА ЭКСТРАКЦИЮ ФЕНОЛЬНЫХ КИСЛОТ

Теселкина А.Д., ассистент кафедры общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК[1]

Руководитель: **Лукашов Р.И.,** к.ф.н., доцент кафедры фармацевтической химии[2]

[1] УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск

210009, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Республика Беларусь

[2] УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск

220116, г. Минск, пр-т Дзержинского 83, Республика Беларусь

E-mail: alexandra.tesyolkina@gmail.com

Изучено влияние предварительной стадии обезжиривания корней репейника войлочного на выход фенольных кислот из данного лекарственного растительного сырья.

***Ключевые слова**: репейника войлочного корни, обезжиривание, фенольные кислоты, высокоэффективная жидкостная хроматография.*

Репейник войлочный является растением, широко распространённым на территории Республики Беларусь. В составе корней репейника войлочного определено содержание такой группы фенольных соединений, как фенольные кислоты, среди которых идентифицированы галловая, хлорогеновая и кофейная кислоты [1]. Данные фенольные кислоты обладают высоким уровнем антирадикальной активности [2].

Помимо фенольных кислот в корнях репейника войлочного установлено присутствие таких соединений, как жирные кислоты и фитостерины [1]. Данные вещества препятствуют экстракции основной группы биологически активных веществ (БАВ) – фенольных кислот. Введение предварительной стадии обезжиривания будет способствовать удалению липофильных соединений и на последующем этапе экстракции приводить к увеличению выхода фенольных кислот в экстрагент и вероятно к повышению антирадикальной активности.

Экспериментальная часть

Объектом исследования являлись корни репейника войлочного, заготовленные от дикорастущих растений в фазу цветения в период максимального содержания фенольных кислот (середина июля 2017 г.) в местах естественного произрастания в окрестностях г. Витебска.

Сырье подвергали измельчению до частиц, проходящих сквозь сито *(2000)*. Для определения влияния предварительной стадии обезжиривания на выход фенольных кислот из корней репейника войлочного к точной навеске сырья массой около 0,1 г добавляли по 5,0 мл обезжиривающих агентов. Обезжиривание проводили в течение 30 минут при комнатной температуре. Из полученного обезжиренного сырья после улетучивания органических агентов готовили извлечение.

Выбраны следующие обезжиривающие агенты, отличающиеся по значениям диэлектрической проницаемости: бензол ($\varepsilon_г$=2,0), толуол ($\varepsilon_г$=2,2), н-гексан ($\varepsilon_г$=2,3), о-ксилол ($\varepsilon_г$=2,4), диэтиловый эфир ($\varepsilon_г$=4,0) и хлороформ ($\varepsilon_г$=4,8).

Получение исследуемых извлечений. Добавляли к обезжиренной точной навеске сырья массой около 0,1 г 1,0 мл *спирта Р (70%, об/об)* и проводили ультразвуковую экстракцию при комнатной температуре в течение 30 минут в стеклянных флаконах с завинчивающимися крышками с прокладкой. Очистку полученных извлечений от механических примесей проводили центрифугированием при 4000 об/мин [3]. Для исследования использовали надосадочную жидкость.

Полученные извлечения анализировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Исследование выполняли на жидкостном хроматографе Agilent 1260. Сбор данных, обработку хроматограмм и спектров поглощения проводили с помощью программы Agilent OpenLAB.

Условия хроматографирования. Хроматографическая колонка Zorbax SB-C_8, заполненная *силикагелем октилсилильным для хроматографии Р* с размером зерен 5 мкм, длиной 250 мм и внутренним диаметром 4,6 мм. Температура колонки: 30ºС. Состав подвижной фазы: фосфатный буферный раствор с pH=3,0±0,2 и *ацетонитрил Р* 85:15 *(об/об)*. Скорость подвижной фазы 1 мл/мин. Объем инжектируемой пробы: 20 мкл. Температура в автосемплере: 20ºС. Время хроматографического анализа – 60 минут в изократическом режиме.

Длина волны детекции 280 нм. В максимумах хроматографических пиков записаны спектры поглощения в диапазоне длин волн от 190 до 600 нм.

Идентификацию фенольных кислот проводили путем сопоставления времен удерживания и спектров поглощения веществ в исследуемых извлечениях с аналогичными параметрами для стандартных образцов, библиотекой, содержащей сведения о фенольных кислотах [4]. Суммарное содержание фенольных кислот рассчитывали методом внешнего стандарта в пересчете на *хлорогеновую кислоту Р* как доминирующее вещество корней репейника войлочного.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи пакета «Анализ данных» компьютерной программы Microsoft Office Excel 2007. Сравнение двух групп проводили с использованием критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$ [5]. Измерения повто-

ряли три раза (P=0,95; n=3). Результаты представляли в виде X ± Δx, где X – среднее значение изучаемой величины; Δx – полуширина доверительного интервала изучаемой величины.

Результаты исследования представлены на рисунке 1.

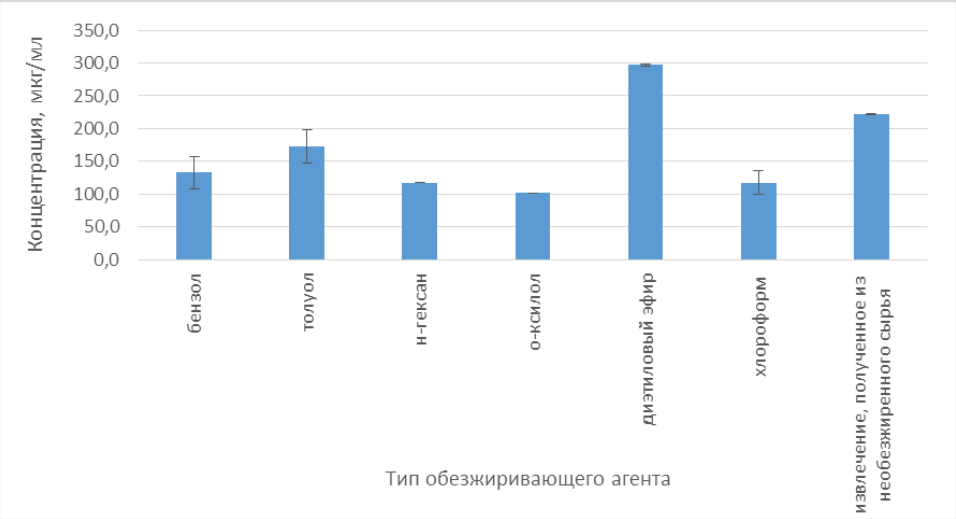


Рис. 1. Влияние типа обезжиривающего агента на выход фенольных кислот из корней репейника войлочного при последующей экстракции

Из рисунка видно, что введение предварительной стадии обезжиривания влияло на выход фенольных кислот при последующей экстракции. При использовании в качестве обезжиривающих агентов бензола, толуола и хлороформа выход фенольных кислот статистически значимо не отличался от содержания фенольных кислот в извлечении, полученном из необезжиренных корней репейника войлочного ($p = 0,28$; $p = 0,23$; $p = 0,078 > 0,05$ соответственно). При использовании в качестве обезжиривающих агентов н-гексана и о-ксилола выход фенольных кислот в извлечение в последующем статистически значимо уменьшался ($p = 0,0012$; $p = 0,0016 < 0,05$ соответственно). Максимальное количество фенольных кислот экстрагировалось из корней репейника войлочного, предварительно обезжиренных диэтиловым эфиром. Данное значение статистически значимо превосходило ($p = 0,0017 < 0,05$) содержание фенольных кислот в извлечении, полученном из необезжиренного сырья.

Таким образом, введение предварительной стадии обезжиривания корней репейника войлочного влияло на выход фенольных кислот при последующей экстракции. Использование в качестве обезжиривающих агентов веществ с низкими (н-гексан, о-ксилол) и высокими (хлороформ) значениями диэлектрической проницаемости проводило к снижению выхода фенольных кислот. Оптимальным обезжиривающим агентом для корней репейника войлочного являлся диэтиловый эфир, обеспечивающий увеличение выхода фенольных кислот в 1,3 раза при последующей экстракции по сравнению с экстракцией данной группы БАВ из необезжиренного сырья.

Выводы

Введение предварительной стадии обезжиривания корней репейника войлочного диэтиловым эфиром приводит к увеличению последующей экстракции фенольных кислот. В дальнейшем перспективным является подбор оптимальных условий обезжиривания корней репейника войлочного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Величко, В.В. Сравнительное фармакогностическое исследование лопуха войлочного и лопуха большого: автореф. дис. … канд. фарм. наук: 14.04.02 / В.В. Величко; Сам. гос. мед. ун-т. – Самара, 2012. – 27 с.

2. Hydrogen peroxide scavenging, antioxidant and anti-radical activity of some phenolic acids / Z. Sroka [et al.] // Food and Chemical Toxicology. – 2003. – Vol. 41, № 6. – P. 753–758.

3. Determination of arctiin and arctigenin contents in Arctium tomentosum Mill. by HPLC method / X. Zhou [et al.] // Journal of Chemistry. – 2011. – Vol.8, №1. – P. 372–376.

4. Моисеев, Д.В. Определение фенольных кислот в растениях методом ВЭЖХ / Д.В. Моисеев // Химия растительного сырья. – 2014. – №3. – С. 171–174.

5. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II). В 2 т. Т. 1. Общие методы контроля качества лекарственных средств / под. общ. ред. А.А. Шерякова // Министерство здравоохранения Республики Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении». – Молодечно : Тип. «Победа», 2012. – 1220 с.

SUMMARY

INFLUENCE OF DEGREASING ROOTS OF THE COTTON BURDOCK ON THE EXTRACTION OF PHENOL ACIDS

Teselkina A.D., Assistant of the Department of General and Clinical Pharmacology [1]
Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk
27, Frunze Ave, Vitebsk, 210009, Republic of Belarus

The influence of the preliminary stage of degreasing roots of cotton burdock on the yield of phenolic acids from this medicinal plant was studied.

Key words: r*oots of cotton burdock, degreasing, phenolic acids, high performance liquid chromatography.*

REFERENCES

1. Velichko, V.V. Sravnitel'noe farmakognosticheskoe issledovanie lopuha vojlochnogo i lopuha bol'shogo : avtoref. dis. … kand. farm. nauk : 14.04.02 / V.V. Velichko ; Sam. gos. med. un-t. – Samara, 2012. – 27 p.

2. Hydrogen peroxide scavenging, antioxidant and anti-radical activity of some phenolic acids / Z. Sroka [et al.] // Food and Chemical Toxicology. – 2003. – Vol. 41, № 6. – P.753–758.

3. Determination of arctiin and arctigenin contents in Arctium tomentosum Mill. by HPLC method / X. Zhou [et al.] // Journal of Chemistry. – 2011. – Vol.8, №1. – P. 372–376.

4. Moiseev, D.V. Opredelenie fenol'nyh kislot v rastenijah metodom VJeZhH / D.V. Moiseev // Himija rastitel'nogo syr'ja. – 2014. – №3. – P. 171–174.

5. Gosudarstvennaja farmakopeja Respubliki Belarus' (GF RB II). V 2 t. T. 1. Obshhie metody kontrolja kachestva lekarstvennyh sredstv / pod. obshh. red. A.A. Sherjakova // Ministerstvo zdravoohranenija Respubliki Belarus', UP «Centr jekspertiz i ispytanij v zdravoohranenii». – Molodechno : Tip. «Pobeda», 2012. – 1220 p.

РАСЧЕТ ОРОСИТЕЛЬНОЙ КАМЕРЫ КОНДИЦИОНЕРА ДЛЯ УЧАСТКА ПРОИЗВОДСТВА ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ФОРМ

Тимохина К.А., маг. 2 года обучения
Руководитель: **Сорокин В.В.,** канд. фарм. наук, доцент
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 расчет оросительной камеры для вентиляционной установки, осуществляющей подготовку воздуха для участка производства парентеральных лекарственных препаратов.

Ключевые слова: *оросительная камера, подготовка воздуха, система HVAC, чистые помещения, парентеральные препараты*

Камеры орошения представляют собой устройства, в которых происходит термовлажностная обработка воздуха распыленной водой для сообщения ему заданных температуры и влажности. В данной статье приведен адаптированный расчет двухрядных оросительных камер ОКФЗ по методике ВНИИкондиционер (источник [2]), которые могут быть использованы в виде отдельной секции приточной вентиляцион-

ной установки (рис. 1). Необходимые параметры для расчета были взяты из исследовательской работы автора «Проектирование системы HVAC участка производства парентеральных лекарственных форм». Расчет производится на летний период, так как именно в этот период года расход охлаждающие воды и других параметров будет максимальным.

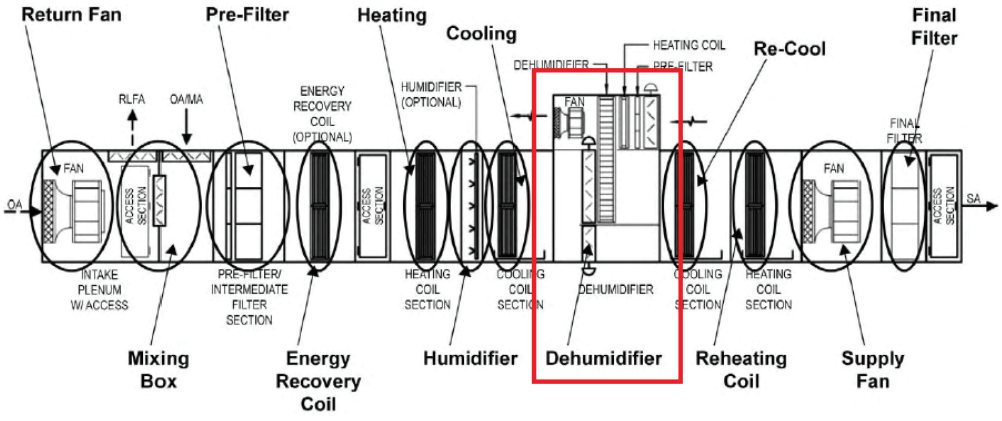


Рис. 1. Схема приточной вентиляционной установки

Экспериментальная часть

Расчет оросительной камеры осуществляем по следующим этапам:

1) Определяем объемную производительность оросительной камеры:

Производительность камеры орошения по воздуху соответствует производительности кондиционера: $V_{СКВ} = V_{ОК} = 52\ 120$ м^3/ч

В соответствии с приложением 30 [2] принимаем оросительную камеру типа ОКФЗ-63, индекс 06.01.01304, исполнение 1, общее число форсунок $n_ф$=144 шт.

2) Определяем коэффициент адиабатной эффективности процесса по формуле (1):

$$E_a = \frac{I_1 - I_2}{I_1 - I_{пр}} \quad (1)$$

E_a – коэффициент адиабатной эффективности процесса;

I_1, I_2 – энатальпии воздуха на входе и выходе из камеры орошения соответсвтенно, кДж/кг;

$I_{пр}$ – энтальпия предельного состояния воздуха на *I-d*-диаграмме, кДж/кг, определяется графически как точка пересечения луча процесса обработки воздуха в камере орошения с линией φ=100%.

$$E_a = \frac{50{,}32 - 30{,}01}{50{,}32 - 27{,}58} = 0{,}893$$

3) Вычисляем коэффициент орошения по формуле (2):

$$\mu = \left[\frac{(ln\frac{1}{1-E_a} - 0.15)}{A_1}\right]^{\frac{1}{\alpha_1}} \quad (2)$$

μ – коэффициент орошения;

A_1, α_1 – коэффициенты, определяемые по таблице 3.7 [2]. Таким образом, A_1=0,655, α_1=2,02 для ОКФЗ-62 исполнения 1.

$$\mu = \left[\frac{(ln\frac{1}{1-0.893} - 0.15)}{0.655}\right]^{\frac{1}{2.02}} = 1{,}774$$

Определяем приведенный коэффициент энтальпийной эффективности процесса по формуле (3), при этом вспомогательный коэффициент Ф определяется по формуле (4):

$$\Phi = \left(1 + \frac{0{,}725}{\mu}\right)(1 + \beta_1 * (-\ln(1 - E_a))^{-0.858}) \quad (3)$$

E_a – коэффициент адиабатной эффективности процесса;
β_1 – коэффициент, определяемый по таблице 3.7 [2], для ОКФЗ-62 исполнения 1 $\beta_1 = 0{,}387$.

$$\Phi = \left(1 + \frac{0{,}725}{1{,}774}\right)(1 + 0{,}387 * (-\ln(1 - 0{,}893))^{-0.858}) = 1.682$$

Коэффициент энтальпийной эффективности процесса $E_п$:

$$E_п = \frac{1 - e^{(\Phi * \ln(1 - E_a)}}{\Phi} \quad (4)$$

$$E_п = \frac{1 - e^{(1.682 * \ln(1 - 0.893)}}{1{,}682} = 0.581$$

4) Определяем относительный перепад температур воздуха по формуле (5):

$$\theta = 0{,}33 * c_w * \mu * \left(\frac{1}{E_п} - \frac{1}{E_a}\right) \quad (5)$$

E_a – коэффициент адиабатной эффективности процесса;
$E_п$ – коэффициент энтальпийной эффективности процесса;
c_w – теплоемкость воды, принимаемая равной 4,19 кДж/кг ºС

$$\theta = 0{,}33 * 4{,}19 * 1{,}774 * \left(\frac{1}{0{,}581} - \frac{1}{0{,}893}\right) = 1.475$$

5) Вычислим начальную температуру воды на входе в камеру по формуле (6):

$$t_{w1} = t_{в.пр} - \frac{\theta * (I_1 - I_2)}{c_w * \mu} \quad (6)$$

$t_{в.пр.}$ – предельная температура воздуха, ºС, определяется графически на I-d-диаграмме как температура точки пересечения луча процесса камеры орошения с линией φ = 100 %;
c_w – теплоемкость воды, принимаемая равной 4,19 кДж/кг ºС.

$$t_{w1} = 9 - \frac{1{,}475 * (50{,}32 - 30{,}01)}{4{,}19 * 1{,}774} = 4.9℃$$

6) Определим температуру на выходе из камеры по формуле (7):

$$t_{w2} = t_{w1} + \frac{(I_1 - I_2)}{c_w * \mu} \quad (7)$$

$$t_{w2} = 4{,}9 + \frac{(50.32 - 30.01)}{4.19 * 1.774} = 7{,}7\ ℃$$

7) Расход разбрызгиваемой воды G_w в соответствии с формулой (8):

$$G_w = \mu * G_{ПВ} \quad (8)$$

μ – коэффициент орошения;
$G_{ПВ}$ – расход приточного воздуха, кг/ч (52 120 м³/ч * 1,172 кг/м³ = 61 085 кг/ч)

$$G_w = 1{,}774 * 61\,085 = 108\,365 \text{ кг/ч}$$

8) Вычисляем производительность форсунки по формуле (9):

$$g_ф = \frac{G_w}{n_ф} \quad (9)$$

$n_ф$ – общее число форсунок в ОКФ (прил. 30 [2]).

$$g_ф = \frac{105\,910}{144} = 752.5 \text{ кг/ч}$$

9) Определим по формуле (10) необходимое давление воды $\Delta P_ф$ перед форсункой:

$$\Delta P_ф = \left(\frac{g_ф}{93{,}4}\right)^{\frac{1}{0{,}49}} \quad (10)$$

Согласно [3], устойчивая работа форсунки соответствует 20кПа ≤ $P_ф$ ≤ 300кПа. Если условие не выполняется, принимают другой вариант исполнения ОКФЗ (прил. 30, [2]) или другой режим ее работы.

$$\Delta P_ф = \left(\frac{752{,}5}{93{,}4}\right)^{\frac{1}{0{,}49}} = 70{,}68 \text{ кПа}$$

Рассчитанное давление входит в диапазон устойчивой работы форсунки.

10) По формуле (11) рассчитаем расход холодной воды от холодильной станции:

$$G_w = \frac{Q_{хол}}{c_w * (t_{w2} - t_{w1})} \quad (11)$$

$$G_w = \frac{61085 * (50.32 - 30.01)}{4.19 * (7{,}7 - 4{,}9)} = 105\,746 \text{ кг/ч}$$

Далее аналогичным образом проводим расчет для холодного периода года.

Вывод

Полученные значения параметров позволяют определить наиболее «узкий» период (с максимальным расходом охлаждающей воды и максимальным перепадом давления перед форсункой) и после перейти к выбору конкретной оросительной камеры и вспомогательного оборудования среди представленного производителями ассортимента.

ЛИТЕРАТУРА

1. ISPE Good Practice Guide. Heating, Ventilation, and Air Conditioning (HVAC). ISPE (1818); 2009: 288.
2. Шиляев М.И., Хромова Е.М., Дорошенко Ю.Н. Типовые примеры расчета систем отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха: учебное пособие. Томск: ТГАСУ; 2012: 288.

SUMMARY

THE CALCULATION OF THE IRRIGATION CHAMBER OF THE AIR CONDITIONER FOR THE AREA OF PRODUCTION OF PARENTERAL FORMS

Timokhina K.K., 2nd year magistr student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

In this article calculation of the irrigation chamber for the ventilating installation performing air preparation for a site of production of parenteral medicines is made.

Key words: *irrigation chamber, air preparation, HVAC system, clean rooms, parenteral preparations.*

REFERENCES

1. ISPE Good Practice Guide. Heating, Ventilation, and Air Conditioning (HVAC). ISPE (1818); 2009: 288.
2. Shiljaev M.I., Hromova E.M., Doroshenko Ju.N. Tipovye primery rascheta sistem otoplenija, ventiljacii i kondicionirovanija vozduha: uchebnoe posobie. Tomsk: TGASU; 2012: 288. (in Russian)

ВЫБОР ПЕРЕМЕШИВАЮЩЕГО УСТРОЙСТВА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ СУСПЕНЗИИ.

Ткач А.В., маг. 1 года обучения
Руководитель: **Сорокин В.В.,** канд. фарм. наук, доцент,
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** anna.tkach@spcpu.ru

Проведено сравнение двух типов перемешивающих устройств для получения суспензии при минимальной мощности мешалки для выбора аппарата с мешалкой для суспендирования кристаллов $AlCl_3$ в метиленхлориде.

Ключевые слова: *суспензия, мешалки, аппарат с мешалкой, перемешивание.*

Суспензия – это дисперсная система, в которой частицы твердого вещества, дисперсной фазы, находятся во взвешенном состоянии в жидкой дисперсионной среде. Одним из наиболее распространенных методов получения суспензий является перемешивание порошка с жидкой средой в аппаратах с мешалками.

Интенсивность перемешивания определяется как расходуемая на перемешивание мощность P, приведенная к единице объема V перемешиваемой жидкости (P/V). Интенсивность перемешивания обуславливает характер движения жидкости в аппарате. Повышение интенсивности всегда связано с увеличением энергозатрат, а технологический эффект от увеличения интенсивности перемешивания ограничен строго определенными пределами. Поэтому оптимальную интенсивность перемешивания следует определять исходя из условий достижения необходимого технологического эффекта при минимальных затратах [1].

Образование суспензии в аппарате с мешалкой возможно при соответствующих осевых скоростях жидкости в аппарате, ниже которых частицы твердого тела будут опускаться на дно аппарата, образуя осадок (N_{js}) [2].

Экспериментальная часть

Так как при суспендировании чаще всего используются пропеллерные или турбинные мешалки, то в данной работе мы сравниваем мешалку 4BP (пропеллерная мешалка с наклонными на 45^0 лопастями) и мешалку типа 6BD (турбинная мешалка Раштонга).

Проведем расчеты для вычисления скорости вращения мешалки и ее мощности при суспендировании кристаллов $AlCl_3$ в метиленхлориде.

Свойства твердой фазы: размер частиц $AlCl_3$ d_p=1000 – 5000 10^{-6} м (выбираем наибольший диаметр 5000 10^{-6} м), плотность $AlCl_3$ ρ_s=2440 кг/м^3, содержание твердой фазы в жидкой X=0,4

Свойства жидкости: плотность $MeCl_2$ при 20 ρ_l= 1326 кг/м^3, вязкость $MeCl_2$ при 20^{o}C μ=0.001 Па·с, кинематическая вязкость ν=7.541 10^{-7} м^2/с

Размеры реактора (соотношения размеров аппарата и мешалок выбирали стандартными): диаметр аппарата T=1.22 м; диаметр мешалки D=T/3=0.724 м; отношение расстояния от дна аппарата до мешалки к диаметру аппарата C/T=1/4, аппарат с эллиптическим днищем.

Расчеты для 4BP.

Находим скорость вращения мешалки по формуле:

$$N_{js} = S\upsilon^{0.1}\left[\frac{g_s(\rho_s - \rho_l)}{\rho_l}\right]^{0.45} X^{0.13} d_p^{0.2} D^{-0.85}$$

где S – это функция зависящая от геометрии системы, т.е. S=f(Geometry)=f(D/T,C/T, форма днища, и т.д.)

Из таблицы 1 находим коэффициент S_{std} (от C/T=1/4 и D/T =1/3 и эллиптической формой днища) = 4.6

Из таблицы 2 определяем f(C/T) = 0.91 и из таблицы 3 f(D/T) = 1

$$S = 4.6 \cdot 0.91 \cdot 1 = 4.14$$

Таблица 1

Значения S_{std}

Мешалка	D/T	C/T	Дизайн днища	
			Плоское	Эллиптическое
6BD	1/3	1/4	7	5.2
4BP	1/3	1/4	5	4.6

Таблица 2

Влияние C/T на N_{js} для двух видов мешалок

4BP	C/T	0	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.35	0.4	0.45	0.5
	F(C/T)	0.91	0.9	0.9	0.92	0.93	0.91	1	1.1	1.2	1.3	1.38
6BD	C/T	0	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.35	0.4	0.45	0.5
	F(C/T)	0.59	0.63	0.7	0.8	0.9	0.91	1	1.25	1.4	1.59	1.77

Таблица 3

Влияние D/T на N_{js} для двух видов мешалок

4BP	D/T	0	0.2	0.3	0.5
	F(D/T)	7	2	1.1	1.5
6BD	D/T	0	0.2	0.3	0.5
	F(D/T)	5.7	2	1.4	0.7

$$N_{js} = 4.13 \cdot (7.541 \cdot 10^{-7})^{0.1} \left[\frac{9.81(2440 - 1326)}{1.326}\right]^{0.45} 40^{0.13} 0.005^{0.2} 0.724^{-0.85}$$

$$= 1.93 \frac{об}{с} = 115.7 \text{ об/мин}$$

Вычислим мощность мешалки, которая требуется для перемешивания. Для этого найдем критерий Рейнольдса:

$$N_{Re} = \frac{N_{js} D^2 \rho}{\mu} = \frac{1.93 \cdot 0.724^2 \cdot 1326}{0.001} = 1\,347\,000$$

Таким образом, из таблицы 4 находим N_p=1.35

Таблица 4

Зависимость критерия мощности мешалки типа 4BP от числа Рейнольдса

N_{Re}	10^2	10^3	10^4	10^5	10^6
N_p	1.6	1.4	1.39	1.37	1.35

Мощность равна:

$$P = N_p \rho_{смеси} N_{js}^3 D^5 = 1.2 \cdot (1326 \cdot 0.6 + 2440 \cdot 0.4) \cdot 1.93^3 0.724^5 = 2275 \text{ Вт}$$

Расчеты для 6BD

Из таблицы 1 находим коэффициент для формы днища S_{std} (от C/T=1/4 и D/T =1/3 и эллиптической формой днища) = 5.2

Из таблицы 2 находим f(C/T) = 0.75 и из таблицы 3 f(D/T) = 1

S=5.2 0.75 1= 3.9

$$N_{js} = 3.9 \cdot (7.541 \cdot 10^{-7})^{0.1} \left[\frac{9.81(2440 - 1326)}{1326}\right]^{0.45} 40^{0.13} 0.005^{0.2} 0.724^{-0.85}$$

$$= 1.46 \frac{об}{с} = 87{,}6 \text{ об/мин}$$

Вычислим мощность мешалки, которая требуется для перемешивания

Для этого вычислим критерий Рейнольдса

$$N_{Re} = \frac{ND^2\rho}{\mu} = \frac{1.46 \cdot 0.724^2 \cdot 1326}{0.001} = 1\,014\,784$$

Из таблицы 5 находим N_p=1

Таблица 5

Зависимость критерия мощности мешалки типа 6BD от числа Рейнольдса

N_{Re}	1	10	10^2	10^3	10^4	10^5	10^6
N_p	70	10	5	3.9	1.5	1.2	1

Мощность равна:

$$P = N_p \rho_{смеси} N_{js}^3 D^5 = 1 \cdot (1326 \cdot 0.6 + 2440 \cdot 0.4) \cdot 1.46^3 0.724^5 = 1097 \text{ Вт}$$

Как видно из вычислений, мешалка 6BD в 2.07 осуществляет процесс при меньшей мощности.

Вывод

Из полученных результатов можно сделать вывод, что для проведения процесса суспендирования больше подходит турбинная мешалка 6BD, так как при одинаковых условиях затрачивается меньшая мощность на суспендирование вещества в расворе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Разинов А.И., Клинов А.В., Дьяконов Г.С. Процессы и аппараты химической технологии. Казань: КНИТУ; 2017: 313.

2. James R. Couper, W. Roy Penny, James R. Fair, Stanley M. Walas. Chemical Process Equipment. Waltham: Elsevier; 2012: 285-292.

SUMMARY

CHOICE OF A MIXING DEVICE TO RECEIVE A SUSPENSION

Tkach A.V., 1st year magistr student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A comparison of two types of mixing devices to obtain a suspension at the minimum power to create the process was carried out, and on the basis of this, the choice of the most suitable device was made.

Key words: *suspension, impellers, vessel with mixer, mixing.*

REFERENCES

1. Razinov A.I., Klinov A.V., D'yakonov G.S. Protsesy i apparaty s ispol'zovaniem tekhnologiy. Kazan': KNITU; 2017: 313. (in Russian)

2. James R. Couper, W. Roy Penny, James R. Fair, Stanley M. Walas. Chemical Process Equipment. Waltham: Elsevier; 2012: 285-292.

РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ПРОЕКТА – ТРАНСФЕРА ПО ВНЕДРЕНИЮ НОВОГО ПРЕПАРАТА НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

Третьякова А.Е., студ. 4 курса

Руководители: [1]**Басевич А.В.,** канд.фарм.н., доц.;

[2]**Дзюба А.С.** канд.фарм.н., руководитель отдела разработки и развития;

[1]Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация;

[2]АО «Фармпроект», 192236, Санкт-Петербург, ул. Софийская, д. 14, Российская Федерация

E-mail: arina.tretjakova@pharminnotech.com

В данной статье рассматриваются основные этапы трансфера при внедрении нового препарата на фармацевтическое производство, алгоритм реализации проекта.

Ключевые слова: *внедрение препарата, трансфер технологий, основные этапы, фармацевтическое производство.*

В настоящее время наряду с разработкой нового препарата и его регистрацией одним из важнейших факторов становится трансфер технологий. Трансфер технологий (от английского «technology transfer» – передача технологии) – логичная, контролируемая и задокументированная процедура переноса процедура переоса технологии и методов контроля лекарственного препарата от разработчика к производителю или от одного производителя к другому [2].

В мировой практике выделяется несколько видов трансфера:

1. из лаборатории на производственный участок (с масштабированием технологического процесса);

2. из одного производственного подразделения в другое (с изменением типов основного и вспомогательного оборудования в рамках одной организации);

3. от заказчика к исполнителю (между различными организациями);

4. между любыми организациями, если последние имеют техническую и теоретическую возможность предоставления подобного рода услуг [3].

В рамках данной работы проведены исследования по примеру первого вида трансфера, которому предшествует этап разработки препарата, для его обеспечения следует знать и учитывать те особенности и требования, выполнение которых будет способствовать успешному переносу технологий, как на этапе разработки, так и при передаче на производство [1]. Важнейшим аспектом трансфера технологий является четкая и ясная формулировка целей и задач для каждого подразделения предприятия, участвующего в данном проекте. Список задач может быть разный, он обычно включает в себя основные пункты, такие как, расчет и обоснование экономической целесообразности данного проекта, оценка ресурсов и мощностей производственных участков, экономичное ведение процесса, а также учет всех его особенностей. Передача информации между подразделениями предприятия, их четкое видение своих функций и своевременное включение в работу, являются основой качественного осуществления проекта. Стоит отметить, что специалисты задействованных отделов должны предупреждать появление возможных ошибок и отклонений, а также оценивать степень их критичности.

При введении проекта по трансферу немаловажная роль отводится руководителю проекта, главной задачей которого является правильная координация деятельности отделов предприятия, задействованных в трансфере.

Экспериментальная часть

Таким образом, целью данной работы является разработка алгоритма проекта–трансфера по внедрению нового препарата на базе действующего предприятия

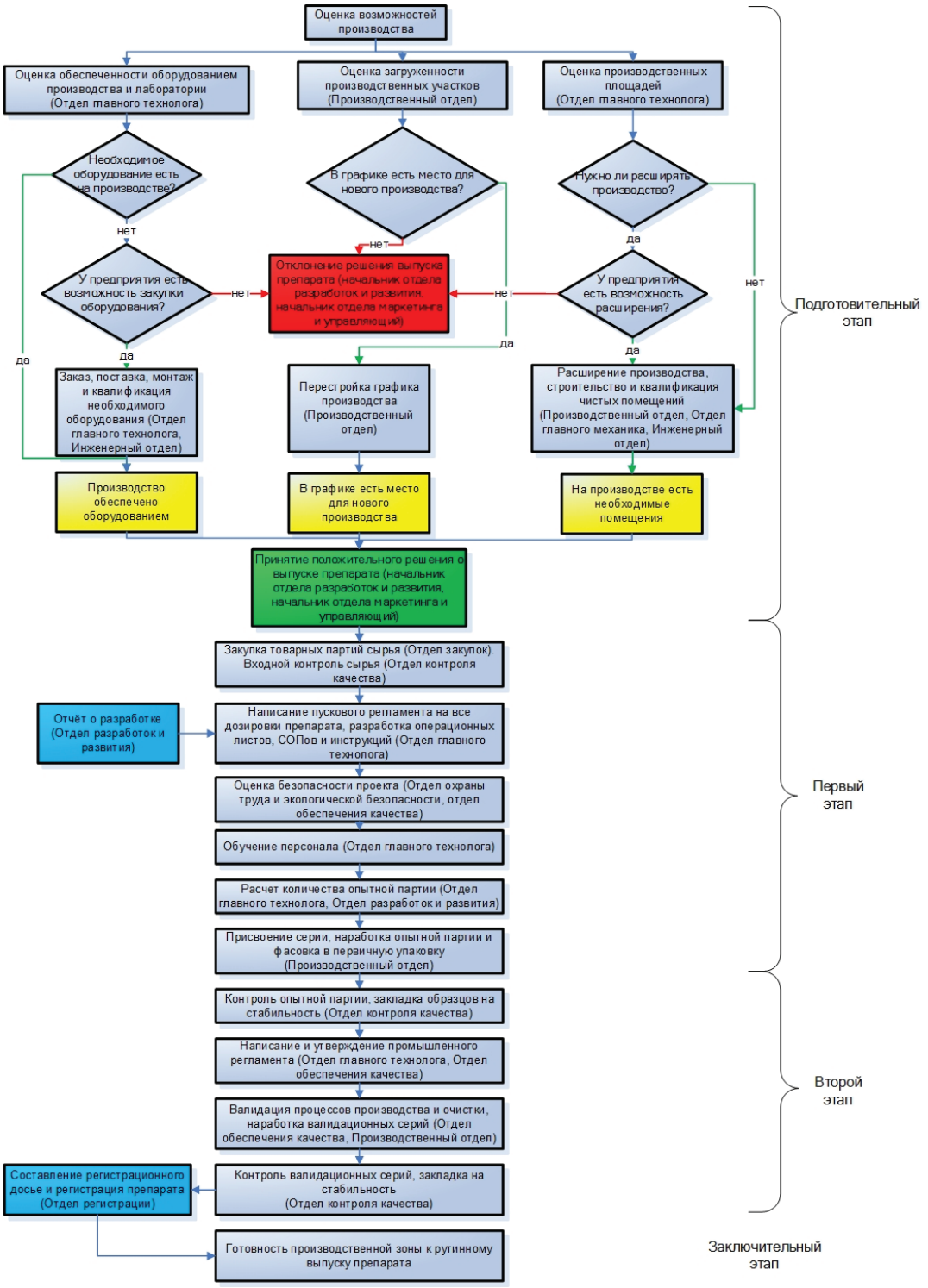


Рис. 1. Алгоритм внедрения нового препарата на производство

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. сбор практической информации на действующем предприятии, на котором ведется разработка и внедрение препарата – дженерика;

2. изучение литературы по данной теме;

3. обработка информации и разработка алгоритма трансфера препарата на производство.

В ходе реализации задач было проведено интервью с представителями разных подразделений предприятия, изучена документация и должностные инструкции, а также определены временные рамки по отдельным этапам.

После обобщения и переработки полученной информации был разработан предварительный алгоритм последовательности действий при трансфере технологий, представленный на рисунке 1. Данный алгоритм разбит на несколько основных этапов, по каждому из которых разработаны временные диаграммы Ганта и проведено детальное описание ведения процесса.

Согласно алгоритму, подготовительный этап проекта проводится параллельно с начальными этапами разработки препарата и валидацией аналитических методик, при этом осуществляется анализ и оценка производственных ресурсов предприятия, что играет немаловажную роль в принятии решения о возможности реализации и экономической целесообразности планируемого проекта.

Основные этапы трансфера технологий осуществляется после разработки препарата. Отдел закупок заказывает товарные партии сырья; отдел главного технолога, получая от разработчика препарата отчет о разработке, пишет пусковые регламенты для всех дозировок препарата и разрабатывает операционные листы, инструкции, проводит обучение персонала; отдел охраны труда и экологической безопасности оценивает безопасность проекта; затем осуществляется расчет и наработка опытной партии и ее контроль качества. Следующим этапом становится написание и утверждение промышленного регламента, валидация процессов производства и очистки, с подтверждением качества продукта и последующим составлением отчета о валидации. Процесс трансфера технологий можно считать успешным, когда предприятие получает регистрационное удостоверение на выпуск нового препарата и начинает его рутинный выпуск.

Вывод

В ходе данной работы был разработан алгоритм и определены все отделы, участвующие в проекте трансфера технологий по внедрению нового препарата на фармацевтическом производстве.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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., Мешковского А.П., Спицкого О.Р. – М. Изд-во Перо, 2015. – 472 с.: ил.

2. Александр Рудько. К трансферу технологий… Будь готов [Электронный ресурс]/ А. Рудько // Новости GMP: журнал – 2018 – № 3(17). – Режим доступа: https://gmpnews.ru/2018/11/k-transferu-texnologij-bud-gotov/ (дата обращения: 15.02.2019)

3. Е. Резцов. Трансфер технологий в фармацевтической отрасли/Е. Резцов, В., Могилюк, Д. Рябко//Фармацевтическая отрасль. – 2010. – 2(19) – С.49–52.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF THE PROGRAM ALGORITHM – TRANSFER FOR THE IMPLEMENTATION OF A NEW DRUG IN THE PHARMACEUTICAL PRODUCTION

Tretyakova AE, 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

This article discusses the main stages of transfer when introducing a new drug to pharmaceutical production, an algorithm for project implementation.

Key words: *drug introduction, technology transfer, main stages, pharmaceutical production.*

REFERENCES

1. Pharmaceutical development: concept and practical recommendations. Scientific and practical guide for the pharmaceutical industry / Ed. Bykovsky S.N., Prof., D.Sc. Vasilenko I.A., Prof., D.Sc. Demina NB, Ph. D. Shokhina I.E., Ph.D. Novozhilova, OV, Meshkovsky, AP, Spitsky, OR – M. Perot Publishing House, 2015. – 472 pp., Ill. (in Russian)

2. Alexander Rudko. To technology transfer ... Be ready [Electronic resource] / A. Rudko // GMP news: magazine – 2018 – № 3 (17). – Access mode: https://gmpnews.ru/2018/11/k-transferu-texnologij-bud-gotov/ (access date: 02/15/2019) (in Russian)

3. E. Reztsov. Technology transfer in the pharmaceutical industry / E. Reztsov, V. Mogilyuk, D. Ryabko // Pharmaceutical industry. – 2010. – 2 (19) – p.49 – 52. (in Russian)

МИКРОКАПСУЛЫ ИЗ ДИОКСИДА КРЕМНИЯ НА ОСНОВЕ ЭМУЛЬСИИ, ПОЛУЧЕННОЙ В МИКРОФЛЮИДНОМ ЧИПЕ

Трофимов А.Д.[1], асп. 3 года обучения; Гончаренко А.А.[2], асп. 3 года обучения

Руководитель: **Евстрапов А.А.,** д.т.н., проф.

[1]Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики, 197101, г. Санкт-Петербург, Кронверкский проспект, д.49

[2]Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, 195251, г. Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 29.

***E-mail*:** Alexey.D.Trofimov@gmail.com

В работе описано создание микрокапсул из диоксида кремния, способных нести внутри себя полярные соединения. Капсулы создавались на основе обратной эмульсии, производимой внутри изготовленного из полидиметилсилоксана микрофлюидного чипа – генератора капель с топологией фокусировки потока. Далее на поверхности капель выращивалась оболочка из диоксида кремния. Были получены микрокапсулы размером порядка 2 мкм, которые были исследованы с помощью конфокальной микроскопии.

Ключевые слова: *микрофлюидика, микрокапсулы из диоксида кремния.*

Микрочастицы являются перспективными средствами внутриклеточной доставки лекарственных средств. Различные типы микрочастиц могут быть использованы для этой цели: липосомы, полимерные частицы, капсулы и др. [1]. Твердые капсулы из диоксида кремния являются прочными, биосовместимыми и могут демонстрировать хорошую эффективность клеточной трансфекции [2]. В данной работе такие капсулы изготавливаются из эмульсии, получаемой с помощью капельной микрофлюидики.

Микрофлюидика – это область, изучающая поведение жидкости в небольших каналах (от единиц до тысяч микрон). Течение в таких каналах обычно характеризуется небольшим числом Рейнольдса, что приводит к ламинарному потоку, высокой точности и воспроизводимости условий эксперимента. Капельная микрофлюидика изучает поведение отдельных капель жидкости в таких микроканалах.

Экспериментальная часть

При создании эмульсии в качестве дисперсной фазы использовался фосфатный буферный раствор с поверхностно-активным веществом TWEEN 80 (1% по массе). В качестве непрерывной фазы использовался раствор лецитина (4% по массе) в минеральном масле (M5310, Sigma-Aldrich) с добавлением флуоресцентного красителя BODIPY.

Для эмульсификации был использован микрофлюидный чип, изготовленный из полидиметилсилоксана (PDMS Sylgard 184, Dow Corning) методом мягкой литографии. Глубина каналов составила 50 мкм, ширина апертуры составила 10 мкм. Подача жидкостей осуществлялась с помощью капиллярной системы и двух шприцевых насосов (Harvard Apparatus PHD 2000 и Harvard Apparatus 11 plus).

Использовалась асимметричная топология чипа с фокусировкой потока [3]. Дисперсная фаза, окруженная с обеих сторон непрерывной фазой, выдавливалась через апертуру (рис. 1). Тонкая струя жидкости вскоре распадалась на отдельные капли в силу капиллярной нестабильности.

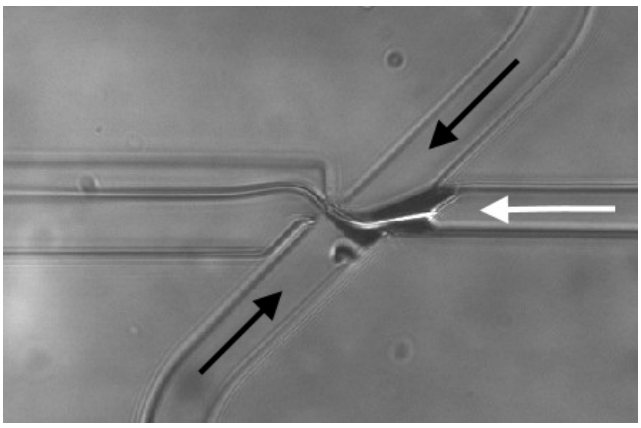


Рис. 1. Фокусировка потока в микрофлюидном чипе.
Белая стрелка обозначает поток воды, чёрные стрелки – потоки масла

После получения эмульсии к ней добавлялись два органосилана для выращивания на поверхности капель оболочки из диоксида кремния [4]. В качестве основного источника диоксида кремния был использован тетраэтилортосиликат (TEOS), в качестве инициатора реакции поликонденсации был выбран 3-аминопропилтриметоксисилан (APTMOS). После диффузии органосиланов в капли воды TEOS и APTMOS подвергались гидролизу, что приводило к образованию полых частиц диоксида кремния с полярным водным ядром. Получившиеся частицы затем исследовались с помощью конфокального лазерного сканирующего микроскопа Zeiss LSM 710.

На рис. 2 показано флуоресцентное изображение обратной эмульсии с растворённым в ней красителем BODIPY. После образования эмульсии он остается равномерно распределенным в ней.

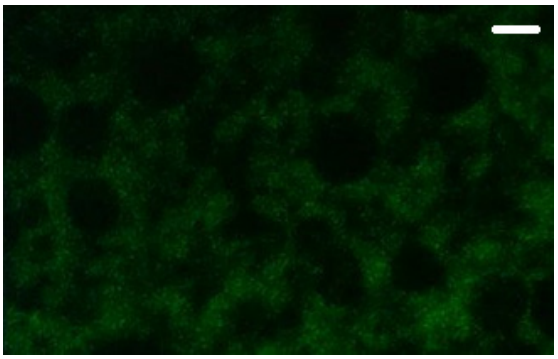


Рис. 2. Флуоресцентное изображение обратной эмульсии с добавлением красителя BODIPY. Масштаб: 30 мкм

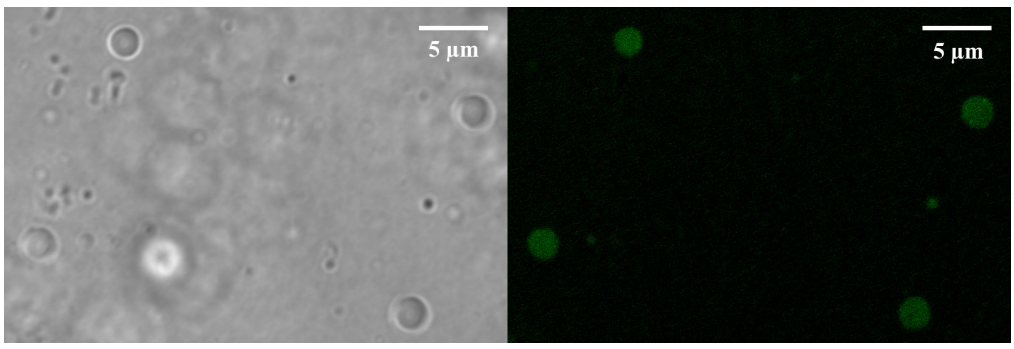


Рис. 3. Изображения микрокапсул: a) светлопольное; b) флуоресцентное. Масштаб: 5 мкм

На рис. 3 показаны изображения полученных микрокапсул. Несмотря на то, что BODIPY первоначально был растворён в масле, окружающем капли, а не внутри них, можно увидеть, что флуоресцентный сигнал сконцентрирован на микрокапсулах. Это происходит из-за того, что краситель абсорбируется на поверхности микрокапсул при помощи лецитина. Высокая пористая структура диоксида кремния позволяет ему поглощать большие количества красителя, что приводит к сильной флуоресценции от капсул, в то время как BODIPY в эмульсии не проявляет такого поведения.

Выводы

В ходе работы капли обратной эмульсии, полученной в микрофлюидном чипе, были покрыты оболочкой из диоксида кремния. Созданные капсулы могут нести в себе растворённые полярные соединения. Использование конфокальной флуоресцентной микроскопии показывает, что диаметр получившихся капсул составил около 2 мкм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mintzer M.A., Simanek E.E. Nonviral Vectors for Gene Delivery. Chem. Rev., 2009; 109 (2): 259–302. DOI: 10.1021/cr800409e.

2. Trofimov A.D., Ivanova A.A., Zyuzin M.V. and Timin A.S. Porous inorganic carriers based on silica, calcium carbonate and calcium phosphate for controlled/modulated drug delivery: Fresh outlook and future perspectives. Pharmaceutics, 2018; 10 (4): 167. DOI: 10.3390/pharmaceutics10040167.

3. Filatov N.A., Belousov K.I., Kukhtevich I.V. et. al. The study of mixing of reagents within a droplet in various designs of microfluidic chip. J. Phys. Conf. Ser., 2016; 741 (1): 012052. DOI: 10.1088/1742-6596/741/1/012052.

4. Song L., Ge X., Wang M. and Zhang Z. Direct preparation of silica hollow spheres in a water in oil emulsion system: The effect of pH and viscosity. Journal of Non-Crystalline Solids., 2006; 352 (21-22): 2230–2235. DOI: 10.1016/j.jnoncrysol.2006.02.045.

SUMMARY

MICROCAPSULES OF SILICON OXIDE ON THE BASIS OF EMULSION RECEIVED IN A MICROFLUID CHIP

Trofimov A.D., 3rd year PhD student
St. Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics;
49 Kronverksky Pr., St. Petersburg, 197101, Russian Federation.
Goncharenko A.A., 3rd year PhD student
Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University;
29 Politekhnicheskaya str., St, Petersburg, 195251, Russian Federation

This paper describes creating silicon dioxide microcapsules capable of carrying polar compounds. The capsules were created from a reverse emulsion that was made inside a microfluidic chip made of polydimethylsiloxane–a droplet generator with a flow focusing topology. Next, a silica shell was grown on the surface of the droplets. Obtained microcapsules were about 2 microns in size and were investigated using confocal microscopy.

Key words: *microfluidics, silica-based microcapsules.*

REFERENCES

1. Mintzer M.A., Simanek E.E. Nonviral Vectors for Gene Delivery. Chem. Rev., 2009; 109 (2): 259–302. DOI: 10.1021/cr800409e.

2. Trofimov A.D., Ivanova A.A., Zyuzin M.V. and Timin A.S. Porous inorganic carriers based on silica, calcium carbonate and calcium phosphate for controlled/modulated drug delivery: Fresh outlook and future perspectives. Pharmaceutics, 2018; 10 (4): 167. DOI: 10.3390/pharmaceutics10040167.

3. Filatov N.A., Belousov K.I., Kukhtevich I.V. et. al. The study of mixing of reagents within a droplet in various designs of microfluidic chip. J. Phys. Conf. Ser., 2016; 741 (1): 012052. DOI: 10.1088/1742-6596/741/1/012052.

4. Song L., Ge X., Wang M. and Zhang Z. Direct preparation of silica hollow spheres in a water in oil emulsion system: The effect of pH and viscosity. Journal of Non-Crystalline Solids., 2006; 352 (21-22): 2230–2235. DOI: 10.1016/j.jnoncrysol.2006.02.045.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АППАРАТОВ С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЗВЕШЕННЫМ СЛОЕМ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Труханова Ю.С., студ. 3 курса
Руководитель: **Маркова А.В.**, канд. техн. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: jjulenka98@mail.ru

Рассмотрены модификации взвешенного слоя, характеризующиеся пространственной и временной неоднородностью. Проведен сравнительный анализ гидродинамических характеристик аппаратов с однородным кипящим, фонтанирующим и пульсирующим слоем дисперсного материала. На основе представленных данных сделан вывод о перспективности применения аппаратов с неоднородным взвешенным слоем в фармацевтической промышленности, например, при сушке материалов, склонных к образованию агломератов, а также для нанесения пленочных покрытий на таблетки.

***Ключевые слова**: кипящий слой, фонтанирующий слой, взвешенный слой, пульсирующий слой, порозность, гетерогенная система, распределение фаз, сушилки.*

Метод взаимодействия дисперсной твердой фазы с потоком газа или жидкости во взвешенном слое нашел широкое применение в фармацевтической промышленности.

Однородный кипящий слой характеризуется постоянством порозности по всему объему слоя, что позволяет значительно увеличить поверхность контакта между частицами материала и сушильным агентом, интенсифицировать процессы тепломассопереноса и сократить время пребывания материала в аппарате.

При всех достоинствах кипящего слоя использование его несколько ограничено. Одним из главных недостатков кипящего слоя является образование неоднородностей в виде газовых пузырей и каналов, из-за чего прохождение газа происходит без плотного контакта с основным объёмом зернистого продукта: тепло- и массообмен с увеличением размера пузырей практически отсутствует, а скорость процесса уменьшается, наблюдается слипание влажного материала в аппарате, образование застойных зон. Кроме того, возможно истирание некоторой части твёрдого вещества, что приводит к образованию пыли из данного вещества и её уносу.

Для более стабильного взаимодействия между газом и частицами используются различного рода модификации взвешенного слоя, например, фонтанирующий слой или пульсирующий слой.

Фонтанирующий слой [1,2] представляет собой двухфазную гетерогенную систему с искусственно создаваемой и резко выраженной неравномерностью распределения фаз. Образуется в конических или цилиндрических аппаратах при определенном соотношении $D/D_{вх}$ или угле α (рис.1). В центральной зоне аппарата образуется восходящий поток газовзвеси, в периферийном слое – плотный нисходящий поток.

В канале захвата и разгона, длина которого определяется высотой начального насыпного слоя $H_{тв}$, частицы разгоняются до некоторой скорости $w_к$. Скорость газа в центральной части фонтана изменяется вследствие турбулентного перемешивания в периферийной части фонтана и обмена импульсом с поднимаемыми частицами. Центральную часть фонтана условно можно разделить на две части: нижнюю часть (начальный участок струи), где продолжается ускорение частиц, хотя интенсивность фонтана уменьшается; верхнюю часть (переходный и основной участки струи), где скорость струи уменьшается, и несущая способность газа падает, происходит торможение частиц и формирование верхушки фонтана. В области центральной части фонтана, расположенной на некотором расстоянии от поверхности насыпного слоя, скорость частиц становиться практически равной нулю, и под действием силы тяжести они начинают опускаться в периферийной части фонтана на поверхность кольцевого насыпного слоя вниз с небольшой скоростью, замещая частицы, захваченные потоком воздуха в центральном канале.

Фонтанирующий слой получил широкое применение в химической, промышленности в процессах сушки материалов, склонных к слипанию и комкообразованию, гранулирования, охлаждения, нанесения покрытий или капсулирования гранул (таблеток).

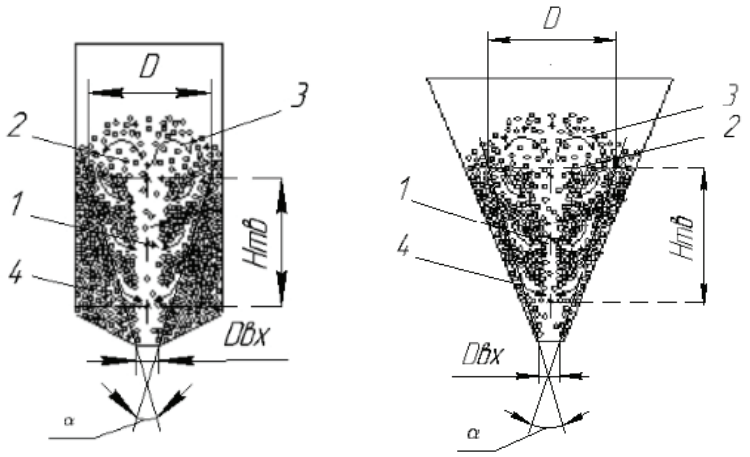


Рис. 1. Схема фонтанирующего слоя. 1 – ядро фонтана; 2 – центральная часть фонтана; 3 – периферийная часть фонтана; 4 – кольцевой насыпной слой

Ещё одной модификацией взвешенного слоя является пульсирующий слой, который представляет из себя состояние диспергированного твердого материала, движущегося вследствие его продувки прерывистым (пульсирующим, импульсным) потоком газа.

После включения дутья нарушается баланс между силой гидродинамического сопротивления, с одной стороны, и силами тяжести, инерции частиц и их сцепления со стенками – с другой. Слой переходит в состояние пульсирующего псевдоожижения, представляющего собой газодисперсную смесь, внутри которой импульсное повышение давления в каком-либо месте распространяется во все стороны в виде волн давления (сжатия). Эти волны являются источником образования ударных струй, сила действия которых в два раза больше, чем при стационарном потоке.

Можно выделить несколько технических и экономических преимуществ систем с импульсным псевдоожиженным слоем, таких как снижение потребления газа, однородная структура слоя, более равномерная и быстрая сушка, стабильность свойств конечного продукта.

На данный момент проведено достаточно много экспериментов, доказывающих эффективность пульсирующей сушки. Исследования [3] показали, что пульсирующий поток воздуха уменьшает минимальную скорость псевдоожижения и увеличивает псевдоожижение мелких когезионных частиц.

В статье [4] было доказано, что псевдоожижение с помощью пульсаций не только сокращает общее время сушки, но также увеличивает гомогенность.

Сушилки пульсирующего слоя рекомендованы [5] для сушки кристаллических химико-фармацевтических препаратов, не допускающих применения температур сушки выше 50 ÷ 80°С, к которым относятся все антибиотики тетрациклинового ряда, а так же грануляты таблеточных масс, требующих «мягких» (синусоидальных) пульсаций для уменьшения истирания гранул.

На основании изложенного, можно сделать вывод, что применения аппаратов с неоднородным взвешенным слоем в фармацевтической промышленности является перспективным направлением научных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Матур К. Б., Эпстайн Н. Фонтанирующий слой. Л.: Химия; 1978. 288 с.

2. Романков П. Г. Сушка во взвешенном состоянии. Л.: Химия; 1979. 272 с.

3. Bizhaem H.K., Tabrizi H.B. Experimental study on hydrodynamic characteristics of gas–solid pulsed fluidized bed. Powder technology, 2013; Vol. 237: 14-23.

4. Akhavanabdolahian A. R., Ommen J. van, Nijenhuis J., Wang X. S., Coppens M.O., Rhodes M. J. Improved Drying in a Pulsation-Assisted Fluidized Bed. Industrial and Engineering Chemistry Research, 2009; Vol.48: 302 – 309.

5. Сушилки с пульсирующим слоем. [Электронный ресурс]/ https://medinfo.social/farmatsiya_848/sushilki-pulsiruyuschim-sloem-67122.html

SUMMARY

VARIETY OF THE SUSPENDED LAYER AND OPPORTUNITIES OF USE IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Truhanova J. A., 3rd year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Modifications of the suspended layer characterized by spatial and temporal heterogeneity are considered. A comparative analysis of the hydrodynamic characteristics of the devices with a homogeneous fluidised, spouted and pulsed bed of dispersed material has been carried out. On the basis of the data presented, it was concluded that the use of devices with a non-uniform suspended layer in the pharmaceutical industry was promising.

Key words: *fluidized bed, spouting layer, suspended layer, pulsating layer, porosity, heterogeneous system, distributed phases, dryers.*

REFERENCES

1. Matur K. B., Jepstajn N. Fontanirujushhij sloj. L.: Himija; 1978. 288 s. (in Russian).

2. Romankov P. G. Sushka vo vzveshennom sostojanii. L.: Himija; 1979. 272 s. (in Russian).

3. Bizhaem H.K., Tabrizi H.B. Experimental study on hydrodynamic characteristics of gas–solid pulsed fluidized bed. Powder technology, 2013; Vol. 237: 14-23.

4. Akhavanabdolahian A. R., Ommen J. van, Nijenhuis J., Wang X. S., Coppens M.O., Rhodes M. J. Improved Drying in a Pulsation-Assisted Fluidized Bed. Industrial and Engineering Chemistry Research, 2009; Vol.48: 302 – 309.

5. Dryers with a pulsating layer. [Electronic resource]/ https://medinfo.social/farmatsiya_848/sushilki-pulsiruyuschim-sloem-67122.html

РАСЧЕТ ПОТЕРИ ДАВЛЕНИЯ В ТЕПЛООБМЕННИКЕ ДЛЯ НАГРЕВАНИЯ ИЗОПРОПИЛОВОГО СПИРТА

Турманидзе Г.Н., маг. 1 года обучения
Руководитель: **Сорокин В.В.,** канд. фарм. наук, доцент,
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: georgij.turmanidze@pharminnotech.com

Рассчитаны потери давления внутри труб кожухотрубчатого теплообменника при перекачивании изопропилового спирта и его нагревании.

Ключевые слова: *потери давления, кожухотрубчатый теплообменник, изопропиловый спирт.*

Экспериментальная часть

Согласно требованиям к проектируемому процессу, изопропиловый спирт подается в теплообменник со скоростью $G_1 = 220000 \frac{кг}{час}$ нагревается от $T_{1н} = 20$ °С до $T_{1к} = 80$ °С терминолом, скорость которого $G_2 = 450000 \frac{кг}{час}$ при температуре $T_{2н} = 120$ °С.

Необходимо подобрать теплообменник, подходящий под параметры теплообменного процесса, а также учесть, что потери давления не должны превышать 70кПа.

Исходя их физико-химических свойств веществ, теплоемкость изопропилового спирта (C_s) = 3107 $\frac{Дж}{кг \times К}$, терминола (C_t) = 2006,5 $\frac{Дж}{кг \times К}$. Температура терминола ($T_{2к}$) на выходе:

$$T_{2к} = T_{2н} - \left(\frac{G_1}{G_2}\right) \times \left(\frac{C_s}{C_t}\right) \times (T_{1к} - T_{1н}) = 120 - \left(\frac{220000}{450000}\right) \times \left(\frac{3107}{2006,5}\right) \times (80 - 20) = 75\,°C$$

Средняя разность температур (ΔT) :

$$\Delta T = \frac{T_{1к} - T_{1н}}{\ln\left(\frac{T_{1к}}{T_{1н}}\right)} = \frac{80-20}{\ln\left(\frac{80}{20}\right)} = 43,3\,°C,$$

где $T_р$ – разность между $T_{1к}$ и $T_{1н}$, °С

Отношение фактической теплопередачи к максимально возможной (Р) составит:

$$P = \frac{T_{1к} - T_{1н}}{T_{2н} - T_{1н}} = \frac{80 - 20}{120 - 20} = 0,6$$

Отношение разности температуры терминола к разности температур изопропилового спирта (R):

$$R = \frac{T_{2н} - T_{2к}}{T_{1к} - T_{1н}} = \frac{120 - 75}{80 - 20} = 0,76$$

Коэффициент коррекции по справочным данным составит (F = 0,91)

С помощью найденного коэффициента коррекции нашел истинную среднюю разность температур (ΔTр):

$$\Delta Tр = \Delta T \times F = 43,3 \times 0,91 = 39,4\,°C$$

Физические свойства изопропилового спирта при средней температуре 50 °С и терминола при 75 °С: изопропиловый спирт при 50 °С – плотность (ρ_1) = 760 $\frac{кг}{м^3}$, динамическая вязкость (μ_1) = 1,03 × 10^{-3} Па× с. Терминол при 75 °С имеет следующие параметры: плотность (ρ_2) = 933.5 $\frac{кг}{м^3}$, динамическая вязкость (μ_2) = 1,93 × 10^{-3} Па× с. Коэффициенты теплоотдачи и коэффициенты загрязнений взяты как средние значения диапазонов из таблицы 1.

Таблица 1

Типичные диапазоны индивидуальных коэффициентов теплоотдачи и загрязнения

Вещество	Коэффициент теплоотдачи, 10^4h	Коэффициент загрязнения, $10^4 h_f$
Изопропиловый спирт	58-78	13-22
Терминол	77-155	18-47

Коэффициент теплопередачи (К) равен:

$$К = \frac{10^4}{h_1 + h_{f1} + h_2 + h_{f2}} = \frac{10^4}{68 + 17,5 + 116 + 32,5} = 42,7\,\frac{Вт}{м^2 \times К}$$

Количество теплоты (Q):

$$Q = G_1 \times C_s \times (T_{1к} - T_{1н}) = \frac{220000}{3600\,с} \times 3107 \times (80 - 20) = 1,139 \times 10^7\,Вт$$

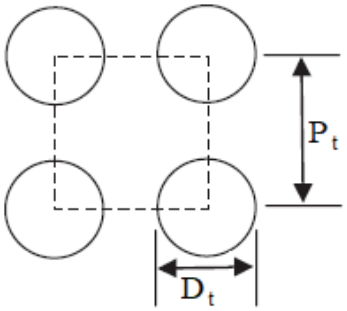
Поверхность теплообмена (А):

$$А = \frac{Q}{К \times \Delta Tр} = \frac{1,139 \times 10^7}{42,7 \times (39,4 + 273)} = 853,3\,м^2$$

$$L = \frac{A}{j} = \frac{853{,}3}{0.24} = 3556 \text{ м} - \text{общая длина всех труб}$$

j – коэффициент пересчета для труб диаметром 1 дюм (25,4 мм), $\frac{м^2}{м}$

Исходя из стандарта по расположению труб в кожухотрубчатом теплообменнике, рационально использовать трубы 1¼ дюйма квадратного расположения (рис. 1).



D_t = 1 дюйм = 0,0254 м
P_t = 1 ¼ дюйма = 0,03175 м

Рис. 1. Квадратное расположение труб и размеры к нему

Выбираем трубы длиной 6м. на 1¼ дюйма: квадратный шаг, диаметр обечайки Ds = 889 мм. При этом L/D = 6/0.889 = 6.75 – что близко к стандартной практике. Давление в трубном и межтрубном пространстве составит:

1) В трубном:

Внутренний диаметр труб dв = 0,0222 м, количество труб n = 292 трубы, длиной l = 12 м. Расход изопропилового спирта в одной трубе (m):

$$m = \frac{G_1}{n} = \frac{\frac{220000}{3600\ с}}{292} = 0{,}209\ \frac{кг}{с}$$

Скорость (U) изопропилового спирта в трубе:

$$U = \frac{\frac{m}{\rho}}{\pi \times \left(\frac{dв}{2}\right)^2} = \frac{\frac{0{,}209}{760}}{3{,}14 \times \left(\frac{0{,}0222}{2}\right)^2} = 0.711\ \frac{м}{с}$$

Критерий Рейнольдса:

$$Re = \frac{dв \times \rho \times U}{\mu} = \frac{0.0222 \times 760 \times 0.711}{1{,}03 \times 10^{-3}} = 11650$$

$$f = \frac{1.6364}{\left(ln\left(\frac{5 \times 10^{-7}}{dв} + \frac{6{,}5}{Re}\right)\right.} = 0.029$$

Разность давлений в трубах:

$$\Delta Ptube = \frac{5.385 \times 10^{-8} \times m^2 \times l \times f}{\rho \times dв^5} = 2{,}68 \text{ кПа}$$

Сторона оболочки:

$$Dh = \frac{1.2732 \times Pt^2}{Dt} - Dt = 0{,}025 \text{ м}$$

Расстояние между перегородками (B): B = 0,29 м

Расстояние между трубами (E): E = 0,0064 м

$$As = \frac{Ds \times 0.95 \times E}{\frac{0.95}{12}} = 0{,}049 \text{ м}^2$$

$$Gs = \frac{\frac{450000}{3600\,c}}{As} = 2.551 \times 10^3 \frac{\text{кг}}{\text{с} \times \text{м}^2}$$

$$Re = \frac{Dh \times Gs \times 2{,}205}{\mu_2} = 808{,}3$$

$$f = 0{,}0121 \times Re^{-0.19} = 0{,}00339$$

$$\Delta Pshell = \frac{f \times (Gs \times 2{,}205)^2 \times Ds \times 21}{5{,}22 \times 10^{10} \times 0{,}933} = 5{,}65 \text{ кПа}$$

Величина Δ*Pshell* удовлетворяет условию задачи, так как не превышает 70 кПа/

Вывод

Рассчитан и подобран теплообменника, позволяющий реализовать процесс нагревания изопропилового спирта терминолом при требуемых параметрах процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Couper James R., Penny Roy, Fair James R., Walas Stanley M. Chemical Process Equipment. Waltham: Elsevier; 2012: 285-292.

2. Solutia Europe SPRL/BVBA., THERMINOL®59. 2012 год; публикация №7239756. Доступно на: http://www.rosma.ru/netcat_files/ multifile/2369/Therminol_59_RUS.pdf [Дата обращения 05.02.2019]

SUMMARY

CALCULATION OF LOSSES OF PRESSURE INSIDE PIPES OF COZHU-TUBE HEAT EXCHANGER

Turmanidze G.N., 1st year magistr student

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The pressure losses inside the pipes of the shell-and-tube heat exchanger are calculated and, based on the calculation of the heat exchanger, a pump is selected for transferring isopropyl alcohol from the collector to the chemical reactor through the calculated heat exchanger.

Key words: *pressure loss, shell-and-tube heat exchanger, isopropyl alcohol.*

REFERENCES

1. Couper James R., Penny Roy, Fair James R., Walas Stanley M. Chemical Process Equipment. Waltham: Elsevier; 2012: 285-292.

2. Solutia Europe SPRL/BVBA., THERMINOL®59. 2012 год; публикация №7239756.http://www.rosma.ru/netcat_files/ multifile/2369/Therminol_59_RUS.pdf [Accessed 5 February, 2019].

ОБЗОР ОБОРУДОВАНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМОГО ПРИ АТТЕСТАЦИИ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ

Цветков Н.А., магистр 1 года обучения
Руководитель: **Басевич А.В.,** к.фарм.н., доцент каф. ПТЛП
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: cvetkov-nikolaj@yandex.ru

В статье описаны приборы, использующиеся при аттестации помещений в оснащенном состоянии.

Ключевые слова: *оборудование, аттестация, чистое помещение.*

При аттестации помещений в оснащенном состоянии проводят испытания представленные в ГОСТ ИСО 14644-4.

Для проведения данных испытаний потребуется следующее оборудование: дискретный счетчик частиц, термоанемометр, расходомер с раструбом, оптический микроскоп, электронный микроскоп, генератор аэрозолей.

Таблица 1

Требования к параметрам дискретного счетчика частиц

Параметр	Значение/характеристика
Чувствительность/разрешение, мкм	От 0,1 до 5 с разрешением размера не более 10%
Ошибка счета погрешность, %	±20 значения концентрации частиц
Периодичность калибровки, мес	Не более 12
Эффективность счета, %	(50±20) при минимальном пороговом размере и (100±10) для частиц, размер которых не менее чем в 1,5 раза превышает минимальный пороговый размер

На рынке приборов представлено множество моделей данного оборудования и все они должны быть внесены в государственный реестр средств измерений РФ. Например: АЗ-10 компании НПО «ЭКО-ИНТЕХ» (Россия); TSI AEROTRAK 9110 компании TSI Incorporated (США); TSI AEROTRAK 7110 компании TSI Incorporated (США).

Таблица 2

Требования к термоанемометру

Параметр	Значение/характеристика
Пределы/диапазон измерений, м/с	От 0,1 до 1,0 в системах чистого воздуха, от 0,5 до 20 в воздуховодах
Чувствительность/разрешение, м/с	0,05 (или как минимум 1% полной шкалы)
Погрешность, %	±5 значения +0,1 м/с
Время отклика, с	Меньше 1 при 90% от полной шкалы

Самой популярной компанией на рынке является Testo (Германия) с моделями testo 425 и testo 405. Из российских производителей можно отметить МЕГЕОН с прибором МЕГЕОН 11005.

Таблица 3

Требования к расходомеру с раструбом

Параметр	Значение/характеристика
Пределы/диапазон измерений, м/час	От 50 до по крайней мере 1700
Погрешность, %	±5 значения
Постоянная времени, с	Менее 10 при 90% полной шкалы

В основном на рынке представлено 2 модели: KIMO DBM 610 (Франция) и testo 420 (Германия). Такой выбор обуславливается тем, что данные приборы очень дорогостоящие.

Таблица 4

Требования к генератору аэрозолей

Параметр	Значение/характеристика
Диапазон размеров частиц (капелек), мкм	От 1 до 10
Скорость генерации частиц, г/мин	От 1 до 25 включ.

На рынке множество генераторов аэрозольных частиц, но не все из них подходят для работы в чистых помещениях. Для аттестации чистых помещений можно использовать, например: генератор аэрозолей ATM 226 фирмы Topas GmbH (Германия); TSI Incorporated (США) модели 3400A, 3433, 8108; генератор аэрозолей «Витра» (Украина).

Вывод

При аттестации помещений в оснащенном состоянии используется много разнообразного оборудования с различными требованиями. Поэтому правильный выбор приборов является залог успешной аттестации.

ЛИТЕРАТУРА

1. ГОСТ Р ИСО 14644-3-2007 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 3. Методы испытаний (с Поправкой). [Электронный ресурс] / http://docs.cntd.ru/document/1200062542 (Дата обращения 18.02.2019)

2. ГОСТ Р ИСО 14644-4-2002 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 4. Проектирование, строительство и ввод в эксплуатацию. [Электронный ресурс] / http://docs.cntd.ru/document/1200062542 (Дата обращения 18.02.2019)

3. АЗ-10 – Счетчик аэрозольных частиц [Электронный ресурс] / http://ekosf.ru/147-produktsiya/khimicheskie-faktory/pylemery-apfd/552-az-10 (Дата обращения 18.02.2019)

4. Портативный счетчик частиц TSI AEROTRAK 9110 [Электронный ресурс] / https://eco-intech.com/product/portativnyy-schetchik-chastits-tsi-aerotrak-9110/ (Дата обращения 18.02.2019)

5. Удаленный счетчик частиц TSI AEROTRAK 7110 [Электронный ресурс] / https://eco-intech.com/product/udalennyy-schetchik-chastits-tsi-aerotrak-7110/ (Дата обращения 18.02.2019)

6. МЕГЕОН 11005, Термоанемометр с выносным датчиком [Электронный ресурс] / https://www.chipdip.ru/product0/8319334571 (Дата обращения 18.02.2019)

7. Testo 425, Термоанемометр со стационарно подсоединенным зондом с обогреваемой струной (Госреестр) [Электронный ресурс] / https://www.chipdip.ru/product/testo-425 (Дата обращения 18.02.2019)

8. Testo 405, Термоанемометр стик-класса (Госреестр) [Электронный ресурс] / https://www.chipdip.ru/product/testo-405 (Дата обращения 18.02.2019)

9. Измеритель объемного расхода воздуха KIMO DBM 610 [Электронный ресурс] / https://www.geo-ndt.ru/pribor-2936-izmeritel-obemnogo-rashoda-vozdyha-kimo-dbm-610.htm (Дата обращения 18.02.2019)

10. Электронный балометр testo 420 [Электронный ресурс] / https://www.geo-ndt.ru/pribor-7589-elektronnii-balometr-testo-420.htm (Дата обращения 18.02.2019)

11. Генератор аэрозолей ATM 226 [Электронный ресурс] / http://www.clri.ru/catalog/pribory-i-oborudovanie-dlya-testirovaniya-vozdushnykh-filtrov-firmy-topas-gmbh-germaniya/generator-aerozoley-atm-226/ (Дата обращения 18.02.2019)

12. Генераторы и диспергаторы аэрозолей [Электронный ресурс] / http://tsi-russia.ru/products/category/1/parent/16 (Дата обращения 18.02.2019)

13. Генератор аэрозолей (генератор аэрозольных частиц) «Витар» [Электронный ресурс] / https://vitar.com.ua/product/generator-aerozolej-generator-aerozolnyh-chastits-vitar/ (Дата обращения 18.02.2019).

SUMMARY

OVERVIEW OF EQUIPMENT ARE USED DURING CLEANROOM VALIDATION

Tsvetkov N.A., 1st year master student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The article describes devices that used in cleanroom validation in operation qualification.

Key words: *devices, validation, cleanroom.*

REFERENCES

1. GOST R ISO 14644-3-2007 Cleanrooms and associated controlled environments. Part 3. Test methods (with amendment). [Internet resource] / http://docs.cntd.ru/document/1200062542 (Date of request 18.02.2019)

2. GOST R ISO 14644-4-2002 Cleanrooms and associated controlled environments. Part 4. Design, construction and commissioning. [Internet resource] / http://docs.cntd.ru/document/1200062542 (Date of request 18.02.2019)

3. AZ-10 – Counter of aerosol particles [Internet resource] / http://ekosf.ru/147-produktsiya/khimicheskie-faktory/pylemery-apfd/552-az-10 (Date of request 18.02.2019)

4. Portable Particle Counter TSI AEROTRAK 9110 [Internet resource] / https://eco-intech.com/product/portativnyy-schetchik-chastits-tsi-aerotrak-9110/ (Date of request 18.02.2019)

5. Remote particle counter TSI AEROTRAK 7110 [Internet resource] / https://eco-intech.com/product/udalennyy-schetchik-chastits-tsi-aerotrak-7110/ (Date of request 18.02.2019)

6. MEGEON 11005, Thermoanemometer with remote sensor [Internet resource] / https://www.chipdip.ru/product0/8319334571 (Date of request 18.02.2019)

7. Testo 425, Thermo-anemometer with a stationary connected probe with a heated string (State Register) [Internet resource] / https://www.chipdip.ru/product/testo-425 (Date of request 18.02.2019)

8. Testo 405, Stik-Class Thermo-anemometer (State Register) [Internet resource] / https://www.chipdip.ru/product/testo-405 (Date of request 18.02.2019)

9. Measuring the volume flow rate of air KIMO DBM 610 [Internet resource] / https://www.geo-ndt.ru/pribor-2936-izmeritel-obemnogo-rashoda-vozdyha-kimo-dbm-610.htm (Date of request 18.02.2019)

10. Electronic testo 420 electronic meter [Internet resource] / https://www.geo-ndt.ru/pribor-7589-elektronnii-balometr-testo-420.htm (Date of request 18.02.2019)

11. The aerosol generator ATM 226 [Internet resource] / http://www.clri.ru/catalog/pribory-i-oborudovanie-dlya-testirovaniya-vozdushnykh-filtrov-firmy-topas-gmbh-germaniya/generator-aerozoley-atm-226/ (Date of request 18.02.2019)

12. Generators and dispersants of aerosols [Internet resource] / http://tsi-russia.ru/products/category/1/parent/16 (Date of request 18.02.2019)

13. Aerosol Generator (Aerosol Particle Generator) «Vitar» [Internet resource] / https://vitar.com.ua/product/generator-aerozolej-generator-aerozolnyh-chastits-vitar/ (Date of request 18.02.2019).

ВЛИЯНИЕ СПОСОБА ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА В ДИСПЕРСИОННУЮ СРЕДУ НА РАЗМЕР ЛИПОСОМ

Чернышов М.Ф., студ. 3 курса, Попел Е.А., студ. 3 курса, Пашина Е.А., студ. 3 курса
Руководитель: **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: maks.chernyshov2010@yandex.ru

В ходе данной работы был определен характер зависимости размера частиц от концентрации раствора и найдена критическая концентрация мицеллообразования фосфолипида. А также было установлено влияние способа введения лекарственного препарата в дисперсионную среду на размер липосом.

Ключевые слова: *липосомы, фосфатидилхолин.*

Липосомы – небольшие искусственные везикулы сферической формы. Они могут быть образованы из холестерина или природных нетоксичных фосфолипидов – амфифильных сложных липидов, в которых содержатся жирные кислоты, фосфорная кислота и дополнительная группа атомов, во многих случаях содержащая азот. Благодаря своим размерам, дифильному строению, а также биосовместимости, липосомы являются перспективными системами доставки фармакологически активных соединений к клеткам-мишеням в организме. В ядро липосомы можно включать различные радиоактивные, рентгеноконтрастные, парамагнитные вещества, а также вещества, отражающие ультразвук, улучшающие качество изображений в таких распространенных методах диагностики, как компьютерная томография, рентгенография и ультразвуковое зондирование. В настоящее время липосомы активно используются в изучении свойств биологических мембран, для транспорта веществ, в качестве реакционных систем в биохимии, фармации, иммунологии и биотехнологии.

Целью данной работы является изучение влияния способа введения лекарственного препарата в дисперсионную среду на размер липосом. Практическая часть работы представляет собой решение экспериментальных задач в области физико-химических анализов растворов липосом и растворов липосом с введенным различными способами лекарственного препарата «Диклофенак».

Экспериментальная часть

Объектами исследования служили: спиртовые растворы фосфолипида фосфатидилхолина разных концентраций и спиртовые растворы фосфатидилхолина, содержащие лекарственный препарат «Диклофенак».

Способы приготовления растворов. В работе использовались три серии спиртовых растворов фосфатидилхолина различных концентраций. Готовился насыщенный раствор фосфатидилхолина в 96% этиловом спирте. Затем в колбы объёмом 100 мл вводилось 5, 10, 15 мл насыщенного спиртового раствора фосфолипида и доводилось дистиллированной водой до 80 мл. Далее раствор, содержащий 10 мл насыщенного спиртового раствора фосфолипида и 70 мл воды, дополнительно разбавлялся: в колбы емкостью по 50 мл вводились 1, 5, 10 мл этого раствора, доводились водой до 50 мл, затем разбавленные растворы перемешивались. Параллельно готовились два раствора с лекарственным препаратом «Диклофенак»: первый раствор был приготовлен путем добавления 3 мл Диклофенака к 2 мл насыщенного раствора фосфатидилхолина и доведения объема водой до 80 мл; второй раствор был приготовлен путем добавления 3 мл Диклофенака к 72 мл воды и доведения объема насыщенным раствором фосфатидилхолина до 80 мл.

Методы исследования:

• Ультразвуковое диспергирование. Тонкое размельчение частиц –переход веществ раствора в дисперсное состояние с образованием золей – осуществляли с помощью диспергирования ультразвуком на приборе диспергатор ультразвуковой УЗД1-0.0663/22 в течение 5 минут и последующем охлаждении.

• Фотоколориметрический количественный анализ. Измерение оптической плотности растворов проводили на фотоколориметре КФК-3. Использовались кюветы шириной 1 см.

• Поверхностное натяжение. Определение коэффициента поверхностного натяжения проводилось динамическим методом – методом дю Нуи – на тензиометре № 924 [1]. Высота кольца – 5 см, диаметр кольца – 3 см.

На основании результатов измерения поверхностного натяжения растворов фосфолипида построены изотермы поверхностного натяжения, приведенные на рис. 1.

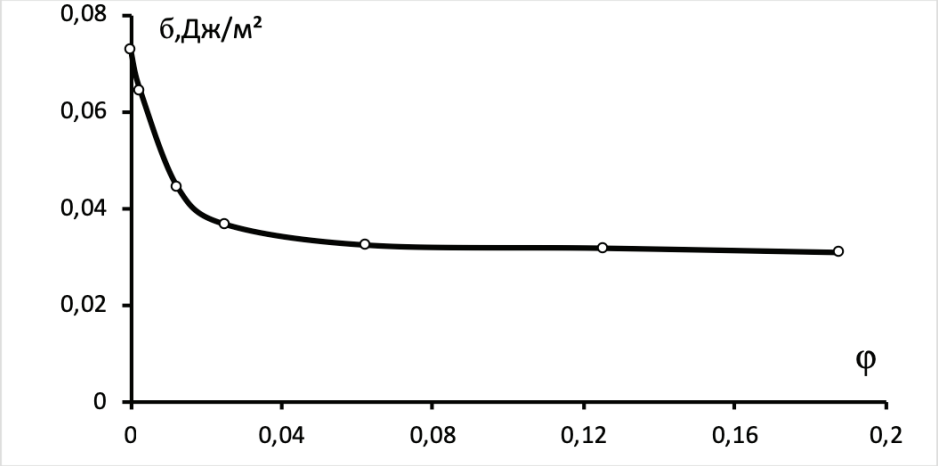


Рис. 1. Зависимость поверхностного натяжения (б) растворов фосфатидилхолина от объемной доли фосфолипида в растворе (φ)

На рис. 1 прослеживается тенденция уменьшения величины поверхностного натяжения при увеличении объемной доли растворов. Это объясняется тем, что фосфолипиды, являясь высокомолекулярными поверхностно-активными веществами (ПАВ), понижают поверхностное натяжение воды за счет концентрирования фосфолипида на границе раздела фаз. Характер изотермы соответствует изотерме мицеллообразующих ПАВ. На рис.2 показано определение критической концентрации мицеллообразования (ККМ) фосфатидилхолина методом проведения касательных. Значение ККМ для фосфатидилхолина составляет 0,014% (φ).

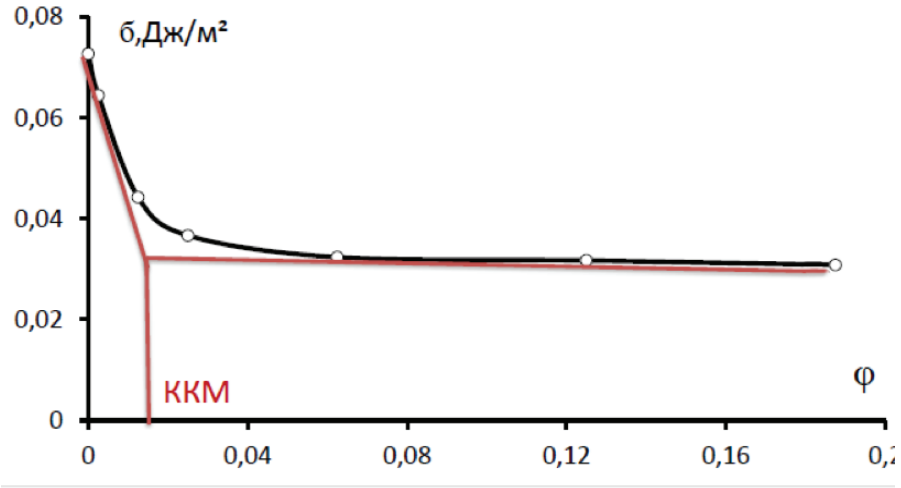


Рис. 2. Зависимость поверхностного натяжения растворов первой и второй серии (δ) от их объемной доли (φ) с определенной ККМ

В таблице 1 приведены значения радиусов липосом, рассчитанные из экспериментальных значений оптической плотности растворов липосом, на основании уравнения Рэлея для рассеяния света при прохождении через дисперсионные среды.

Таблица 1

Значения радиуса липосом растворов с различной концентрацией фосфолипида и растворов инкапсулированного различными методами Диклофенака

φ, %	r, нм	Способ введения Диклофенака	r, нм
0,0125	85	Диклофенак помещен в спиртовой раствор фосфатидилхолина	55
0,025	95		
0,0625	100		
0,125	120	Диклофенак помещен в водный раствор фосфатидилхолина	155
0,1875	140		

Выводы

В работе определена критическая концентрация мицеллобразования фосфатидилхолина ККМ= 0,014%. Установлено, что размер липосом возрастает с ростом концентрации фосфатидилхолина. Обнаружено, что при добавлении лекарственного препарата «Диклофенак» непосредственно в дисперсионную среду, в воду, размер частиц уменьшается, в то время как при его добавлении в спиртовой раствора, размер частиц увеличивается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Швец В.И., Краснопольский Ю.М. Липосомы в фармации. Продукты нанобиотехнологии. Провизор. 2008; 3: 18–24

2. Алексеев К.В., Аляутдин Р.Н., Блынская Е.В., Квинь Б.Т. Наноразмерные системы доставки лекарственных веществ. Вестник новых медицинских технологий.2009; 16 (2): 17–20.

3. Физическая и коллоидная химия. Практикум. / Под ред. Беляева А.П. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2012, 350 с.

SUMMARY

INFLUENCE OF THE METHOD OF THE ADMINISTRATION OF A PHARMACEUTICAL DRUG IN A DISPERSION MEDIUM ON THE SIZE OF LIPOSOMES

Chernyshov M.F., Popel E.A., Pashina E.A., 3rd year students
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

In the course of the work, the nature of the dependence of the particle size on the solution concentration was determined and the critical micelle concentration was found. Influence of the method of the administration of a pharmaceutical drug in a dispersion medium on the size of liposomes was also defined.

Key words: *liposomes, phosphatidylcholine.*

REFERENCES

1. Shvets V.I., Krasnopolsky Yu.M. Liposomes in pharmacy. Products nanobiotechnology. Pharmacist. 2008; 3: 18–24

2. Alekseev K.V., Alyautdin R.N., Blynskaya E.V., Kvin B.T. Nanoscale
drug delivery systems. Bulletin of new medical technologies. 2009; 16 (2): 17–20.

3. Physical and colloid chemistry. Workshop. Ed. Belyaeva A.P. \Moscow:GEOTAR-MEDIA, 2012, 350 p.

СЕКЦИЯ 4. БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СУБСТАНЦИИ И ПРЕПАРАТЫ: РАЗРАБОТКА И ПРОИЗВОДСТВО. МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КЛЕТОЧНАЯ БИОЛОГИЯ В ФАРМАЦЕВТИКЕ

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ FOWLPOX ВИРУСА В ИММУНОТЕРАПИИ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Акуневич А.А., студ. 5 курса
Руководитель: **Хрусталёв В.В.**, кандидат биологических наук, доцент
Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
220116, Минск, пр. Дзержинского, д. 83, Республика Беларусь

E-mail: nastya.akunevich@gmail.com

На основании доступной информации о последовательности геномов различных штаммов Fowlpox вируса рассчитан нуклеотидный состав кодирующих участков, установлено направление мутационного давления (GC на AT), определено соотношение вариабельных сайтов в ранних и поздних генах, найдены вирусные гены из системы репарации, продукты которых могут повлиять на эффективность работы вирусных векторов *in vivo*.

Ключевые слова: *иммунотерапия, онкология, вирусный вектор, Fowlpox virus.*

Разработка вакцин на основе вирусных векторов – один из подходов современной иммунотерапии онкологических заболеваний. Fowlpox virus (FPV) семейства *Poxviridae* обладает рядом достоинств, которые делают его перспективным кандидатом для этих целей [1]. Он является двухцепочечным ДНК-вирусом, и может вместить большие участки генов или несколько трансгенных вставок размером более 30 000 п.о., обладает широким спектром трансдуцируемых клеток. Вирус инфицирует клетки человека, но не реплицируется в них (абортивный тип взаимодействия) [2]. На основе Fowlpox вируса уже построены мультивалентные рекомбинантные FPV-вакцины, в том числе экспрессирующие модификаторы иммунного ответа: вакцина PROSTVAC проходит первую фазу клинических испытаний [3].

Расчёт нуклеотидного состава кодирующих участков вирусного генома позволяет предсказать эффективность работы вектора и улучшить представление о терапевтической значимости вакцины. Зная направление мутационного давления, характерное для Fowlpox вируса, можно защитить экспрессируемые в нём гены от несинонимичных мутаций *in vivo*.

Экспериментальная часть

Проанализированы полногеномные нуклеотидные последовательности 9 штаммов Fowlpox вируса (доступны в базе GenBank: NC_002188.1, MH734528.1, MH719203.1, MH709125.1, MH709124.1, MF766432.1, MF766431.1, MF766430.1, AJ581527.1). Для изучения мутационного давления рассчитывались частоты использования гуанина, цитозина, аденина и тимина в четырёхкратно вырожденных сайтах (G4f, C4f, A4f, T4f) и в двукратно вырожденных сайтах третьих положений кодонов (G2f3p, C2f3p, A2f3p, T2f3p). Подсчёт этих показателей осуществлялся с использованием алгоритма VVK Protective buffer (доступен на сайте https://chemres.bsmu.by) [4]. Достоверность различий в процентном соотношении разных типов вариабельных сайтов в выровненных последовательностях кодирующих участков устанавливали с помощью t-теста для относительных величин.

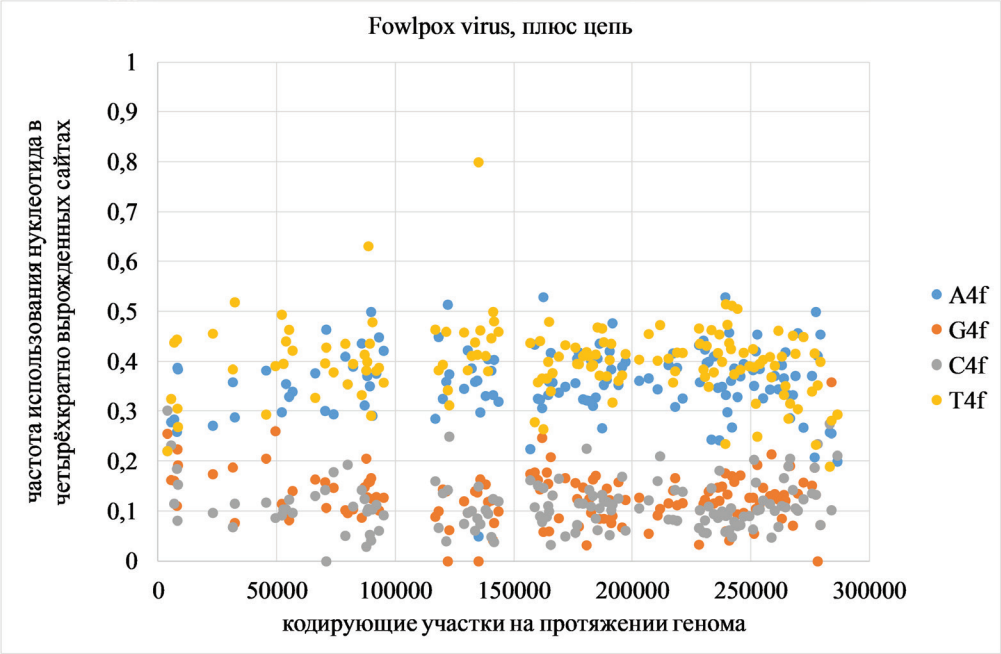
Результаты

Fowlpox virus – двуцепочечный ДНК-вирус, размер его генома разнится в зависимости от штамма: от 266 145 до 288 539 п.о. В геноме имеются выраженные области с преимущественно ранними и преимущественно поздними генами [5].

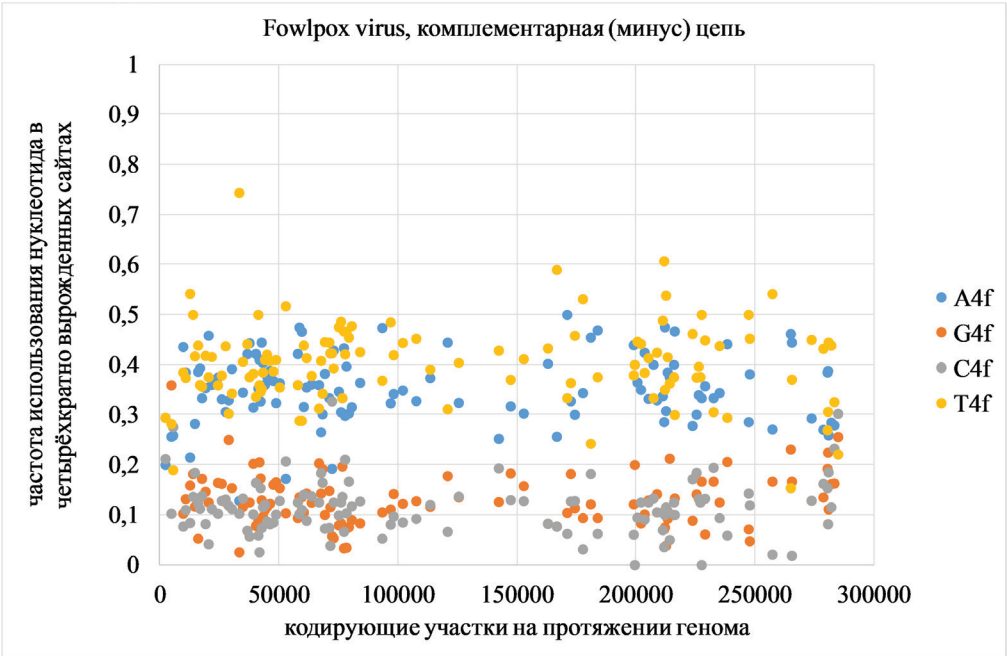
Частоты использования аденина и тимина в четырёхкратно вырожденных сайтах кодирующих участков вируса штамма SD15-670.2 (A4f = 35,47±0,87%; T4f = 40,18±0,93%) достоверно выше ($P < 0,0001$, для 257 генов), чем таковые для гуанина и цитозина (G4f = 13,05±0,66%; C4f = 11,29±0,63%). Частоты ис-

пользования нуклеотидов в двукратно вырожденных сайтах (A2f3p = 34,26±0,69%; T2f3p = 39,47±0,72%; G2f3p = 10,19±0,43%; C2f3p = 16,08±0,59%) в целом повторяют распределение, характерное для таковых в четырёхкратно вырожденных сайтах. Такая же картина наблюдается во всех остальных изученных штаммах вируса. Графическое изображение распределения приведено на рисунке. Причиной подобного сдвига в частотах использования нуклеотидов является симметричное мутационное AT-давление [6].

Наряду с внешними факторами, причиной возникновения мутационного AT-давления может быть дефект в работе ферментов системы репарации, кодируемых самим вирусным геномом (урацил-ДНК-гликозилазы и продукта гена MutT) [4].



а.



б.

Рис. Частоты использования аденина, гуанина, цитозина и тимина в четырёхкратно вырожденных сайтах для каждого гена на протяжении плюс цепи (а) и комплементарной (минус) цепи (б) генома Fowlpox virus

Сравнение соотношения вариабельных сайтов с разными типами мутаций в каждом гене показало, что в ранних генах чаще происходят мутации C на T, чем G на A, в отличие от поздних генов. Так, в ранних генах количество вариабельных позиций, содержащих C или T в двукратно вырожденных сайтах, достоверно превышает таковое с нуклеотидами G или A (66,67% к 33,33%, P = 0,0152). В поздних генах количество вариабельных двукратно вырожденных сайтов с нуклеотидами C или T достоверно не отличается от такового для сайтов с G или A (56,25% к 43,75%, P = 0,4870).

В геноме FPV присутствуют последовательности, которые могут повлиять на эффективную экспрессию трансгенов и работу вакцины в целом. К ним относятся продукты семейств генов, ответственных за иммунное уклонение (TGF-β, β-NGF, C-type lectin family), и поксвирусные факторы роста (EGF-like protein), которые могут стимулировать пролиферацию злокачественных клеток. При создании вектора перечисленные выше гены следует удалять.

Выводы

Учитывая, что вирус подвержен симметричному мутационному AT-давлению, следует модифицировать нуклеотидную последовательность встраиваемых в него генов для повышения вероятности синонимичных мутаций в них: заменить синонимичные кодоны на те, которые заканчиваются на G или C, избегая при этом образования горячей точки для мутаций – мотива для метилирования цитозина CpG.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lundstrom K.. Latest trends in cancer therapy applying viral vectors. Future virol., 2017; 12 (11): 667-684. DOI: 10.2217/fvl-2017-0070.

2. Sharp D.W., Lattime E.C. Recombinant Poxvirus and the Tumor Microenvironment: Oncolysis, Immune Regulation and Immunization. Biomedicines, 2016; 4 (19): 1-13. DOI: 10.3390/biomedicines4030019.

3. Merino M.J., Pinto P.A., Moreno V. et al. Morphological changes induced by intraprostatic PSA-based vaccine in prostate cancer biopsies (phase I clinical trial). Hum. Pathol., 2018; 78: 72–78. DOI: 10.1016/j.humpath.2018.04.013.

4. Хрусталев В.В. Биохимические механизмы мутационного давления в методологии вычислительной биологии: монография. Минск: БГМУ; 2010: 212.

5. Assarsson E., Greenbaum J.A., Sundström M. et al. Kinetic analysis of a complete poxvirus transcriptome reveals an immediate-early class of genes. Proc. Natl. Acad. Sci USA, 2008; 105: 2140-2145. DOI: 10.1073/pnas.0711573105.

6. Хрусталёв В.В. Репликация, транскрипция, мутационное давление. Минск: БГМУ; 2011: 280.

SUMMARY

PERSPECTIVES OF FOWLPOX VIRUS USAGE IN CANCER IMMUNOTHERAPY

Akunevich A.A., 5th year student
Belarusian State Medical University;
83, Dzerzhinski Ave., Minsk, 220116, Republic of Belarus

Based on available information on genome sequences of various Fowlpox virus strains, the nucleotide composition and direction of mutation pressure (GC to AT) were estimated. The ratios of variable sites in early and late genes were compared. Genes which products may affect the effective *in vivo* vaccine expression were noted.

Key words: *immunotherapy, oncology, viral vector, Fowlpox virus.*

REFERENCES

1. Lundstrom K. Latest trends in cancer therapy applying viral vectors. Future virol., 2017; 12 (11): 667-684. DOI: 10.2217/fvl-2017-0070.

2. Sharp D.W., Lattime E.C. Recombinant Poxvirus and the Tumor Microenvironment: Oncolysis, Immune Regulation and Immunization. Biomedicines, 2016; 4 (19): 1-13. DOI: 10.3390/biomedicines4030019.

3. Merino M.J., Pinto P.A., Moreno V. et.al. Morphological changes induced by intraprostatic PSA-based vaccine in prostate cancer biopsies (phase I clinical trial). Hum. Pathol., 2018; 78: 72–78. DOI: 10.1016/j.humpath.2018.04.01.

4. Khrustalev V.V. Biokhimicheskie mekhanizmy mutatsionnogo davleniya v metodologii vychislitel'noi biologii: monografiya. Minsk: BGMU; 2010: 212. (in Russian).

5. Assarsson E., Greenbaum J.A., Sundström M. et al. Kinetic analysis of a complete poxvirus transcriptome reveals an immediate-early class of genes. Proc. Natl. Acad. Sci USA, 2008; 105: 2140-2145. DOI: 10.1073/pnas.0711573105.

6. Khrustalev V.V. Replikatsiya, transkriptsiya, mutatsionnoe davlenie. Minsk: BGMU; 2011: 280. (in Russian).

ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ФОСФООРГАНИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ РИБОФУРАНОЗИДА

Асанова Г.Г., студ. 4 курса

Руководители: **Колодязная В.А**[1]**.**, к.б.н., заведующий кафедрой Биотехнологии, доцент

Бойкова И.В.[2], к.б.н., ведущий научный сотрудник ВИЗР

[1]Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

[2]ФГБНУ «ВИЗР» 196608, Санкт-Петербург, г. Пушкин, ш. Подбельского, д. 3, Российская Федерация

E-mail: a.gilana@yandex.ru

Исследовано влияние фосфоорганических производных рибофуранозида на фитопатогенные бактерии, грибы.

Ключевые слова: *рибофуранозид, антибиотическая активность, грибы-микромицеты.*

Широкое применение химических пестицидов в последние десятилетия нанесло значительный ущерб природе и человеку. Это выражается в уменьшении биоразнообразия, нарушениях связей в биоценозах, ухудшении здоровья людей. Отрицательное воздействие пестицидов на окружающую среду, теплокровных и человека – острая проблема современности [1]. Например, препарат паракват (1,1-диметил,4,4-бипиридин дихлорид)- гербицид неспецифического действия, разрешенный к использованию в 120 странах (в России не используется) – высокотоксичен для человека и животных, вызывает аномалии развития эмбрионов птиц, что опасно не только для диких представителей, но и для промышленного птицеводства: соединение труднодоступно для обнаружения в воде, может поступать в остаточном виде на птицефабрики [2].

Важно использовать экологически безопасные фитосанитарные технологии, не влияющие на теплокровных животных и человека, высокоспецифичные, обладающие разным механизмом действия для предотвращения формирования резистентности фитопатогенов.

Целью данной работы является исследование новых природоподобных соединений, полученных химическим синтезом, представляющих собой производные рибозы. Согласно сведениям, полученным из научной литературы, данная группа соединений экологически безопасна.

Экспериментальная часть

Тест-культуры.

В качестве тест-культур использовали 14 штаммов, вызывающих опасные заболевания сельскохозяйственных растений: корневые гнили различной этиологии, пятнистости и др. Штаммы получены из «Государственной коллекции микроорганизмов, патогенных для растений и их вредителей ВИЗР». Фитопатогены выделены из зараженного материала или получены из мировых коллекций. В качестве тест-объектов также были использованы значимые в медицине патогенные бактерии: *Staphylococcus aureus, Escherichia coli*.

Тест-объекты вызывают следующие заболевания, представленные в таблице 1.

Таблица 1

Заболевания сельскохозяйственных растений

Микроорганизм	Сельскохозяйственные растения	Вызывает заболевания
Грибы:		
Alternaria alternate	Зерновые, виноград.	Альтернариоз (сухая пятнистость), У человека: аллергические реакции, отравление, респираторные заболевания, ногтевые и кожные инфекции
Alternaria solani	Картофель, томат	Альтернариоз (сухая пятнистость)
Fusarium graminearum	Злаковые Пшеница, ячмень,рис	Фузариоз (гниль корней, плодов, семян)
Fusarium culmorum	Пшеница, рожь,ячмень,картофель,соя Бобовые	Фузариоз
Fusarium solani	Злаковые, картофель, горох, фасоль, томаты, огурец, арбуз, дыня Бобовые	Фузариоз
Fusarium sambucinum	Зерновые, картофель	Фузариоз
Fusarium redolens	Бобовые	Фузариоз
Fusarium sporotrichiella	Бобовые	Фузариоз
Rhizoctonia solani	Картофель, зерновые	Ризоктониоз
Sphaeropsis malorum	Плодовые деревья (яблоня)	Черный рак
Colletotrichum lagenarium	Огурец, арбуз, дыня, тыква	Антракноз (пятнистость листьев, плодов, стебля)
Бактерии:		
Clavibacter michiganensis 101	Картофель	Кольцевая гниль картофеля
Pseudomonas syringae pv. Maculicola	Крестоцветные(капуста)	Бактериальная пятнистость капусты
Pseudomonas syringae pv. Tomato	Томат	Черная бактериальная пятнистость томатов

Определение антагонистической активности. Метод лунок.

Соединения растворяли в воде до концентрации 0,1 %. При растворении наблюдали легкое помутнение, что указывает на их ограниченную растворимость. В чашках Петри с агаризованной средой Чапека, засеянной тест-культурой, буром (d=10 мм) делали лунки, куда вносились растворы исследуемых веществ. Каждую тест-культуру засевали в двух повторностях. Чашки помещали в термостат, выдерживали при 27 ^{o}C 3 суток. Далее измеряли зоны лизиса фитопатогенов в миллиметрах. Результаты приведены в таблице 2:

Таблица 2

Антагонистическая активность образцов– производных рибофуранозида

	PDR-1	PDR-2	PDR-3	PDR-4	PDR-5	PDR-6	PDR-7	PDR-8
Alternaria alternata	20*20 20*20	-	-	25*20 15*20	-	-	-	-
Alternaria solani	20*15 15*15	25*25 25*25	15*15 20*20	25*20 15*20	-	-	-	-
Fusarium graminearum	-	-	-	15*25 20*20	-	-	-	-

	PDR-1	PDR-2	PDR-3	PDR-4	PDR-5	PDR-6	PDR-7	PDR-8
Fusarium culmorum	-	-	-	20*15 20*15	-	-	-	-
Pseudomonas syringae pv. Maculicola	-	-	-	-	-	20*20 20*15	25*25 25*25	-
Staphylococcus aureus	-	35*30 35*35	20*20 15*15	30*30 30*30	-	-	-	-

Полученные результаты показали, что наибольшей антагонистической активностью в отношении проверенных культур обладает PDR-4. Следует подчеркнуть важность влияния PDR-4 на *Fusarium graminearum* и *Fusarium culmorum*, вызывающих фузариозы, которые в последнее время получили широкое распространение. Они образуют токсины, которое могут накапливаться в зерне и продуктах его переработки.

Грибы рода *Alternaria* вызывают опасное заболевание альтернариоз картофеля и связанные с этим экономические потери.

Учитывая тот факт, что против бактериозов, в частности вызываемых бактерией *Pseudomonas syringae pv. maculicola*, крайне мало эффективных препаратов, PDR-6 и PDR-7 могут быть рассмотрены, как основа для разработки препарата.

Более узкий спектр активности у: PDR-1, PDR-2, PDR-3, PDR-6, PDR-7.

Следует отметить, что PDR-2, PDR-3, PDR-4 обладают антибиотической эффективностью в отношении *Staphylococcus aureus*, что делает их перспективными для возможного использования в медицине.

В отношении остальных культур исследуемые соединения не проявили биологической активности.

Вывод

В результате проделанной работы, выявлено, что наиболее эффективным соединением против фитопатогенных грибов и *Staphylococcus aureus* является- PDR-4, меньшим спектром действия обладают: PDR-1, PDR-2, PDR-3, PDR-6, PDR-7.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pore N. E., Pujari K. N., Jadkar S. P. Organophosphorus poisoning. International Journal of Pharma and Bio Sciences 2011; 2(4): 606.

2. Fabio Sartori, Edgar Vidrio. Environmental fate and ecotoxicology of paraquat: a California perspective. Toxicological and Environmental Chemistry; April,2018. Доступно на: https://www.researchgate.net/publication/324236542_Environmental_fate_and_ecotoxicology_of_paraquat_a_California_perspective [дата обращения: 14.02.2019]

SUMMARY

A STUDY ON BIOLOGICAL ACTIVITY OF ORGANOPHOSPHORUS DERIVATIVES OF RIBOFURANOSIDE

Asanova G.G., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Influence of organophosphorus derivatives of ribofuranoside on phytopathogenic bacteria and fungi.

Key words: *ribofuranoside, antibiotic activity, micromycetes.*

REFERENCES

1. Pore N. E., Pujari K. N., Jadkar S. P. Organophosphorus poisoning. International Journal of Pharma and Bio Sciences 2011; 2(4): 606.

2. Fabio Sartori, Edgar Vidrio. Environmental fate and ecotoxicology of paraquat: a California perspective. Toxicological and Environmental Chemistry; April,2018. Available at: https://www.researchgate.net/publication/324236542_Environmental_fate_and_ecotoxicology_of_paraquat_a_California_perspective [Accessed 14 February, 2019]

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИЙ НАРАБОТКИ И ОЧИСТКИ РЕКОМБИНАНТНЫХ ЛЕНТИВИРУСНЫХ ВЕКТОРОВ ДЛЯ СКРИНИНГА ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ CAR-T-ЛИМФОЦИТОВ

Баева Д.С., магистрант 1 года обучения КТРБ БТ

Руководители: **Карабельский А.В.,** доцент кафедры технологии рекомбинантных белков

Санкт-Петербургский Государственный Химико–Фармацевтический Университет

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

E-mail: darya.baeva2015@gmail.com

Введение

Иммунотерапия – новый тип лечения онкологических заболеваний, использующий для борьбы с опухолевыми клетками иммунную систему пациента. Повышению значимости иммунотерапии для лечения способствовала разработка CAR-модифицированных Т-клеток, нацеленных на раковые антигены. Огромное количество клинических исследований, проводимых в настоящее время в различных регионах мира в области CAR-T терапии, демонстрирует новый уровень эффективности потенциально достижимый при применении данной терапии.

Основная часть

Основной задачей, решаемой во время разработки терапевтического CAR-T препарата, является дизайн CAR-рецептора. CAR-рецептор – сложный рекомбинантный гибридный белок, сочетающий фрагмент антитела, обладающий способностью избирательно связываться с конкретным антигеном, с сигнализирующими доменами, способными активировать Т-клетку. В ходе дизайна CAR-рецептора (в том числе с применением методов вычислительной биологии) генерируется большое количество потенциальных кандидатов, имеющих различия в аминокислотной последовательности. Далее необходимо провести оценку эффективности кандидатов CAR-рецептора, для чего должны быть получены соответствующие CAR-T клетки. На современном этапе развития технологий основным инструментом для создания CAR-T клеток являются рекомбинантные лентивирусные вектора (rLV). CAR-T клетки, несущие на поверхности кандидаты CAR-рецептора, получают методом трансдукции нативных Т-клеток соответствующим rLV препаратом. Количество кандидатов CAR-рецептора, таким образом, определяет количество rLV препаратов. Технология получения и очистки rLV частиц представляет собой многостадийный процесс, включающий в себя: культивирование клеток продуцентов, трансфекцию клеток продуцентов рекомбинантными плазмидами, наработку rLV и двухстадийную очистку rLV. Сложность и низкая пропускная способность данного процесса являются лимитирующими факторами в процессе разработки CAR-T препаратов.

Выводы

Сокращение временных затрат и трудозатрат на наработку и очистку rLV препаратов позволит проводить более объемные скрининги CAR-T кандидатов и повысит эффективность разработки CAR-T препаратов. Освоен процесс наработки и очистки rLV препаратов (культивирование клеток продуцентов, трансфекция, очистка rLV препаратов). Проведена оптимизация второй стадии процесса очистки rLV препаратов – ультрацентрифугирования в градиенте плотности. Проведенные эксперименты позволили на 40% сократить объем наработки для получения кандидата CAR-T в формате лентивирусного вектора.

Благодарности: Данная работа была выполнена при поддержке Департамента Перспективных Исследований компании Биокад.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGIES FOR PRODUCTION AND PURIFICATION OF RECOMBINANT LENTIVIRAL VECTORS FOR SCREENING DRUGS BASED ON CAR-T LYMPHOCYTES

Baeva Ds, 1st year undergraduate student KTRB BT
Head: Karabelsky Av, Associate Professor, Department Of Recombinant Protein Technology
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
197376, St. Petersburg, Ul. Prof. Popova, 14 Russian Federation

Immunotherapy is a new type of cancer treatment that uses the patient's immune system to fight tumor cells. The development of CAR-modified T-cells aimed at cancer antigens has contributed to the increased importance of immunotherapy for treatment. The huge number of clinical studies currently being conducted in various regions of the world in the field of CAR-T therapy demonstrates a new level of effectiveness that is potentially achievable with the use of this therapy.

ВЛИЯНИЕ pH ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ НА БИОСИНТЕЗ КИСЛЫХ ПРОТЕАЗ ЧАЙНОГО ГРИБА (MEDUSOMYCES GISEVII LINDAU)

Буланов М.Д., магистр 1 года обучения
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

Протеолитические ферменты играют большую роль в процессах, происходящих в желудке и кишечнике человека. Также, они находят широкое применение в различных отраслях промышленности. В связи с этим, поиск альтернативных источников протеаз является достаточно актуальной задачей. Medusomyces Gisevii Lindau имеет потенциал стать одним из промышленных продуцентов кислых протеаз.

Ключевые слова: *чайный гриб, культивирование, нативный раствор, белки, кислая протеаза.*

Объект и методы исследования

Чайный гриб (Medusomyces Gisevii Lindau) представляет собой симбиоз дрожжей и уксуснокислых бактерий [1]. Объектом исследования является нативный раствор чайного гриба, получающийся после фильтрации культуральной жидкости с помощью фильтра обеззоленного «Красная лента» диаметром 7,0 см. Биосинтез проводили на полусинтетической питательной среде следующего состава: 1 литр воды, 15 грамм зеленого чая, 15 грамм глюкозы [2]. Температура культивирования составляла 28°С.

Для определения активности кислых протеаз использовали модифицированный метод Ансона [2]. Общий белок определяли методом Лоури [3].

Результаты

Известно, что pH культуральной жидкости чайного гриба приходит в равновесие на уровне 3,5 [1]. Однако pH питательной среды после её приготовления оказался около 6-6,5. Было выдвинуто предположение, что, установив pH в благоприятном значении, можно получить активные кислые протеазы при меньшей затрате времени на культивирование.

Приготовленную питательную среду опытных образцов доводили до pH 3,5, контрольные оставляли без изменений.

Результаты приведены на рисунке 1 в виде зависимостей $C_i/C_{исх} = f(\tau)$, где τ – 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, относительной активности кислой протеазы, удельной активности кислой протеазы от времени культивирования

Как видно из графиков, при культивировании чайного гриба в питательной среде с pH 3,5, биосинтез кислых протеаз достигает максимума уже на первые сутки, тогда как в контрольных образцах – лишь на 5-6 сутки. Более того, активность протеаз опытных образцов была в 2 раза выше, чем в контрольных.

Далее было выяснено, при каком pH протеазы чайного гриба наиболее стабильны, то есть, сохраняются в нативном растворе наибольшее время. Стабильность кислых протеаз проверяли, доводя нативные растворы чайного гриба до различных значений pH (от 2,5 до 10). Результаты исследований приведены на рисунке 2, в виде зависимости $A_i/A_{исх} = f(\tau)$, 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.

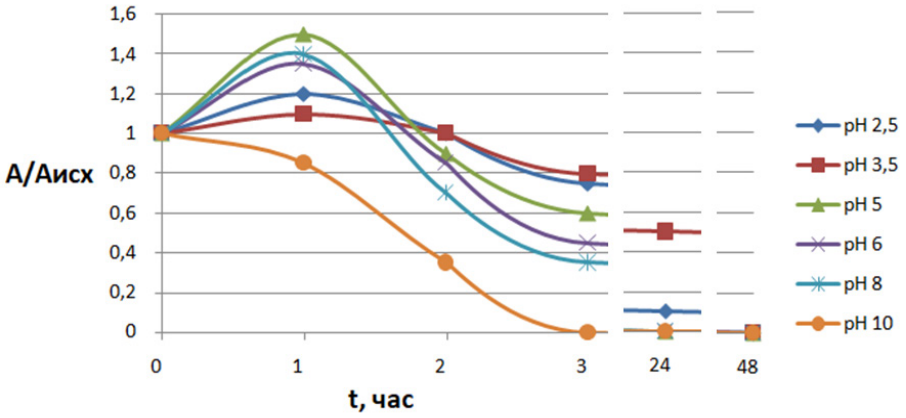


Рис. 2. Зависимость относительной активности кислой протеазы от времени хранения

Как видно из графика, кислые протеазы чайного гриба наиболее стабильны при pH 3,5, так как они проявляют активность в течение суток. Остальные образцы показывали значительное снижение активности уже на 3 час хранения и потеряли её по прошествии 24 часов.

Таким образом, при культивировании чайного гриба на питательной среде с изначальным показателем pH 3,5 значительно увеличивается активность и стабильность синтезируемых кислых протеаз, а время культивирования сокращается с 5 суток до 24 часов.

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) / Лунева Н.М., Серкова А.Н. // 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. Скоупс, Р. Методы очистки белков: пер. с англ / Р. Скоупс. – М.: Мир, 1985. – 45 с.

SUMMARY

THE INFLUENCE OF pH OF SUBSTRATUM ON THE BIOSYNTHESIS OF THE ACID PROTEASES OF THE COMBUCHA (MEDUSOMYCES GISEVII LINDAU)

Bulanov M.D., 1st year graduate student.
Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University,
14, Prof. Popova St., Saint-Petersburg, 197376, Russian Federation

Proteolytic enzymes play a large role in the processes occurring in the stomach and intestines of human. Also, they are widely used in various industries. In this regard, the search for alternative sources of proteases is quite an urgent task. Medusomyces Gisevii Lindau has the potential to become one of the industrial producers of acid proteases.

***Key words**: Kombucha, cultivation, native solution, proteins, acid protease.*

REFERENCES

1. Danielian L.T. Kombucha (Kombucha) and its biological features. M.: OJSC Publishing house "Medicine", 2005.– 176 p.

2. Luneva N.M. The protein composition of the native solution of the tea fungus (Medusomyces Gisevi Lindau) / Luneva N.M., Serkova A.N. // Collection of materials of the VI All-Russian Scientific Conference of Students and Postgraduates with International Participation "YOUNG PHARMACY– POTENTIAL OF THE FUTURE", St. Petersburg, April 25 – 26, 2016– SPb .: SPHFA, 2016.– 254 p.

3. Skopes, R. Methods of protein purification: Per. from English / R. Scopes.– M.: Mir, 1985.– 45 p.

РАЗРАБОТКА СПОСОБА ПРОДУКЦИИ α-ДЕФЕНСИНОВ ЧЕЛОВЕКА В КЛЕТОЧНОЙ КУЛЬТУРЕ

Власов А.Н.*, магистрант 2 года обучения
Као Кунь Нга, магистрант 2 года обучения**
Руководитель: **Янкелевич И.А.****,***, к.б.н., с.н.с., доцент.
*Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), 190013, Санкт-Петербург, Московский пр., д. 26, Россия
**Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Россия
***ФБГНУ «ИЭМ»,197376, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12, Россия

E-mail: VlasovAN95@yandex.ru

Осуществляется поиск оптимальных условий культивирования клеточной линии HL-60 с целью наиболее эффективного получения α-дефенсинов человека.

Ключевые слова*: антимикробные пептиды, дефенсины, экстрагирование, клеточные культуры, HL-60.*

Антимикробные пептиды (АМП) – класс низкомолекулярных пептидных соединений, обладающих антимикробной активностью. Их отличительными чертами являются: низкая молекулярная масса (до 52 аминокислотных остатков), большой суммарный положительный заряд при физиологическом значении pH, обусловленный высоким содержанием пролина, аргинина и лизина. Для них также характерно высокое содержание гидрофобных аминокислот и общая амфифильность молекулы [1].

Антимикробные пептиды широко распространены среди большинства живых организмов и представляют собой ключевые факторы древнейшей защитной системы от патогенных микроорганизмов – врожденного иммунитета. Помимо своей основной защитной функции они также выполняют такие роли в организме, как: иммуномодулирующую, регуляторную (в некоторых нейроэндокринных реакциях), участвуют в процессах ангиогенеза и заживления ран, а также оказывают противоопухолевое действие. Локализуются данные соединения в барьерных эпителиях кожи, кишечника, мочевыводящих, половых и дыхательных путей, дендритных клетках, а также в крови в составе макрофагов и прочих фагоцитирующих клеток. В нейтрофилах антимикробные пептиды и белки содержатся в составе зрелых азурофильных и специфических гранул, образующихся в результате процесса дифференциации клеток-предшественников (миелоцитов). Во время инфекционных и воспалительных процессов антимикробные пептиды высвобождаются нейтрофильными гранулоцитами, в дальнейшем обнаруживаются в плазме и других жидкостях организма [1;2].

Дефенсины – семейство антимикробных пептидов, встречающиеся у позвоночных и беспозвоночных животных, растений и грибов, демонстрирующие сходства стабилизированного цистеинового антипараллельного ядра β-листа. Известно 3 основных класса дефенсинов у позвоночных животных: α- и β- и θ-дефенсины, отличающимися по химической структуре. Формирование трехмерной молекулы обеспечивают цистеиновые аминокислотные остатки, образующие 1-3 дисульфидные связи. Их наличие обеспечивает сохранение устойчивости молекул дефенсинов к многочисленным лейкоцитарным и микробным протеиназам и сохранение антибиотических свойств в очаге воспаления и тканевой деструкции [1;2].

Дефенсины человека – это катионные антимикробные пептиды нейтрофилов, обладающие антимикробной, противовирусной, липополисахарид-связывающей активностью, а также цитотоксичностью в отношении нормальных и опухолевых клеток. Защитная функция данных соединений проявляется в их микробицидном и микробостатическом действии. Помимо этого, некоторые антимикробные пептиды обладают выраженными хемотаксическими свойствами, что делает их схожими с хемокинами. Например, имеются свидетельства того, что α-дефенсины человека HNP 1-3 индуцируют хемотаксис Т-клеток, незрелых дендритных и наивных клеток, а β-дефенсины привлекают еще и Т-клетки памяти. Сами нейтрофильные гранулоциты и моноциты также могут проявлять хемотаксис в направлении высвобожденных АМП, что усиливает иммунный ответ. Более того, пептиды способны опосредованно усиливать процесс, влияя на продукцию других хемокинов [3].

Потенциально дефенсины могут быть использованы: 1) как самостоятельные противоинфекционные или противоопухолевые агенты; 2) в комбинации с другими антибиотиками или антивирусными препаратами для получения аддитивных или синергических эффектов; 3) как иммуностимулирующие агенты; 4) в качестве нейтрализаторов бактериальных эндотоксинов для предотвращения возможных осложнений, таких как септический шок.

Распространение бактериальных штаммов, резистентных к классическим антибиотикам, вызывает рост интереса к изучению активности АМП, как потенциально нового класса антибиотиков, действенного против мультирезистентных патогенов. В частности, такие АМП, как брилацидин, плектазин, делмитид, h1F1-11, синтетические аналоги индолицидина (MX594AN) и хистатина (P113/P113D) и н. д., показали большую результативность и на данный момент успешно тестируются на III и IV стадиях клинических испытаний.

Дефенсины человека (β-HD 1-3) также представляют интерес в качестве перспективных терапевтических агентов. Они могут найти свое практическое применение в качестве препаратов для антибактериальной терапии в лечении инфекционных заболеваний человека, а также в качестве противоопухолевых агентов и иммуномодуляторов.

Получение дефенсинов, как и иных антимикробных пептидов, требует основательной проработки. На данный момент они, в основном, применяются лишь в лабораторных и клинических исследованиях, однако, для производства в промышленных масштабах для уже одобренных или перспективных лекарственных препаратов, содержащих АМП, потребуется поиск эффективных методов их получения и очистки с дальнейшим масштабированием процесса.

Среди наиболее актуальных способов получения данных пептидов можно выделить следующие: 1) выделение из природных источников, 2) тонкий органический синтез, 3) биотехнологические методы с использованием рекомбинантных организмов и клеточных культур. Некоторые из вышеперечисленных методов не подходят для получения качественных безопасных лекарственных препаратов. Так, например, для природного сырья (кровь и экссудат животных, растительный материал) следует учитывать необходимость сложной многоступенчатой очистки от всех сопутствующих соединений. Тонкий органический синтез обеспечивает химическую и микробиологическую чистоту продукта, однако, сложность создания дисульфидных связей является его существенным недостатком. Использование рекомбинантных микроорганизмов затрудняется, прежде всего, самой природой продуцента и особенностями цитотоксичности и широкого спектра антимикробного действия получаемого продукта. Вышеперечисленных недостатков лишен метод культивирования клеточных культур, экспрессирующих пептиды или дифференцирующихся в стандартные биологические продуценты АМП. Микробиологическую чистоту клеточных культур гораздо легче контролировать на всех этапах культивирования, появляется возможность повлиять на экспрессию пептидов с помощью ростовых факторов и факторов клеточной дифференцировки, с помощью такого продуцента продукт проще получить в необходимом для масштабного производства количестве.

Вывод

Антимикробные пептиды являются перспективными терапевтическими антимикробными агентами. Ввиду актуальности поиска методов получения человеческих α-дефенсинов, целью исследования поставлена разработка способа продукции и выделения α-дефенсинов из культуры клеток HL-60.

ЛИТЕРАТУРА

1. Будихина А. С. Пинегин Б. В. Дефензины – мультифункциональные катионные пептиды человека. Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2008; №2: 31-40.
2. 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.
3. Артамонов А.Ю., Рыбакина Е.Г., Орлов Д.С., Корнева Е.А. Биологическая активность и молекулярно-клеточные механизмы действия антимикробных пептидов человека и животных. Вестник Санкт-Петербургского университета, 2014.

SUMMARY

Vlasov A., 2th year magistrant
St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University);
26, Moskovskiy prospekt., 190013, St.Petersburg, Russian Federation
Kao Kun Nga, 2th year magistrant
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Searching for optimal conditions of cultivation of the cell line HL-60 is actualized for the most effective human α-defensin obtaining.

***Key words**: antimicrobial peptides, defensins, extraction, cell cultures, HL-60.*

REFERENCES

1. Budikhina A.S., Pinegin B. V. Defensins – multifunctional human cationic peptides. Immunopathology, allergology, infectology, 2008; №2: 31-40.
2. 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.
3. Artomonov A.Yu., Rybakina E.G., Orlov D.S., Korneva D.A. Biological activity and molecular-cellular mechanisms of action of human and animal antimicrobial peptides. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta, 2014.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВТОРИЧНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ ТВЕРДОФАЗНОЙ КУЛЬТУРЫ ALTERNARIA SONCHI S-102

Готовщиц Д.Р., студ. 4 курса
Руководитель: **Далинова А.А.**, канд. биолог. наук, научный сотрудник
Руководитель: **Топкова О.В.**, доцент, канд. биолог. наук
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: daniagot@yandex.ru

В данной работе охарактеризована структура и приведена активность ранее неизвестных вторичных метаболитов гриба *Alternaria sonchi* S-102.

***Ключевые слова:** вторичные метаболиты, биологическая активность*.

Гриб *Alternaria sonchi* S-102 является возможным продуцентом биогербицида для борьбы с вредоносным сорным растением осотом полевым. Интерес вызывают вторичные метаболиты гриба, которые могут быть как факторами вирулентности, так и биологически активными соединениями, представляющими ценность для фармакологии и защиты растений. Некоторые метаболиты уже были выделены и описаны: пинзелин, 4-хлорпинзелин, монилифенон, хлоромонилифенон, хлоромонилицин, эмодин, хлоромонилиниковые кислоты B, C и D и др. (рис. 1).

Несмотря на относительно хорошую изученность метаболитов твердофазной культуры гриба, в экстрактах отмечается присутствие неидентифицированных минорных компонентов [2].

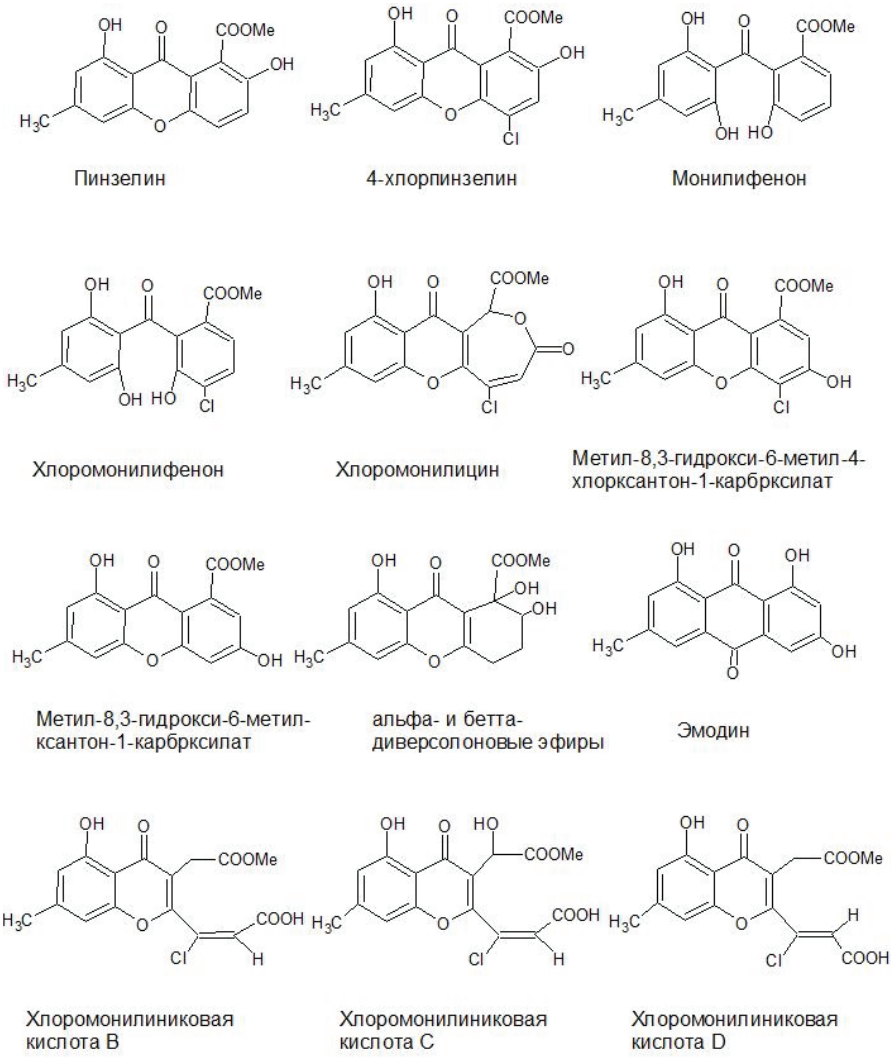


Рис. 1. Известные метаболиты твердофазной культуры *A. sonchi* S-102

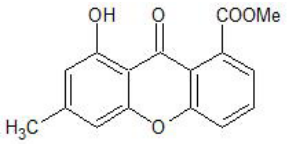
Экспериментальная часть

Культивирование гриба проводилось на автоклавированной пшенной крупе. Извлечение вторичных метаболитов проводили н-гексаном методом экстрагирования. Экстракт отфильтровали, упарили, перенесли на силикагель Silica gel 60 с размером частиц 0.063-0.200 мм (Merck, Германия) для проведения колоночной адсорбционной нормально-фазовой хроматографии (градиентное элюирования равными объемами систем гексан-этилацетат). Полученные фракции анализировали методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) и схожие по профилям объединяли.

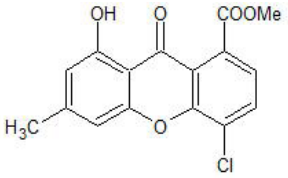
Для дальнейшей очистки метаболитов использовался метод гель-хроматографии (гель Bio-Beads S-X8 ("Bio-Rad", США), система хлористый метилен – ацетон (1:1)). Собранные фракции проанализировали методом ТСХ, объединили по схожести профилей, выбрали две, содержащие неохарактеризованные вещества. Выбранные фракции подвергли тонкой очистке при помощи препаративной хроматографии на хроматографе среднего давления. Элюирование проводили в режиме ступенчатого градиента системами гексан-этилацетат, фракции анализировали методом ТСХ, объединили, состав полученных фракций проверили при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии в условиях градиентного режима элюирования (10-100% ацетонитрила в 0.1% муравьиной кислоты). Для очистки веществ использовали

метод препаративной ВЭЖХ в изократическом режиме элюирования 50% ацетонитрилом в 0.1% растворе муравьиной кислоты. Для идентификации выделенных соединений использовали следующие спектральные методы: масс-спектрометрия, УФ-спектроскопия, ЯМР-спектроскопия.

Методом стандартов были идентифицированы известные соединения *A. sonchi* S-102– мажорный компонент 4-хлорпинзелин и хлоромонилицин. Также были выделены и очищены два ранее неизвестных у *A. sonchi* S-102 соединения (рис. 2). Сравнение молекулярной массы, а также сигналов в протонном и углеродном ЯМР-спектрах вещества **1** подтвердило идентичность этого соединения с известным из литературы метил 8-гидрокси-6-метилксантон-1-карбоксилатом [5]. Соединение **2** по своему масс-спектру содержит в структуре атом хлора. С помощью данных протонного ЯМР-спектра оно было идентифицировано как метил 8-гидрокси-6-метил-5-хлорксантон-1-карбоксилат (рис. 2).



1. метил 8-гидрокси-6-метилксантон-1-карбоксилат



2. метил 8-гидрокси-6-метил-5-хлорксантон -1-карбоксилат

Рис. 2. Ранее неидентифицированные вторичные метаболиты гриба *A. sonchi* S-102

Таблица 1

Основные физико-химические характеристики ранее неидентифицированных метаболитов

Название вещества	M_w, [г/моль]	Максимумы поглощения в УФ спектре, λ_{max}, [нм]	H^1ЯМР
1. метил 8-гидрокси-6-метилксантон-1-карбоксилат	284.2635	249, 291, 361	2.43 (s;3H); 4.04 (s;3H); 6.63 (s;1H); 6.74 (s;1H); 7.31 (d;1H); 7.52 (d;1H); 7.75 (t;1H)
2. метил 8-гидрокси-6-метил-5-хлорксантон-1-карбоксилат	318.7085	237, 255, 306, 366	2.63 (s;3H); 3.95 (s;3H); 7.42 (s;1H); 7.81 (s;1H); 7.17 (d;1H); 6.89 (d;1H)

В таблице 2 приведены данные о биологической активности ранее неизвестных метаболитов гриба *A. sonchi* S-102.

Таблица 2

Биологическая активность ранее неидентифицированных метаболитов

Название молекулы вещества	Активность			
	Фитотоксическая (2 мг/мл)	Цитотоксическая (100 мкг/мл)	Антимикробная (100 мкг/диск)	Инсектицидная (1 мг/мл, злаковая тля)
1. метил 8-гидрокси-6-метил-ксантон-1-карбоксилат	Осот полевой, пырей ползучий – нет активности.	Клетки A549– 92.0±1.2 Клетки U251– 89.3±3.9	B. subtilis; E. coli; C. tropicalis – не проявляет активность.	11.3±6.5
2. метил 8-гидрокси-6-метил-5-хлорксантон-1-карбоксилат	Осот полевой, пырей ползучий – нет активности.	Клетки A549– 94.8±2.1 Клетки U251– 99.3±0.6	B. subtilis; E. coli; C. tropicalis – не проявляет активность.	43.8±12.1

Выводы

Помимо известных соединений (хлоромонилицина и 4-хлорпинзелина) из твердофазной культуры *A. sonchi* S-102 были выделены ранее неизвестные у этого гриба метаболиты, установлена их структура метил 8-гидрокси-6-метилксантон-1-карбоксилат и метил 8-гидрокси-6-метил-5-хлорксантон-1-карбоксилат рис. 2).

ЛИТЕРАТУРА

1. Далинова, А.А. Вторичные метаболиты гриба Alternaria sonchi S-102 – патогена осота полевого. – Санкт-Петербург, 2017 – 163.

2. Берестетский, А.О. Метаболитные профили и Биологическая активность экстрактов из культуры гриба Alternaria sonchi S-102 при различных способах его культивирования / А.О. Берестецкий, А.А. Далинова, Н.С. Волосатова // Прикладная биохимия и микробиология. – 2019. – Т. 55, № 3. – С. 1-11.

3. Masi M. Chloromonilinic Acids C and D, Phytotoxic Tetrasubstituted 3-Chromanonacrylic Acids Isolated from Cochliobolus australiensis with Potential Herbicidal Activity against Buffelgrass (Cenchrus ciliaris) / M. Masi, S. Meyer, S. Clement, G. Pescitelli, A. Cimmino, M. Cristofaro, A. Evidente // J. Nat. Prod. – 2017. – Vol. 80(10). – P.2771-2777.

4. Horiguchi K. Biosynthetic Study of Chloromonilicin, a Growth Self-inhibitor Having a Novel Lactone Ring, from Monilinia fructicola / K. Horiguchi, Y. Suzuki, T. Sassa // Agric Biol Chem. – 1989. – Vol. 53(8). – P.2141 – 2145.

5. Kaschi H., Isolation of Moniliphenone, a Key Intermediate in Xanthone Biosynthesis from Monilinia fructicola / H. Kachi, T. Sassa // Agric Biol Chem. 1986. – Vol. 50(6). – P.1669 – 1671.

SUMMERY

BIOLOGICALLY ACTIVE SECONDARY METABOLITES OF SOLID-PHASE CULTURE OF ALTERNARIA SONCHI S-102

Gotovschits D.R., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

This article describes the structure and activity of unidentified secondary metabolites of the fungus Alternaria sonchi S-102.

Key words: *secondary metabolites, biological activity.*

REFERENCES

1. Dalinova, A.A. Secondary metabolites of fungus Alternaria sonchi S-102 – the pathogen of sonchus arvensis. – St. Petersburg, 2017 – 163. (In Russian).

2. Berestetsky, A.O. Metabolite profiles and biological activity of fungus Alternaria sonchi S-102 extracts in various cultivating conditions / A.O. Berestetsky, A.A. Dalinova, N.S. Volosatova // Priclodnaya biochimia y microbiologiya. – 2019. – T. 55, № 3. – C. 1-11. (In Russian).

3. Masi M. Chloromonilinic Acids C and D, Phytotoxic Tetrasubstituted 3-Chromanonacrylic Acids Isolated from Cochliobolus australiensis with Potential Herbicidal Activity against Buffelgrass (Cenchrus ciliaris) / M. Masi, S. Meyer, S. Clement, G. Pescitelli, A. Cimmino, M. Cristofaro, A. Evidente // J. Nat. Prod. – 2017. – Vol. 80(10). – P.2771-2777.

4. Horiguchi K. Biosynthetic Study of Chloromonilicin, a Growth Self-inhibitor Having a Novel Lactone Ring, from Monilinia fructicola / K. Horiguchi, Y. Suzuki, T. Sassa // Agric Biol Chem. – 1989. – Vol. 53(8). – P.2141 – 2145.

5. Kaschi H., Isolation of Moniliphenone, a Key Intermediate in Xanthone Biosynthesis from Monilinia fructicola / H. Kachi, T. Sassa // Agric Biol Chem. 1986. – Vol. 50(6). – P.1669 – 1671.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОТИВОГРИБКОВОГО АНТИБИОТИКА ИМБРИЦИНА В СЕЛЬСКОМ ХОЗЯЙСТВЕ

Гусев А.В., студ. 3 курса ФПТЛ; Казанцева А.А., студ. 3 курса ФПТЛ
Руководитель: **Топкова О.В.**, канд. биол. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: kazantseva.anastasiy97@gmail.com

В статье рассматриваются основные характеристики и свойства неполиенового макролидного противогрибкового антибиотика имбрицина и его продуцента *Str. imbricatus*. Проведена оценка возможности применения имбрицина в сельскохозяйственной и других отраслях промышленности.

Ключевые слова: *противогрибковые антибиотики, неполиеновые антибиотики, имбрицин, биоцид, фунгицид.*

Главной задачей агропромышленного комплекса РФ является обеспечение населения в соответствии с нормами качественными, биологически полноценными продуктами питания растительного и животного происхождения. С помощью микробиологических методов в целях повышения фитосанитарной стабилизации агросистем созданы новые средства защиты растений, в частности, антибиотиков немедицинского назначения, позволяющих повысить урожайность. К этой группе и относится неполиеновый макролидный противогрибковый антибиотик имбрицин.

Имбрицин был выделен в 1965-1970 гг. в Ленинградском научно-исследовательском институте антибиотиков [1, 7] из трех культур *Streptomyces imbricatus*, обозначенных как ЛИА-0111, ЛИА-0112 и ЛИА-0328. Культуры при первичном описании несколько отличались друг от друга, но при дальнейшем их изучении они оказались тождественными.

Антибиотики, выделенные из мицелия вышеперечисленных штаммов, имели ультрафиолетовый спектр с максимумами поглощения при 240 и 268 нм [5, 6] и сходное биологическое действие: подавляли рост грамположительных бактерий в дозе 0,77-12,5 мкг/мл, дрожжей и грибов в дозе 0,31-6,2 мкг/мл [7].

По данным элементного анализа [2] имбрицин содержит 59-61,5% атомов С; 8,9-9,1% атомов Н и 3,2-3,9% атомов N и, вероятно, имеет эмпирическую формулу $C_{57}H_{10}3N_3O_{20}$. В ИК-спектре имбрицина проявляются сильные полосы поглощения, отвечающие OH-NH-группам (3350 $см^{-1}$), сопряженной лактонной или карбоксильной группе (1708 $см^{-1}$), гуанидиновой группировке (1632 $см^{-1}$), ионизированному карбоксилу (1605 $см^{-1}$). Имбрицин – антибиотик необычной структуры, содержащий в молекуле гуанидиновую кислоту.

В работах Сухаревич [3] и Медведевой с сотруд. [4] изложены результаты исследования механизма ингибирующего действия имбрицина на микромицеты. Фунгистатические концентрации имбрицина снижают прирост биомассы грибов на 40-50%. Фунгицидное действие выражается в увеличении проницаемости клеточных мембран грибов, вследствие чего из клеток удаляются жизненно важные метаболиты.

Имбрицин характеризуется высокой активностью и низкой токсичностью и в настоящее время используется в сельском хозяйстве при обработке семян хлопчатника для предотвращения заболеваний их корневой гнилью, вилтом и др. [8]. В лаборатории Всероссийского института защиты растений (ВИЗР) показана высокая антагонистическая активность антибиотика в отношении бактерий – возбудителей опасных заболеваний растений.

Исследованиями последних лет установлено [4], что имбрицин является эффективным биоцидом для борьбы с микоповреждениями бумаги и превосходит многие вещества, используемые для этих целей, по эффективности и отсутствию негативного действия на свойства бумаги и др.

Учитывая вышеуказанные свойства имбрицина и возрастающую потребность в препарате такого действия, можно предположить, что области его применения могут быть значительно расширены. Лабораторные испытания эффективности образца биопрепарата штамма *S. imbricatus* ЛИА 0112/90 в отношении виковой тли (эффективность 80-100% при концентрации 0,1%) в сочетании с токсикологическими исследованиями показали перспективность его использования в качестве основы инсектицидного препарата.

Было проведено сравнение биологической активности экстрактов имбрицина и других биопрепаратов для защиты растений, внесенных в Государственный Каталог пестицидов и агрохимикатов, разрешенных

к применению на территории РФ, с целью оценки перспективности применения имбрицина для защиты растений от заболеваний (таблица).

Таблица

Антагонистическая активность образцов различных биопрепаратов в отношении фитопатогенных тест-микроорганизмов

№	Название биопрепаратов	Диаметры зон лизиса грибов, мм			
		Alternaria alternata №1	*Rhizoctonia solani*	*Fusarium graminearum*	*Sphaeropsis malorum №14*
1	Этанольный экстракт (Имбрицин)	43,0±3,1	36,0±1,9	25,0±2,6	31,5±1,8
2	Изопропанольный экстракт (Имбрицин)	34,5±2,4	43,0±2,7	25,0±3,0	25,0±2,7
3	Гамаир	27,3±3,0	32,8±2,8	25,0±2,2	27,3±1,9
4	Алирин	23,8±2,5	22,0±1,6	30,0±2,8	18,3±1,7
5	Витаплан	24,5±2,4	12,5±1,5	29,5±2,5	17,5±2,4
6	Стернифаг	31,3±2,8	25,3±2,4	29,8±3,1	26,3±2,6
7	Трихоцин	23,5±1,7	15,8±2,1	16,0±1,8	28,3±3,0

Анализ антагонистической активности образцов показал, что, в отношении испытанных тест-грибов образцы проявляли высокую активность, для *Alternaria alternata* №1 и *Rhizoctonia solani* активность экстрактов (имбрицина) значительно превышала активность представленных биопрепаратов. Результаты опыта свидетельствуют о том, что активность имбрицина сравнима, а в некоторых случаях превышает активность биопрепаратов в отношении фитопатогенных грибов, вызывающих такие опасные заболевания растений, как фузариозы, альтернариозы и др.

Оценку физиологического действия двух экстрактов имбрицина (этанольного и изопропанольного) проводили в условиях лабораторных модельных и вегетационных опытов на семенах и растениях огурца, томата, перца. Образцы имбрицина изучали в концентрациях 10, 50, 100, 500, 1000 мг/л путем намачивания семян, опрыскивания рассады и вегетирующих растений. Выявлен высокий стимулирующий эффект образца имбрицина, полученного экстракцией изопропанолом, в отношении растений огурца. При экстракции этанолом фиторегуляторная активность не выявлена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кирсанова Р.В. Продуцент противогрибкового неполиеного антибиотика Actinomyces sp. 212/5. Материалы IV научн. конференции. Ленинградский НИИ антибиотиков; 1965; С.69-70.

2. Оноприенко В.В., Карапетян М.Г., Гладкова Л.Н. Изучение химии имбрицина: отчет о НИР. М.: Ин-т биоорганической химии им. Шемякина АН СССР; 1979; С.1-8.

3. Сухаревич М.Э. Регуляция биосинтеза имбрицина и механизм его действия на грибы: дис. ... канд. биол. наук: 03.00.23– СПб.; 1997; 156.

4. Медведева Н.Г., Гоголушко Н.Б., Сухаревич М.Э., Рыбальченко О.В., Яковлева Е.П. Влияние имбрицина на рост и ультраструктуру клеточной поверхности микромицетов. Микология и фитопатология, 1996; 30 (1): 17-21.

5. Петрова Л.Я. Хроматография антибиотиков, близких к азаломицину F в тонком слое силикагеля. Антибиотики,1970; 15 (3): 395-397.

6. Петрова Л.Я., Митрофанова В.Г., Свешников Ю.Ф. Выделение н физико- химическая характеристика основных компонентов имбрицина и препарата штамма ЛИА-0111. Антибиотики, 1974; 19 (1): 68-71.

7. Цыганов В.А. Конев Ю.В., Барашкова Н.П., Петрова Л.Я., Соловьев С.Н. Образование антибиотиков типа азаломицина F культурой Actinomyces imbricatus n. sp. Антибиотики, 1970; 15 (3): 208-212.

8. Шенин Ю.Д,, Белахов, В.В., Рожкова Н.Г. Фунгицидная активность имбрицина и его солей. Антибиотики и химиотерапия, 1996; 41 (6): 18-22.

SUMMARY

PROSPECTS OF USING ANTIFUNGAL ANTIBIOTIC IMBRICIN IN AGRICULTURE

Gusev A.V., 3rd year student; Kazantseva A.A., 3rd year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The article deals with the main characteristics and properties of non-polyene macrolide antifungal antibiotic imbricin and its producer Str. imbricatus. Based on these data, the possibility of applying imbricin in the agricultural and other industries was evaluated.

Key words: *antifungal antibiotics, macrolides, non-polyene antibiotics, imbricin, biocide, fungicide.*

REFERENCES

1. Kirsanova R.V. Producent protivogribkovogo nepolienogo antibiotika Actinomyces sp. 212/5. Materialy IV nauchn. konferencii. Leningradskij NII antibiotikov; 1965; 69-70. (in Russian).

2. Onoprienko V.V., Karapetyan M.G., Gladkova L.N. Izuchenie himii imbricina: otchet o NIR. M.: In-t bioorganicheskoj himii im. SHemyakina AN SSSR; 1979; 1-8. (in Russian).

3. Suharevich M.E. Regulyaciya biosinteza imbricina i mekhanizm ego dejstviya na griby: dis. ... kand. biol. nauk: 03.00.23– SPb.; 1997; 156. (in Russian).

4. Medvedeva N.G. Gogolushko N.B., Suharevich M.E., Rybal'chenko O.V., Yakovleva E.P. Vliyanie imbricina na rost i ul'trastrukturu kletochnoj poverhnosti mikromicetov. Mikologiya i fitopatologiya, 1996; 30 (1): 17-21. (in Russian).

5. Petrova L.Y. Hromatografiya antibiotikov, blizkih k azalomicinu F v tonkom sloe silikagelya. Antibiotiki,1970; 15 (3): 395-397. (in Russian).

6. Petrova L.Y., Mitrofanova V.G., Sveshnikov Y.F. Vydelenie n fiziko- himicheskaya harakteristika osnovnyh komponentov imbricina i preparata shtamma LIA-0111. Antibiotiki, 1974; 19 (1): 68-71. (in Russian).

7. Cyganov V.A. Konev Y.V., Barashkova N.P., Petrova L.Y., Solov'ev S.N. Obrazovanie antibiotikov tipa azalomicina F kul'turoj Actinomyces imbricatus n. sp.. Antibiotiki, 1970; 15 (3): 208-212. (in Russian).

8. Shenin Y.D., Belahov, V.V., Rozhkova N.G. Fungicidnaya aktivnost' imbricina i ego solej. Antibiotiki i himioterapiya, 1996; 41 (6): 18-22. (in Russian).

НАНОАЛМАЗ КАК СРЕДСТВО ДОСТАВКИ ЦИТОСТАТИКОВ

Давыдова В.В., Марьясов М.А. асп. 3 года обучения, Королевская О.С., асп. 1 года обучения
Руководитель: **Насакин О.Е.**, докт. хим. наук, проф.
Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова
428015, г. Чебоксары, Московский пр., д.15, Российская Федерация

E-mail: ver.92.92@mail.ru

Была проведена иммобилизация наработанных ранее полицианоорганических соединений на поверхность детонационного наноалмаза и исследована антипролиферативная активность полученных субстанций.

Ключевые слова: *наноалмаз, детонационный синтез, цианоорганические соединения, антипролиферативная активность.*

Одной из главных проблем химиотерапии является доставка лекарственного вещества (ЛВ) к биологической мишени. Известно, что только 1 молекула из 10000 введенных в организм достигает цели. Данная проблема может быть решена введением в медицинскую практику инновационных лекарственных препаратов на наноносителях.

К настоящему времени в литературе описано более 400 видов наночастиц, из которых наиболее изученными являются липосомы, полимерные наночастицы, нанокристаллы, частицы металлов, мицеллы, эмульсии, дендримеры, белки, конъюгаты, ДНК и др. [1].

Углеродные наноструктуры (УН) являются одними из основных претендентов на роль «идеальных» носителей для систем доставки ЛВ, так как их поверхность можно направленно функционализировать для ковалентной или адсорбционной иммобилизации биологически активных веществ и ЛВ. Они могут пассивно проникать через мембраны различных типов клеток.

В ряде работ [2, 3] показано, что среди углеродных наноструктур наименьшим токсическим действием обладает наноалмаз (НА), благодаря оптимальному комплексу его физико-химических, биофармацевтических и фармако-токсикологических характеристик [4].

В настоящее время только детонационный синтез получил промышленное применение (десятки тонн/год). Детонационные наноалмазы (ДНА) образуются из конденсированных взрывчатых веществ с отрицательным кислородным балансом (например, тринитротолуол), т.е. разлагающихся с выделением «свободного углерода» при детонации зарядов в охлаждающей среде. Синтез проводят во взрывных камерах объёмом от 1 до 20 м3, которые изготавливают из низко- или высоколегированных сталей [5]. Подрыв осуществляют в трёх вариантах: в газовой среде, в воде или при орошении водой, или в ледяной бронировке. Подрываемый заряд представляет собой смесь, содержащую 50-70 масс. % тротила и гексогена.

В то же время, исследуя в течение полутора десятков лет химию полицианоорганических соединений, мы обратили внимание на сотни, полученных нами структур, часто чрезвычайно сложного строения (400 РСА) имеют достаточно неплохую биологическую активность.

Помимо очевидного усиления активности органических соединений в качестве противораковых субстанций, цианогруппа идеально подходит для закрепления субстанций на наноносителях. Она компактна (3,5 А), не создает стерических препятствий, обладает наивысшей адгезией практически ко всем материалам, что нашло применение в цианакрилатных клеях.

Экспериментальная часть

Нами была осуществлена ковалентная прививка ряда цианоорганических соединений к ДНА и изучена антипролиферативная активность полученных образцов.

Испытания на чистых линиях клеток опухолей проводили в NCI США, некоторых образцов – в НОЦ «Фармацевтики» г.Казань. Были испытаны следующие субстанции с ДНА: 3-((R-гидразоно)метил)циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы, 3((2-R-гидразоно)метил)-6-метилциклогес-4-ен-1,1,2,2-тетракарбонитрилы, 1,1,2,2-тетрацианоциклопентаны, 1,3,5-триарил-2,4-диазапентан-1,4-диены, трицианобициклоимины, цианопираны и цианотерагидропиридины.

Результаты исследования антипролиферативной активности соединений в концентрации 10-5 моля по программе Onne-Dose Scrieen на клетках полученных из опухолей легких, толстой кишки, мозга, яичников, почек, предстательной железы, молочной железы, а также лейкимии и меланомы человека. при концентрации 10 мкМ было выявлено значительное ингибирование опухолевых клеток. Особенно это проявляется в отношении лейкимии, так как подавляется рост тестовых культур (CCRF-CEM, YL-60(TB), K-562< MOLT-4, RPMI-8226, SR). Среднее значение ингибирования данных линий составляет 88,4%, максимальное – 95,4% (SR).

Вывод

ДНА повышает в 2-3 раза активность цианоорганических соединений и увеличивает их биодоступность, снижая токсическое действие.

ЛИТЕРАТУРА

1. Наноструктуры в биомедицине: пер. с англ. / под ред. К. Гонсалвес [и др.]. – 2-е изд. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2012. – 519 с.

2. Zhang X., Hu W., Li J. et al. A comparative study of cellular uptake and cytotoxicity of multi-walled carbon nanotubes, graphene oxide, and nanodiamond. Toxicol. Res., 2012; 1 (1): 62-68.

3, Schrand A. M. et al. Differential biocompatibility of carbon nanotubes and nanodiamonds. Diamond Relat. Mater., 2007; 16 (12): 2118-2123.

4. Man H. B., Ho D. Nanodiamonds as platforms for biology and medicine. J. Lab. Autom., 2013; 18 (1): 12-18.

5. Долматов В.Ю. Ультрадисперсные алмазы детонационного синтеза: свойства и применение / В.Ю. Долматов // Успехи химии. – 2001. – Т. 70, № 7. – С. 687-708.

SUMMARY

NANODIAMOND AS DELIVERY VEHICLE OF CYTOSTATICS

Davydova V.V., 3th year PhD student, Korolevskaya O.S, 1th year PhD student
Chuvash State University;
15, Moskovsky prospect, Cheboksary, 428015, Russian Federation

Immobilization of previously developed poly-organic compounds on the surface of detonation nanodiamond was carried out and antiproliferative activity of the obtained substances was investigated.

Keywords: *nanodiamond, detonation synthesis, cyanoalanine compounds, antiproliferative activity.*

REFERENCES

1. Nanostructures in Biomedicine]. / ed. by K. Gonsalves [et al.]. – 2nd ed. – M.: Binom. Laboratory of knowledge, 2012. – 519 p.

2. Zhang X., Hu W., Li J. et al. A comparative study of cellular uptake and cytotoxicity of multi-walled carbon nanotubes, graphene oxide, and nanodiamond. Toxicol. Res., 2012; 1 (1): 62-68.

3. Schrand A. M. et al. Differential biocompatibility of carbon nanotubes and nanodiamonds. Diamond Relat. Mater., 2007; 16 (12): 2118-2123.

4. Man H. B., Ho D. Nanodiamonds as platforms for biology and medicine. J. Lab. Autom., 2013; 18 (1): 12-18.

5. Dolmatov V. Y. Ultradisperse diamonds of detonation synthesis: properties and applications. Successes of chemistry., 2001; 70 (7):687-708.

ПРОЕКТИРОВАНИЕ ПРОИЗВОДСТВА СУБСТАНЦИИ А-2 ИНТЕРФЕРОНА

Дворяшин Ю.С., магистрант 2 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

В настоящее время интерфероны являются распространенными в качестве лекарственных средств. Наиболее перспективными считаются рекомбинантные интерфероны, получаемые методами генной инженерии. Произведенные таким образом интерфероны отличаются более высокой чистотой продукта, а также являются наиболее безопасными.

Ключевые слова*: α-2 интерферон, проектирование, шлюз для персонала (PAL), шлюз для материалов (MAL).*

В последние годы основная тенденция развития фармацевтики в России – это организация и модернизация отечественных фармпроизводителей.

Чтобы достигнуть данной цели, требуется увеличивать число отечественных производств, которые соответствуют требованиям GMP.

Таким образом, целью дипломного проекта является спроектировать предприятие, на котором предусмотрен выпуск субстанций рекомбинантного α-2 интерферона.

В ходе выполнения работы был произведен расчет годовой программы выпускаемой продукции, которая представлена в таблице 1.

Таблица 1

Расчет годовой программы производства субстанции α-2 интерферона на одну единицу оборудования

	Единицы измерения	
Количество ферментаторов	шт.	1
Объем ферментатора	л	30
Количество стерильного раствора интерферона с 1 операции	л	0,24
Количество белка с 1 операции	г	2,4
Удельное количество белка в субстанции	г/л	1
Количество субстанции, которое можно получить с 1 операции	л	2,4
Продолжительность 1 цикла	дни	21
Годовой объем рабочего времени	дни	300
Количество циклов в год		14
Максимальный годовой объем готовой субстанции	л	33,6

Также при разработке проекта для всех проектируемых подразделений принят режим работы производства с продолжительностью смены 8 часов.

Количество рабочих дней в году на участках производства α-2 интерферона и, в связи с непрерывным характером работы, составляет – 300 дней.

В дипломном проекте предусматривается проектировать производство согласно представленной ниже схеме.

На рисунке 1 представлена концепция планировки помещений с выделенными для каждой отдельной комнаты шлюзами для персонала (PAL) и шлюзами для материалов (MAL) из коридора производственных поставок. Отдельный набор PAL и MAL выходит из технологической комнаты в обратный коридор.

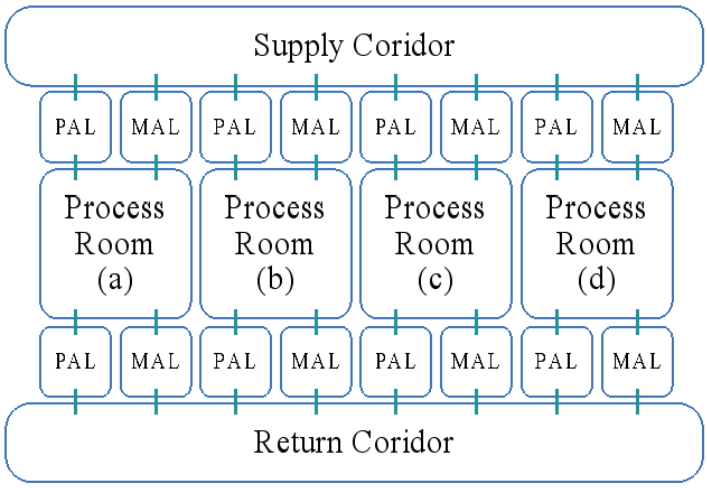


Рис. 1. Схема планировки производства с помощью физической сегрегации

На рис. 1 технологическая комната (a) является помещением для ферментации. Деклассификация технологического помещения (a) позволит сэкономить некоторые эксплуатационные расходы, но если технологические помещения (b)–(d) являются чистыми помещениями, то коридоры подачи и возврата также должны быть классифицированы.

Если технологическая комната (b) представляет собой уборочную с оборудованием закрытого типа, то технологические помещения, разделяющие стены (a) и (b), могут быть удалены.

Кроме того, PAL (b) и MAL (b) для технологического помещения (b) могут быть снесены и преобразованы в зону обработки. Данная новая большая комната увеличивает площадь обработки и повышает ее гибкость [1].

Таким образом с помощью такой планировки помещений существует потенциал для экономии средств в строительстве и эксплуатации, а разделение продукта и среды помещения повышает контроль над продуктом при одновременном уменьшении размера, сложности и стоимости объекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. ISPE Baseline Pharmaceutical Engineering Guide. Biopharmaceutical Manufacturing Facilities. Volume 6. Second edition / November 2013.

SUMMARY

ORGANIZATION AND DESIGN OF BIOPHARMACEUTICAL PRODUCTION (REGIONAL ENGINEERING CENTER)

Dvoryashin Yu. S., master's student of 2 year of study
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Interferons are widely used as medicines at present. The most promising interferons are recombinant interferon produced by genetic engineering methods. This type of interferons is characterized by a higher purity of the product, and are also the safest.

Key words: *α-2 interferon, design, Personal Air Lock (PAL), Material Air Lock (MAL).*

REFERENCES

1. ISPE Baseline Pharmaceutical Engineering Guide. Biopharmaceutical Manufacturing Facilities. Volume 6. Second edition / November 2013.

ПОДДЕРЖИВАЮЩИЙ ОТБОР ШТАММА *STREPTOMYCES SPP. A-3* И ИЗУЧЕНИЕ ЕГО АНТАГОНИСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Ермалаева В.В., магистрант первого года обучения
Руководители: **Гурина С.В.,** к.б.н., доцент каф. 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
ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт защиты растений»,
196608, Санкт-Петербург, г. Пушкин, ш. Подбельского, д. 3, Российская Федерация

E-mail: violetta.ermalaeva@spcpu.ru

Проведен поддерживающий отбор штамма *Streptomyces spp*. *A-3* с целью выделения наиболее активных вариантов, обладающих противогрибковым действием в отношении фитопатогенных грибов.

Ключевые слова: *антагонистическая активность, поддерживающий отбор, фитопатогенные грибы.*

Получение качественной сельскохозяйственной продукции невозможно без защиты возделываемых культур от многочисленных вредителей, болезней и сорных растений. Использование агрохимикатов и пестицидов потенциально опасно для здоровья человека, их воздействие на среду его обитания вызыва-

ет необходимость научного поиска и разработки новых подходов к организации защитных мероприятий в сельском хозяйстве. В конце XX века возникает теория и практика биологического (альтернативного) земледелия. Оно отличается от других систем земледелия возделыванием сельскохозяйственных культур (в основном овощных и плодово-ягодных) без применения минеральных удобрений, пестицидов и других средств химизации. Остро встает вопрос о биологической защите растений, что подразумевает под собой направленное применение живых организмов и вырабатываемых ими биологически активных веществ (БАВ) для снижения ущерба, наносимого культурным растениям вредителями и болезнями.

Перспективным направлением применения живых микроорганизмов для защиты и стимуляции роста растений является использование определенных штаммов актинобактерий (актиномицетов). Это обширная группа грамположительных бактерий, способных к формированию ветвящегося мицелия диаметром 0,4-0,5 мкм. Актиномицеты обнаруживаются в воздухе, пресноводных водоемах и морях. Но в наибольшем числе и разнообразии они выделяются из почвы, где принимают активное участие в почвообразовательных процессах. Хорошо изученной группой актиномицетов являются представители рода *Streptomyces*, которые играют активную роль в разложении разнообразных органических остатков в почве, проявляют антагонистическую активность в отношении многих микроорганизмов, в том числе фитопатогенных. Стрептомицеты являются продуцентами многих антибиотиков.

Целью данного исследования является поддерживающий отбор штамма *Streptomyces spp. A-3*, выделение наиболее активных вариантов и изучение спектра их антагонистической активности.

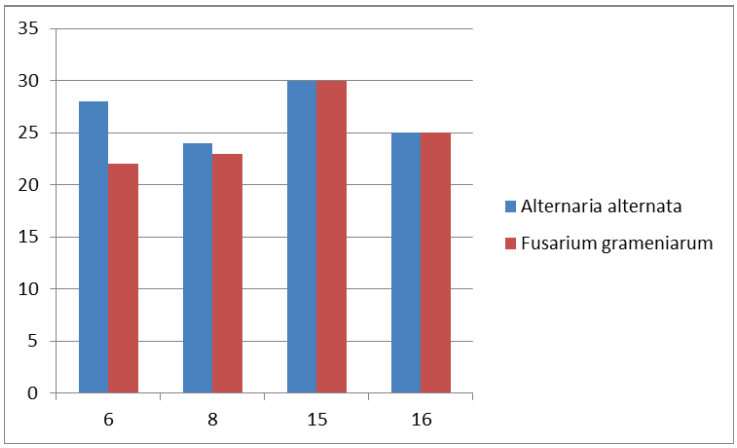
Экспериментальная часть

Объектом исследования является *Streptomyces spp. A-3* из Государственной коллекции микроорганизмов ВИЗР.

При выращивании на агаризованной питательной среде культура образует колонии правильной, круглой, куполообразной формы с кратерообразным профилем, ровными краями. Поверхность колонии гладкая, матовая. Цвет колонии– белый.

На первом этапе работы изучали популяционный состав штамма *Streptomyces spp. A-3*. С цель получения изолированных колоний данного штамма был произведён рассев на агаризованной питательной среде, содержащей кукурузный экстракт и крахмал. Инкубировали 7 суток при температуре 28 °С [1]. Далее была проведена оценка естественной морфологической изменчивости, отобраны 30 вариантов колоний для постановки следующего эксперимента. На втором этапе работы проводили глубинное культивирование выбранных вариантов в жидкой среде с содержанием соевой муки и глюкозы 1:1 в течение четырёх суток [2] при температуре 26-28 °С при постоянном перемешивании. После изучали антагонистическую активность культуральной жидкости выделенных вариантов в отношении фитопатогенных грибов *Fusarium graminearum* и *Alternaria alternate*. Суспензию тест-культур сеяли на плотную среду Чапека, равномерно распределяли по всей поверхности, в толще агара делали лунки и затем вносили в них культуральные жидкости исследуемых вариантов актиномицета. Инкубирование проводили в течение пяти суток при температуре 28–30 °С. По результатам опыта были отобраны 4 наиболее активных варианта (6,8,15,16).

Диаграмма №1 – Размеры зон отсутствия роста, мм



Отобранные варианты были исследованы на расширенном спектре фитопатогенных грибов: *Fusarium culmorum, Fusarium redolens, Fusarium sambucinum, Fusarium oxysporum, Fusarium grameniarum, Fusarium sporotrichioides, Fusarium solani, Alternatia alternate.*

Вариант под номером 15 был выбран для дальнейших исследований как наиболее активный (табл. 1).

Таблица 1

Размеры зон отсутствия роста, мм

№ Варианта	Размеры зон отсутствия роста, мм							
	Fus. cul.	*Fus. redol.*	*Fus. sumbucin.*	*Fus. oxyspor.*	*Fus. gram.*	*Fus. sporotr.*	*Alt. altern.*	*Fus. solani*
15	12	15	14	21	28	15	32	14
16	14	14	14	20	21	13	28	12

Выводы

1) В результате поддерживающего отбора штамма *Streptomyces spp. A-3* был выделен вариант (15) с наиболее высокой антагонистической активностью;

2) Определили спектр антагонистической активности культуральной жидкости активного варианта штамма *Streptomyces spp. A-3* в отношении широкого спектра фитопатогенных грибов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пат. 2 630 661, МПК C12N 1/20; A01N 63/02; C12R 1/465. Штамм Streptomyces Globisporus K-35/15 в качестве средства для защиты растений от вредных насекомых – фитофагов / Ермолова Валентина Павловна, Самоукина Галина Васильевна и др.– № 2016145887 ; заявл. 22.11.2016.

2. Пат. 2 261 902. Штамм актиномицета *Streptomyces Lateritius* 19/97-M, используемый для стимулирования роста и защиты сеянцев хвойных от возбудителей болезней, вызываемых грибами родов *Fusarium* и *Alternaria* / Громовых Т.И., Литовка Ю.А., Садыкова В.С.– № 2003100579/13; заявл. 08.01.2003

3. Бойкова, И.В. Вторичные метаболиты актиномицетов – основа для создания новых инсектицидных биопрепаратов/ И. В. Бойкова // Вестник защиты растений. – 2016. – № 3. – С. 30-31.

SUMMARY

SUPPORTING SELECTION OF THE STRAIN STREPTOMYCES SPP. A-3 AND INVESTIGATION OF ITS ANTAGONISTIC ACTIVITY

Ermalaeva V.V., the 1st year master student
Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;
14, Prof. Popova St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

We have done supporting selection of stain Streptomyces spp. A-3 to extract the most active variant with big antagonistic potency against phytopathogenic fungus.

Key words: *antagonistic activity, supporting selection, phytopathogenic fungus.*

REFERENCES

1. Pat. 2 630 661, МПК C12N 1/20; A01N 63/02; C12R 1/465. The Strain *Streptomyces Globisporus K-35/15* as cure of protecting plants from harmful insects– phytophages / Ermolova Valentina Pavlovna, Samoukina Galina Vasilievna and others.– № 2016145887; declare 11/22/2016.

2. Pat. 2 261 902. The Strain *Streptomyces Lateritius* 19/97-M used to stimulate growth and protect conifer seedlings from phytopathogenic fungus Fusarium and Alternaria/ Gromovyh T.I., Litovka Yu.A., Sadykova V.S.– № 2003100579/13; declare 08.01.2003

3. Boykova, I.V. Secondary metabolites actinomycetes – the basis for the creation of new insecticidal biopreparations / I.V. Boykova // Bulletin of Plant Protection (IN Russian) – 2016. – №3. – P. 30-31.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *FasL* IVS2nt-124 ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Иванова Е.М.[1], студ. 4 курса, Согоян М.В.[2], научный сотрудник лаборатории генетики Центра редких и наследственных заболеваний

Руководители: **Кириллова Н.В.**, д. б. н., проф., зав. каф. биохимии,
Хальчицкий С.Е., к. б. н., руководитель лаборатории генетических исследований

1) Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация;
2) Научно-исследовательский детский ортопедический институт имени Г.И. Турнера, 196603, Санкт-Петербург, Пушкин, ул. Парковая, д. 64-68, Российская Федерация

E-mail: e.ivanova0302@gmail.com

Проводится исследование полиморфизма генов *Fas* и *FasL* у больных ревматоидным артритом в российской популяции с помощью методов молекулярной биологии. В настоящее время исследован полиморфизм *FasL* IVS2nt-124. Результаты сравниваются с распределением в контрольной группе.

Ключевые слова: *ревматоидный артрит, Fas, FasL, полиморфизм.*

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое системное аутоиммунное воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением мелких суставов конечностей [3].

Несмотря на то что патогенез РА до сих пор недостаточно изучен, различают два типа: аномальный синовиоцит-зависимый процесс синовиальной пролиферации и Т-клеточный и/или макрофаг-зависимый аномальный иммунный ответ [4]. Нарушение контроля гибели синовиальных клеток так же, как и пролиферация клеток может иметь центральное значение в патогенезе РА [4].

Апоптоз – процесс запрограммированной гибели клеток, важный для регуляции дифференцировки, гомеостаза и преобразования органов и тканей [1]. Было доказано, что нарушения в регуляции этого пути, возможно, способствуют патогенезу различных заболеваний у человека, включая рак и аутоиммунные заболевания [4].

Одним из внешних факторов, запускающих в клетке апоптоз, является лиганд белка CD95 (Fas/APO-1) – FasL – лиганд для мембранной молекулы Fas [2]. Этот интегральный белок может выходить во внеклеточную среду и действовать как растворимый цитокин [2].

Предположительно Fas и FasL полиморфизмы уменьшают способность клеток переносить апоптоз и/или индуцируют воздействие аномальных количеств апоптоз-связанных антигенов [5].

Ген *Fas* локализован в 10q23 хромосоме и состоит из девяти экзонов и восьми интронов [4]. Два из наиболее важных однонуклеотидных полиморфизмов были описаны в области промотора (Fas-670 A>G rs1800682 и Fas-1377 G>A rs2234767) [4]. Есть сведения, что транзиции A>G в позиции -670 и G>A в позиции -1377 в промоторной части Fas ослабляют активность промотора и уменьшают экспрессию Fas [4].

Ген *FasL* человека локализован в 1q23 хромосоме, состоящей из четырех экзонов, охватывающих примерно 4000 п.н., и кодирует 281 аминокислоту [4]. Два важных полиморфизма (FasL-844 T>C (rs763110) в области промотора и FasL IVS2nt-124 A>G (rs5030772) в интроне-2) существенно влияют на регуляцию и экспрессию FasL [4].

Материалы и методы

Обследовано 99 человек с РА. Контрольную группу составили 23 здоровых человека без РА.

Молекулярно-генетические исследования проводили путем анализа полиморфного участка в гене *FasL* IVS2nt-124, имеющего клиническое значение в качестве предрасполагающего фактора при РА. Определение полиморфизма проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). ДНК для анализа выделялась из цельной крови с помощью диагностического набора фирмы «Интерлабсервис» в соответствии с инструкцией производителя. ПЦР-исследования проводились на приборе Bio-Rad T100. Смеси для ПЦР и режимы амплификации разрабатывались самостоятельно. Для определения нуклеотидных замен использовался метод полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ). Результаты ПЦР и ПДРФ, т. е. детекция полиморфизма, определялись с помощью метода гель-электрофореза ДНК в 6% полиакриламидном геле (ПААГ) (рис.).

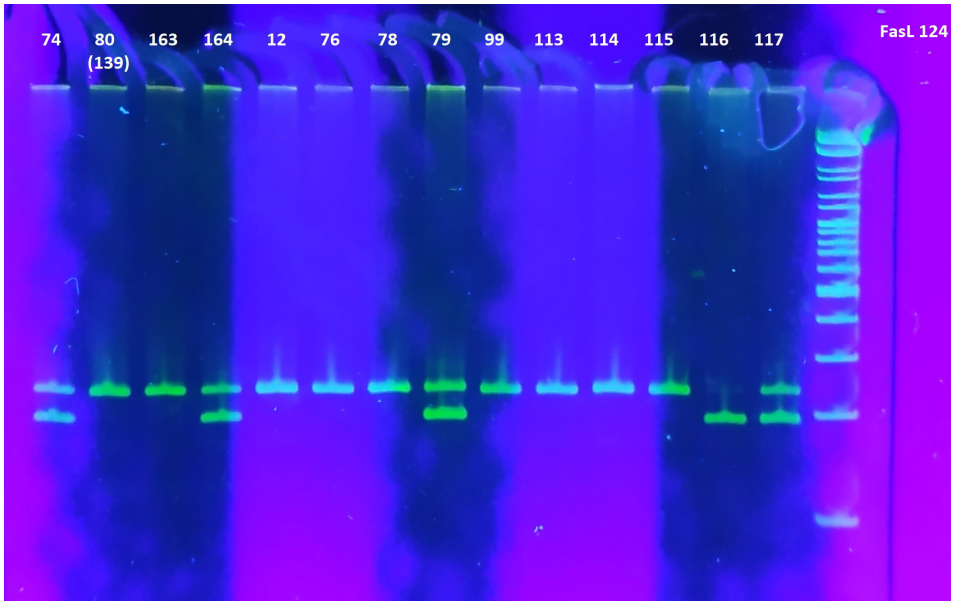


Рис. Результаты разделения продуктов ПЦР в 6% ПААГ

Статистическую обработку полученных результатов проводили в программной среде Statistics 6,0. Достоверность различий между группами наблюдений оценивали по непараметрическому парному критерию Стьюдента с двусторонним распределением и определением показателя статистической достоверности. Достоверными считали различия показателей при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

У больных РА мажорный генотип A/A присутствовал у 77,8% пациентов, гетерозиготы A/G составляли 20,2%, гомозиготы по минорному аллелю G/G были выявлены у 2% пациентов. В контрольной группе генотип A/A имелся у 82,6% обследованных, гетерозиготы A/G составляли 17,4%, гомозиготы G/G отсутствовали. Мажорный аллель у больных РА составлял 87,9%, в контрольной группе – 91,3%, минорный аллель у больных РА составлял 12,1%, в контрольной группе – 8,7%. Отношение шансов составило 1,45, относительный риск – 1,39. Значение P в данном случае больше 0,05, т.е. имеются различия на уровне тенденций. Тем не менее, полную картину значимости исследования полиморфизма генов Fas и FasL для диагностики предрасположенности к РА можно будет составить, исследовав все вышеуказанные полиморфизмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Апоптоз: введение. База знаний по биологии человека. – Режим доступа: http://humbio.ru/humbio/apon/00029da8.htm [Дата обращения– 02.02.2019]

2. FASL (CD95L) лиганд Fas. Биология и медицина. – Режим доступа: http://medbiol.ru/medbiol/angiogenin/00009455.htm [Дата обращения– 02.02.2019]

3. Определен генетический базис ревматоидного артрита. Медпортал. – Режим доступа: https://medportal.ru/mednovosti/news/2013/12/26/290arthritis/ [Дата обращения– 04.02.2019]

4. Yıldır S., Sezgin M., Barlas İ. Ö., Türköz G., Ankaralı H.Ç., Şahin G., Erdal M. E. Relation of the Fas and FasL gene polymorphisms with susceptibility to and severity of rheumatoid arthritis. Rheumatology International, 2013; 33(10). DOI: 10.1007/s00296-013-2793-1.

5. Seleit I., Bakry O. A., El Gayed E. A., Gawad A. El D. Polymorphism of FAS and FAS Ligand Genes in Alopecia Areata: A Case–control Study in Egyptian Population. Indian Journal of Dermatology, 2018; 63(3): 220-226. DOI: 10.4103/ijd.IJD_286_17.

SUMMARY

A STUDY OF THE FasL IVS2nt-124 GENE POLYMORPHISM IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Ivanova E.M.[1], 4th year student, Sogoyan M.V.[2], scientist of genetic laboratory of Centre of rare and inborn diseases

1) St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation
2) NIDOI im. G.I. Turner;
64-68, Parkovaya St., Pushkin, St. Petersburg, 196603, Russian Federation

A study of the *Fas* and *FasL* genes polymorphism in patients with rheumatoid arthritis in the Russian population is being carried out using the methods of molecular biology. Currently studied polymorphism FasL IVS2nt-124. Results are compared with distribution in the control group.

Key words: *rheumatoid arthritis, Fas, FasL, polymorphism.*

REFERENCES

1. Apoptoz: vvedenie. Baza znanij po biologii cheloveka. – Access mode: http://humbio.ru/humbio/apon/00029da8.htm [Accessed– 02.02.2019] (in Russian)

2. FASL (CD95L) ligand Fas. Biologija i medicina. – Access mode: http://medbiol.ru/medbiol/angiogenin/00009455.htm [Accessed– 02.02.2019] (in Russian)

3. Opredelen geneticheskij bazis revmatoidnogo artrita. Medportal. – Access mode: https://medportal.ru/mednovosti/news/2013/12/26/290arthritis/ [Accessed– 04.02.2019] (in Russian)

4. Yıldır S., Sezgin M., Barlas İ. Ö., Türköz G., Ankaralı H.Ç., Şahin G., Erdal M. E. Relation of the Fas and FasL gene polymorphisms with susceptibility to and severity of rheumatoid arthritis. Rheumatology International, 2013; 33(10). DOI: 10.1007/s00296-013-2793-1.

5. Seleit I., Bakry O. A., El Gayed E. A., Gawad A. El D. Polymorphism of FAS and FAS Ligand Genes in Alopecia Areata: A Case–control Study in Egyptian Population. Indian Journal of Dermatology, 2018; 63(3): 220-226. DOI: 10.4103/ijd.IJD_286_17.

ВЫДЕЛЕНИЕ И ОЧИСТКА КОМПЛЕКСА ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ ИЗ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СЕВЕРНОГО ОЛЕНЯ

Ильина А.А., 4 курс
Руководитель: **Глазова Н.В.**, к.х.н., доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская федерация

E-mail: miss.link@bk.ru

Протеолитические ферменты играют важнейшую роль в переваривании белков пищи в желудке и кишечнике человека, поэтому в современном мире очень востребованы препараты, содержащие протеазы. В данной работе будет рассмотрен Химопсин производства ООО «Самсон-Мед» [1]. Химопсин – является препаратом протеолитического действия, состоящим из смеси химотрипсина и трипсина. Эти ферменты участвуют в расщеплении белков в тонком кишечнике. Наиболее результативным методом выделения и очистки на данный момент времени является сорбционно-хроматографические и мембранные методы очистки.

Ключевые слова: *ферменты, химопсин, трипсин, химотрипсин, сорбенты, протеаза, сорбция, поджелудочная железа северных оленей.*

Экспериментальная часть

Целью работы является разработка сорбционных методов выделения и очистки протеаз из животного сырья, выбор оптимального сорбента для очистки химопсина.

Параметры сорбции комплекса протеолитических ферментов изучались на следующих сорбентах: Purolite C150, Purolite C 115EC, Purasorb AP500, КУ-23 [табл.1] [2].

Таблица 1

Характеристика сорбентов

Характиристики	КУ-23	PURASORB AP 500	PUROLITE A400MBOH	PUROLITE C 115 EC	PUROLITE C150
Структура полимера	Сополимер стирола и дивинилбензола	Поли-D,L-лактид-ко-гликолид	Сополимер стирола и дивинилбензола	Сшитая полиметакриловая кислота	Сополимер стирола и дивинилбензола
Функциональная группа	$R\text{-}SO_3H$	R-COOH	$R\text{-}(CH_3)\ N^+$	R-COOH	$R\text{-}SO_3H$
Внешний вид	Сферические зерна от светло- до темно-серого цвета	Сферические зерна белого цвета	Сферические зерна оранжевого цвета	Сферические зерна белого цвета	Сферические зерна бежевого цвета
Полная обменная ёмкость	4,3 – 4,8 мг-экв/г	1,1 г-экв/л	1,3 г-экв/л	3,5 г-экв/л	1,8г- экв / л
Коэффициент набухания	1,5	-	1,7	1,6	1,6
Диапазон размеров частиц	315 – 1250 мкм	400 – 900 мкм	300 – 1200 мкм	300 – 1600 мкм	300 – 1200 мкм
Удельный вес	0,75 – 0,9	0,8	1,08	1,1	1,25

Для разработки технологии на данном этапе работы исследовались параметры сорбции комплекса протеаз из модельного раствора химопсина производства ООО «Самсон-мед»[1]. Экспериментальные данные гельхроматографического анализа модельного раствора приведены на рисунке 1.

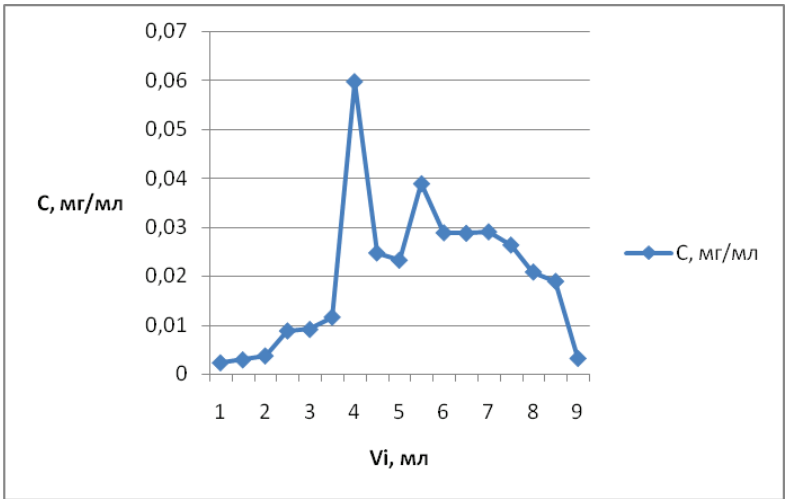


Рис. 1. Гельхроматограмма препарата химопсина

Как видно из рисунка 1, на гельхроматограмме присутствуют 2 четко выраженных пика. Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что в данном растворе присутствуют протеолитические ферменты – химотрипсин и трипсин. Для изучения зависимости ёмкости сорбции от значения pH раствора мы получили зависимости, представленные на рисунке 2.

Как видно из рисунка, максимальное значение емкости для катионитов достигается при значении pH 4, поэтому для дальнейшей работы будут использованы сорбенты, уравновешенные ацетатным буфером с pH 4. Для сорбента Purosorb AP500 емкость сорбции не зависит от значения pH, так как данный

сорбент является неионогенным. Чтобы изучить изотермические процессы, сорбция велась 24 часа, вследствие чего были получены следующие данные на рисунке 3.

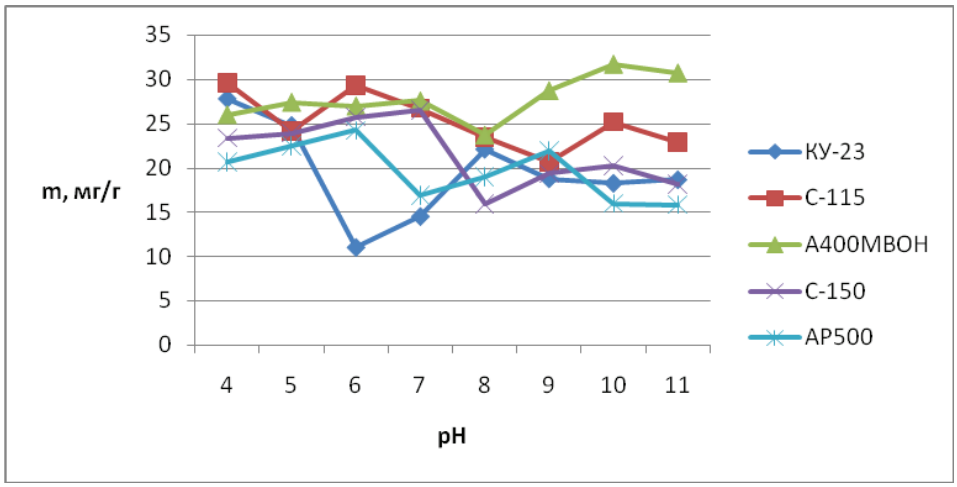


Рис. 2. Зависимость ёмкости сорбции от значения pH на сорбентах различной структуры

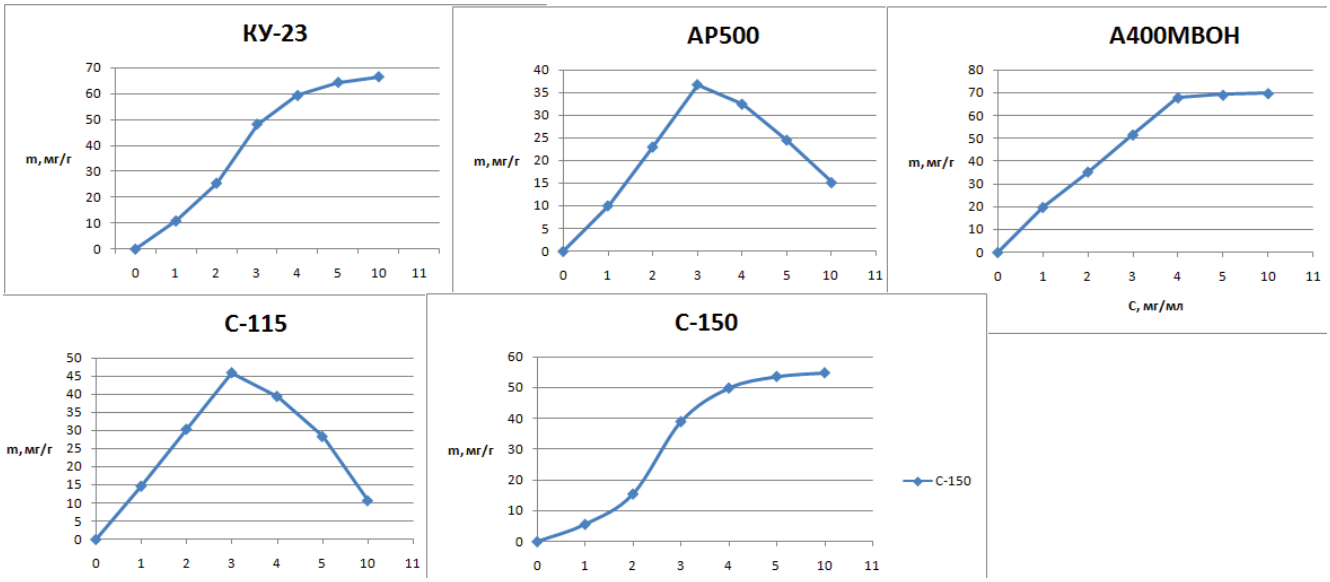


Рис. 3. Изотермические процессы сорбции на сорбентах различной структуры

Изотермические процессы сорбции для сорбентов КУ-23 и Purolite C-150 характеризуются кооперативными изотермами, для Purolite C-115EC и Purosorb AP500 – аномальными, а Purolite A400MBOH – изотермой Ленгмюра. По полученным графикам были посчитаны коэффиенты распределения (kd): kd (КУ-23) = = 12,73 мл/г; kd (Purolite C-150) = 17,72 мл/г; kd (Purolite C-115EC) = 15,16 мл/г; kd (Purosorb AP500) = = 11,5 мл/г; kd (Purolite A400MBOH) = 17,64 мл/г. Как видно из этих данных, наибольшим сродством к химопсину обладают A400MBOH и C-150. Для изучения кинетики сорбции получили зависимость завершённости процесса от времени сорбции, показанной на рисунке 4.

На рисунках кинетические кривые сорбции имеют протяжённый участок, что свидетельствует о быстрой внутренней диффузии.

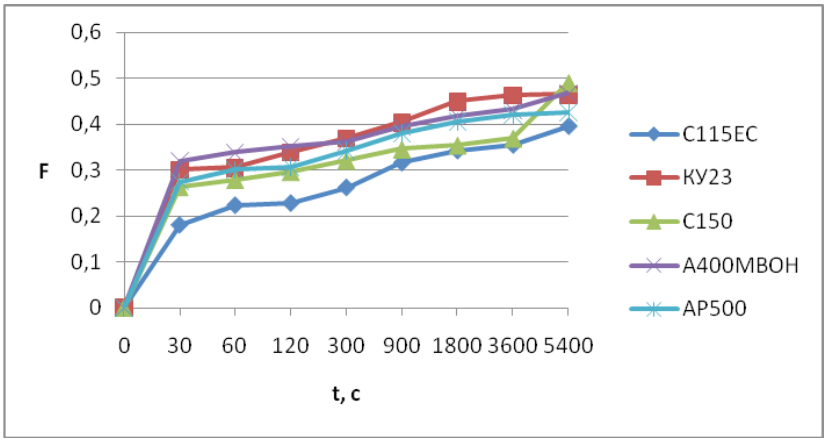


Рис. 4. Кинетическая кривая сорбции химопсина на сорбентах различной структуры

Вывод

Оптимальным сорбентом для выделения и очистки комплекса протеаз из модельного раствора химопсина и из очищенного экстракта поджелудочной железы северного оленя является Purolite C-150, но не менее результативным оказался и A400MBOH.

ЛИТЕРАТУРА

1. Purolite® [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.purolite.com.

2. ООО "Самсон-мед" [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://samsonmed.ru/images/katalog2/himopsin_buklet.pdf

SUMMARY

ISOLATION AND PURIFICATION OF A COMPLEX OF PROTEOLYTIC ENZYMES FROM THE PANCREAS OF A REINDEER

Il'ina A.A., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Proteolytic enzymes play an important role in the digestion of food proteins in the stomach and intestines of humans, therefore, preparations containing proteases are in great demand in the modern world. Himopsin – is a preparation of proteolytic action, consisting of a mixture of chymotrypsin and trypsin. These enzymes are involved in the breakdown of proteins in the small intestine. The drug chemopsin is available in the form of a lyophilized white or white powder with a faint yellowish tint.

The most effective method of isolation and purification at this time is sorption-chromatographic and membrane purification methods.

Key words: *enzymes, chemopsin, trypsin, chymotrypsin, sorbents, protease, sorption, pancreas of reindeer.*

REFERENCES

1. Purolite® [Electronic resource] – Access mode: http://www.purolite.com.

2. Samson-Med Ltd. [Electronic resource] – Access mode: http://samsonmed.ru/images/katalog2/himopsin_buklet.pdf (in Russian)

СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ АНАЛИЗОВ РИСКОВ НА ЭТАПЕ РАЗРАБОТКИ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ

Исламов Д.Р., магистрант 2 года обучения
Руководители: **Топкова О.В.**, доцент, кандидат биологических наук,
доцент по кафедре биотехнологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России,
197376, г.Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит.А, Российская Федерация

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

Проведен литературный обзор и анализ нормативных документов по управлению рисками на фармацевтическом производстве. Выполнен анализ рисков и проведено сравнение основных инструментов анализа рисков PHA и FMEA на этапе разработки новой биотехнологической субстанции.

Ключевые слова: *анализ рисков, FMEA, PHA, управление рисками, управление качеством.*

Несмотря на давно уже сформировавшиеся устои в области управления рисками на фармацевтическом производстве, управление рисками на стадии разработки фармацевтической субстанции на сегодняшний день имеет множество нюансов и проблем. Конечно, в первую очередь это можно связать с приоритетами: далеко не каждый фармразработчик ставит анализ рисков на первое место (как при самой разработке технологии, так и при её масштабировании и трансфере на производственную площадку), и чаще всего выполняет его посредственно. Более того, анализ рисков на этапах разработки лекарственной субстанции затрагивает абсолютно все подразделения R&D-центра, требуя огромного вклада многих ресурсов компании.

Однако, как и в фармацевтическом производстве, так и в фармацевтической разработке тренды в области обеспечения и управления качества не стоят на месте. Если при «стандартном» подходе к разработке новой субстанции анализ рисков может носить рекомендательный характер, то в более современных подходах анализ рисков должен проходить красной нитью через все стадии фармацевтической разработки. Многие зарубежные фармацевтические компании принимают новые концепции, одна из них QbD (Quality by Design – качество путем разработки). Разработка продукции с использованием подхода QbD является более серьезной и перспективной в фармацевтической отросли. В большинстве случаев QbD описывается как научный (основанный на научных знаниях) и риск ориентированный (оценка рисков) подход к разработке и производству фармацевтической продукции.

Одной из важнейших функций оценки рисков при разработке фармацевтической продукции является определение технологических параметров, свойств сырья и материалов, которые могут оказать влияние на критические показатели качества.

Таким образом, становится очевидно, что анализ рисков играет ключевую и связующую роль в фармацевтической разработке новых лекарственных средств.

На сегодняшний день известно более 100 методов оценки рисков. В руководящих указаниях ICH Q9 заявлено всего шесть наиболее распространенных инструментов (PHA, HAZOP, HACCP, FMEA, FTA и RRF). Если на стадии производства фармацевтического продукта можно использовать практически любой метод, принимая во внимание, что он полностью понятен для специалиста и подходит к конкретной ситуации, то с анализом рисков на стадии разработки фармацевтической субстанции дела обстоят совсем по-другому. Существует не так много инструментов, которые полностью бы подходили для анализа рисков на ранних стадиях разработки ЛС, более того, не все они подробно описаны для данных целей.

На данный момент для анализа рисков на стадии фармацевтической разработки предлагается несколько инструментов, самыми продуктивными из них считаются PHA (Предварительный анализ опасностей) и FMEA (Анализ видов последствий и отказов).

Нами был проведен анализ рисков для процесса разработки биотехнологической субстанции Карбоксипептидазы В, как методам FMEA, так и методом PHA. Частично полученные результаты по применению и сравнению этих инструментов приведены в таблице 1.

Таблица 1

Сравнение методов анализов рисков FMEA и PHA

Стадия	Параметр (FMEA)/угроза (PHA)	FMEA	PHA
		Приоритетное число риска (ПЧР)	Категория риска
Изменение pH	Объем подачи щелочи/неправильный объем подачи щелочи	28	средняя
Изменение кондуктивности	Качество воды очищенной/недостаточное качество воды очищенной	6	средняя
Трипсинолиз	Качество (активность) фермента (бычий трипсин)/ некачественный (активность) фермент (бычий трипсин)	48	высокая
	Температура/несоблюдение температурного режима	6	средняя
Диализ	Давление/высокое давление	120	средняя
	Поддержание pH/несоблюдение режима поддержания pH	42	средняя

При сравнении результатов анализа, полученных с помощью FMEA и PHA методов, становится понятно, что это два абсолютно разных инструмента. Метод PHA напрямую, без учета нюансов и различных факторов, указывает на наличие риска. В данном случае в табл. 1 для наглядности приведены показатели со средним и высоким рисками. Однако, в FMEA при подсчете приоритетного числа рисков (ПЧР) учитываются многие дополнительные факторы (в том числе и вероятность обнаружения отказа), и тем самым серьезные и средние риски нивелируются. Более того, на основе полученных данных анализа FMEA, разработчик получает действительно актуальные и самые важные критические контрольные точки, которым, после масштабирования технологического процесса, производство должно уделить наибольшее внимание.

Таким образом, сравнив FMEA и PHA анализы рисков, можно сделать вывод, что FMEA анализ рисков является более конструктивным и информативным инструментом для выявления контрольных критических точек на стадии разработки фармацевтической субстанции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хамид Моллах, А. Управление рисками в фармацевтическом производстве / А. Хамид Моллах, М. Лонг, С. Бэйсмен – М.: Группа компаний ВИАЛЕК, 2014 – 472 с.

2. «Красная» биотехнология: от науки к промышленности / Под ред. Быковского С.Н., Гусарова Д.А. – М.: Издательство «Перо», 2017. – 240 с.: ил.

3. Хампрей Д. Эффективность фармацевтического производства. Процессно-аналитическая технология – верный путь реализации программы «Качество, заложенное в проекте» // Чистые помещения и технологические среды. – Январь-март 2016. – № 1 (57). – С. 65-72.

4. ICH, Q9 Quality Risk Management, Guidance for Industry [электронный ресурс] – Режим доступа: https://www.drugoffice.gov.hk/, свободный.

5. Raymond J. Mikulak, Robin McDermott, Michael Beauregard. The basics of FMEA 2nd ed New York: Productivity Press, 2009.

SUMMARY

COMPARISON OF RISK ANALYSIS METHODS AT THE STAGE OF DEVELOPING A BIOTECHNOLOGICAL SUBSTANCE

Islamov D.R., second year master student
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 risk management in pharmaceutical production was conducted. PHA and FMEA analysis at the stage of development of a new biotech substance.

Key words: *risk analysis, FMEA, PHA, risk management, quality management, PQ, termocontainers, keeping, transportation, immunoglobulin medicine.*

REFERENCES

1. Hamid Mollakh, A. Risk management in pharmaceutical production / A. Hamid Mollakh, M. Long, S. Baseman – M .: VIALEK Group of Companies, 2014 – 472 p.- access mode: http://www.vgnki.ru/downloads/gmp/916.pdf

2. "Red" biotechnology: from science to industry / Ed. Bykovsky S.N., Gusarova D.A. – M .: Pero Publishing House, 2017. – 240 pp., Ill.

3. Khamprey D. Efficiency of pharmaceutical production. Process-analytical technology – the right way to implement the program "Quality embedded in the project" // Clean rooms and technological environments. – January-March 2016. – № 1 (57). – p. 65-72.

4. ICH, Q9 Quality Risk Management, Guidance for Industry [electronic resource] – Access mode: https://www.drugoffice.gov.hk/, free.

5. Raymond J. Mikulak, Robin McDermott, Michael Beauregard. The basics of FMEA 2nd ed New York: Productivity Press, 2009.

ПОДБОР СОРБЕНТОВ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ СОРБЦИОННОГО МЕТОДА ДЛЯ ВЫДЕЛЕНИЯ И ОЧИСТКИ КОМПЛЕКСА ПРОТЕАЗ ИЗ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СЕВЕРНОГО ОЛЕНЯ

Караваева Л.И., асп. 1 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: Lolita.Karavaeva@spcpu.ru

Изучен гель-хроматографический состав экстракта поджелудочной железы северного оленя, подобраны условия сорбции комплекса протеаз в статистических условиях для разработки сорбционно-хроматографического метода выделения и очистки протеаз из поджелудочной железы северного оленя.

Ключевые слова: *поджелудочная железа, северный олень, экстракт, химопсин, сорбция.*

Введение

В настоящее время ферментные препараты одни из самых востребованных на российском рынке. Одним из таких препаратов является «Химопсин» (ОАО Самсон-Мед)- комплекс протеаз, состоящий из смеси химотрипсина и трипсина, полученного из крупного рогатого скота. В районах крайнего севера России широко распространено оленеводство, поэтому актуальной задачей является поиск методов выделения и очистки ферментных препаратов из поджелудочной железы северного оленя.

Экспериментальная часть

Проведен сравнительный анализ экстракта поджелудочный железы северного оленя и раствора препарата «Химопсин» (ОАО Самсон–Мед).

Из рисунка 1 видно, что пик 1-соответствует (согласно калибровочной кривой [2]) значению молекулярной массе 28,183 кДа, пик 2 – 23,5 кДа. Пики 1 и 2 обладают протеазной активностью. Следовательно, в данном растворе присутствуют протеолитические ферменты химотрипсин и трипсин.

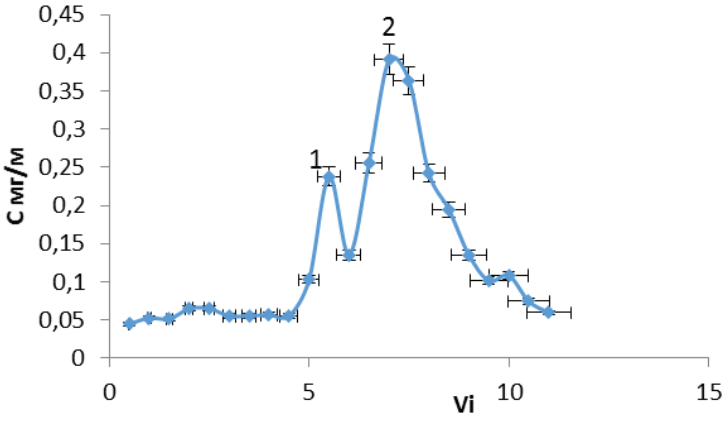


Рис. 1. Гель-хроматограмма препарата «Химопсин»

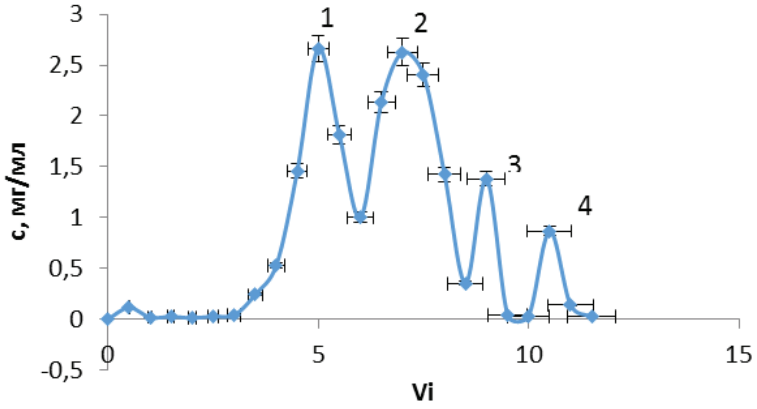


Рис. 2. Гель-хроматограмма очищенного экстракта из поджелудочной железы северного оленя

На рисунке 2 показано, что пик 1 соответствует химотрипсину, пик 2 – трипсину, пик 3 – РНКазе, 4 – фрагментам нуклеаз, расщепленных активной протеазой. Пик 1 соответствует значению молекулярной массы 28,183 кДа, пик 2 – 23,5 кДа (согласно калибровочной кривой [2]). Из этого следует, что в экстракте присутствует химотрипсин и трипсин.

Исходя из полученных данных можно сделать вывод, что в поджелудочной железе северного оленя и в поджелудочной железе крупного рогатого скота присутствуют идентичные протеазы, т.к. имеют одинаковую молекулярную массу и находятся в активной форме.

Процессы сорбции «Химопсин» из модельного раствора изучали в статистических условиях. Для изучения параметров сорбции использовали следующие сорбенты.

Сульфокатиониты: Purolite-C160, Purolite-C150 (Великобритания);

Карбоксильный катионит Purolite-C115E (Великобритания);

Неионогенный сорбент Purosorb-PAD910 (Великобритания).

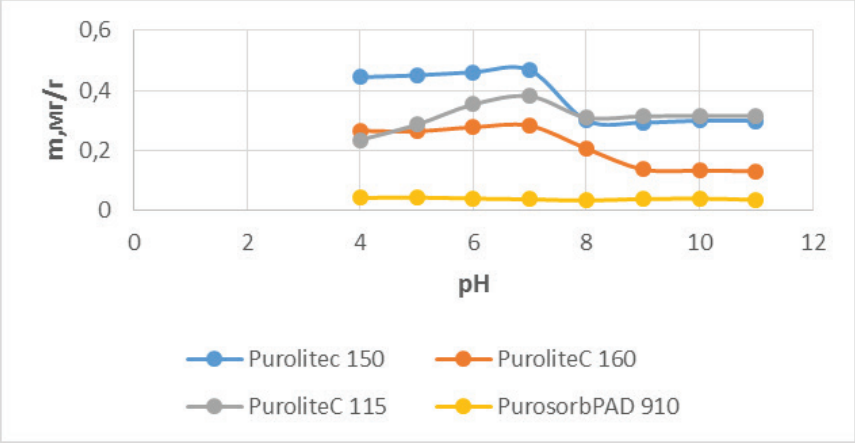


Рис. 3. Зависимость емкости сорбции от значения pH на сорбенте Purolite- C150, Perolite- C160, Purolite -C115 и Purosorb-PAD 910.

Из рисунке 3 видно, что максимальное значение емкости сорбции для трех сорбентов достигается при значении pH 7. Ёмкость сорбции на сорбенте Purosorb-PAD 910 не зависит от значения pH и показывает самое низкое значение емкости сорбции.

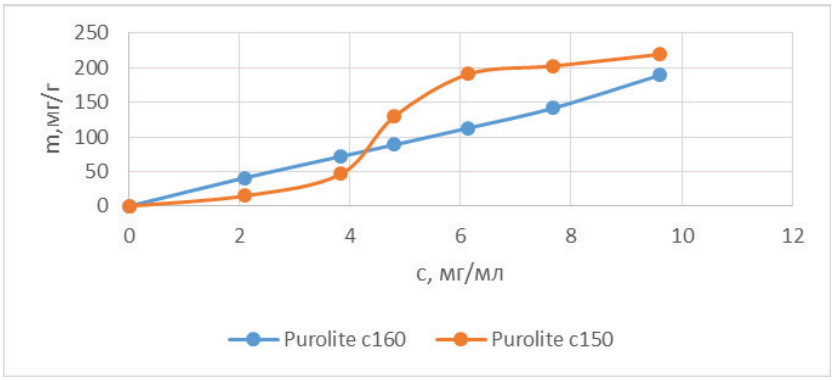


Рис. 4. Изотермические процессы сорбции на сорбентах Purolite-C160 и Purolite-C150

Как видно из рис. 4 изотермические процессы сорбции «Химопсина» на сорбенте Purolite-C160 характеризуются начальным участком изотермы Ленгмюра. Это значит, что при сорбции происходит статистическое распределение сорбируемого вещества на поверхности сорбента. Процессы сорбции «Химопсина» на сорбенте Purolit-C150 (рис. 4.) характеризуются кооперативной изотермой. В данном случае статистического распределения не происходит. Процессы сорбции на сорбентах Purolite – C115E и Purosorb-PAD 910 характеризуются аномальными изотермами с максимумом. (изучены в работе [1]).

По полученным графикам (рис. 4.) были рассчитаны коэффициенты распределения (K_d) для каждого исследуемого сорбента.

Таблица 2

Коэффициенты распределения для различных сорбентов

Сорбент	Коэффициент распределения, мл/г
Purolite-C150	94,5
Purolite-C160	109,5
Purolite-C115E	28[1]
Purosorb PAD910	25[1]

Как видно из таблицы 2, что наибольшим сродством к «Химопсину» обладают сультфокатиониты Purolite-C160 и Purolite-C150.

Выводы

Изучен гель-хроматографический состав раствора препарата «Химопсин» и экстракта поджелудочной железы северного оленя. Выявлено, что в поджелудочной железе северного оленя и в поджелудочной железе крупного рогатого скота присутствуют идентичные протеазы.

Сорбция раствора «Химопсин» в статистических условиях показала, что наибольшим сродством к химопсину обладают сульфокатиониты Purolite-C160 и Purolite-C150.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пилипчук Ю.П., Глазова Н.В Изучение параметров сорбции гидролитических ферментов на сорбентах различной структуры/ Пилипчук Ю.П.// Сборник материалов IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 9-10 ноября 2016 г. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2016.

2. Стучаева А.А., Выделения и очистка протеолитических ферментов из животного сырья с использованием сорбционно-мембранных методов./Стучаева А.А.//ВКР, Санкт-Петербург, 2018 г.СПХФУ.

SUMMARY

SELECTION OF SORBENTS FOR THE DEVELOPMENT OF SORPTION METHOD FOR ISOLATION AND CLEANING OF THE COMPLEX OF THE PROTEASIS FROM THE PANCULAR GLAND OF THE NORTHERN DEER

Karavaeva L.I., 1th year post graduate student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The gel-chromatographic composition of the reindeer pancreas extract was studied, the sorption conditions for the protease complex under statistical conditions were selected to develop a sorption chromatographic method for the isolation and purification of proteases from the pancreas of reindeer.

Key words: *pancreas, reindeer, extract, himopsin, sorption.*

REFERENCES

1. Pilipchuk Yu.P., Glazova N.V. Studying the sorption parameters of hydrolytic enzymes on sorbents of various structures / Pylypchuk Yu.P., November 9-10, 2016 – St. Petersburg: SPChPhA Publishing House, 2016.

3. Stuchaeva A.A., Isolation and purification of proteolytic enzymes from animal raw materials using sorption-membrane methods. / Stuchaeva A.A. / / WRC, St. Petersburg, 2018 SPChPhU.

ВЛИЯНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА СУБСТРАТА НА РОСТ И РАЗВИТИЕ ПРОДУЦЕНТОВ В ПРОИЗВОДСТВЕ ХЛЕБОПЕКАРНЫХ ДРОЖЖЕЙ

Кириллов А.С., маг. 1 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*:* anton.kirillov@spcpu.ru

В статье рассмотрено влияние химического состава субстрата на рост и развитие дрожжей посредством анализа функций и роли химических соединений в дрожжевой клетке.

Ключевые слова: *меласса, производство хлебопекарных дрожжей, химический состав.*

Для производства прессованных хлебопекарных дрожжей используют различные расы дрожжей-сахаромицетов вида Saccharomyces cerevisiae (Л-1, ЛВ-7, ЛК-14, ЛТ-17) и гибриды 608, 616, 722, 739. По характеру брожения – это верховые дрожжи (при брожении они долго не опускаются на дно и частично поднимаются на поверхность бродящей жидкости в виде пены). Эти расы имеют крупные клетки, которые быстро размножаются в мелассной питательной среде, стойкие при хранении в прессованном и сушеном виде, обладают высокой ферментативной активностью.

Помимо мелассы, являющейся ценным побочным продуктом сахарного производства и служащей основным сырьем для производства дрожжей, в состав мелассной питательной среды входят такие компоненты как: вода, питательные соли, кукурузный экстракт и серная кислота для установления оптимального pH [1]. В набор питательных солей входит необходимое количество минеральных компонентов, которые содержатся в мелассе в недостаточных для дрожжевых клеток количествах. Вод позволяет сделать мелассу менее вязкой, в результате чего достигается ряд положительных эффектов. Кроме того необходимо контролировать содержание посторонней микрофлоры в среде, так как посторонние микроорганизмы составляют конкуренцию выращиваемым дрожжам, используя питательные вещества среды, тем самым препятствуя их росту.

Особенность мелассы состоит в том, что она является нестандартным сырьем, то есть ее состав (содержание определенных компонентов) может варьироваться от партии к партии, что может повлечь за собой ухудшение роста продуцента из-за недостаточного содержания того или иного компонента в субстрате. Принимая во внимание этот факт, на первый план выходит поиск параметров мелассной среды, по которым можно проводить стандартизацию. Для решения этого вопроса, в первую очередь, необходимо понимать влияние химических соединений в субстрате на рост и развитие дрожжевой клетки.

По своему действию на дрожжевые клетки химические вещества можно разделить на две группы: ингибирующие и стимулирующие рост и размножение дрожжевых клеток. К наиболее часто встречающимся в дрожжевом производстве веществам, тормозящим скорость роста, можно отнести сульфиды и сульфиты, фтор, мышьяк, сернистый ангидрид, летучие кислоты и нитриты. На скорость роста дрожжей также отрицательно влияют дезинфицирующие вещества, применяемые в дрожжевом производстве. К веществам, активирующим рост и размножение дрожжей и повышающим скорость их роста, относятся кукурузный экстракт, карбоксилин. Для питания культуре необходимы углерод, азот, фосфор, калий, магний, сера, микроэлементы и ростовые вещества [2].

Основным источником углерода служит меласса, в которой он представлен в виде сахарозы (в мелассе ее содержание может доходить до 52%). Углерод входит в состав большинства компонентов клетки, без него невозможен синтез необходимых химических соединений, а также он является источником питания для клетки.

Для нормального развития дрожжей обязательно требуется наличие в среде веществ, стимулирующих накопление биомассы (биотина, инозита и пантотеновой кислоты). Количество инозита и пантотеновой кислоты обычно соответствует или несколько превышает то количество, которое необходимо для быстрого накопления биомассы. Содержание же биотина даже в мелассах хорошего качества обычно не достигает требуемой нормы. Поэтому при оценке пригодности свекловичной мелассы содержание биотина является очень важным показателем. Дрожжи, выращенные на средах с недостатком биотина, обладают слабой ферментной системой, и поэтому их рост замедляется. Дрожжи, богатые биотином, подготовлены к быстрому размножению, так как биотин облегчает усвоение ими неорганического азота из среды и этим содействует образованию белковых веществ в дрожжевой клетке. Такие дрожжи содержат готовые ферментные системы, активной группой которых является биотин [3].

Содержание азота в мелассе невелико и зачастую недостаточно для покрытия потребности в нем клеток дрожжей. Нехватка азота может привести к нарушению жизнедеятельности клетки, так как он входит в состав нуклеиновых кислот, аминокислот, белков и других необходимых клетке веществ. Для удовлетворения потребности клетки в азоте в питательную среду добавляют кукурузный экстракт, который содержит большое количество аминокислот.

С азотным обменом тесно связан обмен фосфора, калия и магния. Фосфор входит в состав нуклеиновых кислот, АТФ, фосфолипидов, полимеров клеточной стенки, он может накапливаться в клетке в

виде полифосфатов. Калий содержится в дрожжах в значительных количествах, что свидетельствует о его важной роли. В отличие от многих ионов калий выполняет роль не только кофермента, но также входит в некоторые структуры клетки. Он участвует в регуляции транспорта ионов через клеточную стенку и через митохондриальную мембрану. Калий активирует около 40 различных ферментов, а также тесно связан с размножением дрожжей и скоростью сбраживания. Магний имеет большое значение в энергетическом обмене дрожжей, связанном с ростом и размножением клеток.

Также для нормального размножения дрожжей необходима сера, которая участвует в синтезе таких аминокислот, как цистеин и метионин. Небольшое количество серы требуется для образования сульфогрупп в некоторых коферментах, таких как биотин, кофермент А, липоевая кислота, тиамин и пиридоксин. Было установлено, что в дрожжах при лимитации серы в среде наблюдается снижение дыхательной активности клеток, как и при лимитации роста дрожжей железом [4].

К микроэлементам, которые необходимы для роста дрожжей, относятся: марганец, железо, медь, цинк. Марганец и цинк активируют многочисленные ферменты дрожжевой клетки. Железо и медь необходимы для синтеза ряда ферментов дыхания, а также в небольшом количестве стимулируют почкование клеток. Избыток ионов железа токсичен для дрожжей.

Вывод

Понимание важности каждого компонента субстрата для клеток дрожжей позволяет сделать вывод о том, что их рост и развитие напрямую зависят от сбалансированности химического состава питательной среды, который может отличаться у меласс из разных партий. Определение параметров, по которым можно проводить стандартизацию мелассы, позволит внести существенные улучшения в технологический процесс производства хлебопекарных дрожжей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rinne J., Besser leben mit Melasse. Inhaltsstoffe und Anwendungsgebiete im Detail erklärt. Darmstadt.: Synergia Verlag, 2010; 120 S.

2. Клунова, С.М. Биотехнология/ С.М. Клунова, Т.А. Егорова, Е.А. Живухина. – М.: Издательский центр «Академия», 2010. – 256 с.

3. Садыгова, М.К. Технология производства пищевых дрожжей: краткий курс лекций для студентов 3 курса специальности (направление подготовки) 19.03.02 Продукты питания из растительного сырья/ М.К. Садыгова. – Саратов.: ФГОУ ВПО «Саратовский ГАУ», 2016. – 53 с.

4. Меледина, Т.В. Физиологическое состояние дрожжей: Учеб. пособие/ Т.В. Меледина, С.Г. Давыденко, Л.М. Васильева ─ СПб.: НИУ ИТМО; ИХиБТ, 2013. – 48 с.

SUMMARY

INFLUENCE OF THE CHEMICAL COMPOSITION OF THE SUBSTRATE ON GROWTH AND DEVELOPMENT OF PRODUCERS IN THE PRODUCTION OF BAKERY YEAST

Kirillov A.S., 1st year master
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The article describes the influence of the chemical composition of the substrate on the growth and development of yeast by analyzing the functions and the role of chemical compounds in a yeast cell.

Key words*: molasses, baker's yeast production, chemical composition.*

REFERENCES

1. Rinne J., Better live with molasses. Ingredients and applications explained in detail. Darmstadt .: Synergia Verlag, 2010; 120 p.

2. Klunova, S.M. Biotechnology / S.M. Klunova, T.A. Yegorova, E.A. Zhivukhina. – M .: Academic Center of Publishers, 2010. – 256 p.

3. Sadigov, M.K. Technology of production of food yeast: a short course of lectures for students of the 3rd course of the specialty (training direction) 03/19/02 Food from vegetable raw materials / M.K. Sadigov. – Saratov.: Saratov State Agrarian University, 2016. – 53 p.

4. Meledina, T.V. The physiological state of yeast: Proc.manual/T.V. Meledina, S.G. Davydenko, L.M. Vasilyeva ─ SPb.: ITU ITMO; IHiBT, 2013. – 48 p.

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ПРОДУЦЕНТА ИНТЕРФЕРОНА α-2b И РАЗРАБОТКА ЭКСПРЕСС-МЕТОДИК ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ПОЛУЧАЕМОГО БЕЛКА

Кислов А.С., магистрант 1 года обучения

Руководители: **Колодязная В.А.**, зав. кафедрой биотехнологии канд. биологических наук, доцент **Демьянова Е.В.**, зам. начальника лаборатории микробиологии ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

***E-mail*:** aleksandr.kislov@spcpu.ru

В настоящее время вирусные заболевания являются одной из важнейших проблем человечества. Каждый из нас сталкивался с вирусными заболеваниями много раз в жизни, например, с такими, как простуда. Однако существуют намного более опасные вирусы, вызывающие тяжёлые болезни. К таким вирусным заболеваниям относятся острый и хронический гепатит В, гепатит С, некоторые виды опухолей [3]. В статье приводятся сведения об особенностях культивирования продуцента интерферона α-2b, используемого при лечении подобных заболеваний.

Ключевые слова: *инфекционные заболевания, интерферон, рекомбинантный белок.*

В ответ на проникновение вируса в организме человека выделяются специальные белки – интерфероны, которые препятствуют распространению вируса.

Интерфероны классифицируются в зависимости от типа рецептора, с которым они связываются. Человеческие интерфероны были классифицированы на три основные группы: I, II и III типа.

Интерфероны I типа связываются с IFN-α/β-рецептором. В человеческом организме присутствуют: IFN-α, IFN-β, IFN-ε, IFN-κ и IFN-ω. Интерфероны I типа синтезируются в организме человека, когда он распознаёт вторжение вируса. Они продуцируются фибробластами и моноцитами. Однажды синтезированные интерфероны I типа связываются со специфическими рецепторами на клетках-мишенях, которые осуществляют экспрессию белков, предотвращающие синтез вирусных ДНК и РНК. Интерфероны-α могут быть использованы для лечения гепатита В и С, а интерфероны-β для лечения рассеянного склероза. Интерфероны II типа (Интерферон-γ) также известен как иммунный интерферон. Интерфероны II типа связываются с IFNGR- рецептором, который имеет другую структуру, в отличие от рецептора интерферонов I типа. Интерфероны III типа: сигнализируют за счёт рецепторного комплекса, состоящего из IL10R2 и IFNLR1. Не смотря на то, что интерфероны III типа были обнаружены относительно недавно, последняя информация показывает их важность в некоторых типах вирусных и грибковых инфекций [4].

Особое значение имеют интерферон I типа – α-2b, применяющийся для лечения тяжёлых вирусных заболеваний.

Интерферон α-2b представляет собой высокоочищенный рекомбинантный белок с молекулярной массой 19300 Да. Его получают с помощью штамма-продуцента *E. coli* 21BL DE3. Интерферон α-2b оказывает противовирусное действие, взаимодействуя со специфическими мембранными рецепторами и влияя на индукцию синтеза РНК вируса, что препятствует нормальной репродукции вирусов; оказывает антипролиферативное действие на опухолевые клетки [3].

Штамм-продуцент *E. coli* 21BL DE3 был получен в лаборатории проф. Студиера (США) на основе штамма *E. coli* 21BL путём введения профага $\lambda D69^{imm21}$, в который была введена плазмида, содержащая ген, кодирующий интерферон α-2b.

Цель представленной научно-исследовательской работы – улучшение характеристик производственного рекомбинантного интерферона α-2b, заключающееся в получении белка без концевого метионина и экспресс оценка качества получаемого белка.

Экспериментальная часть

Для достижения поставленных целей были приготовлены питательные среды, осуществлено культивирование в колбах на качалке, проведён анализ белка методом электрофореза.

В ходе исследования в опытах использовалась питательная среда LB, представляющая собой композицию из компонентов, необходимых для поддержания жизнедеятельности штамма-продуцента, а именно: солянокислотный гидролизат казеина, дрожжевой экстракт, хлорид натрия, вода очищенная. Культивирование проводилось при перемешивании в колбах на качалке при температуре 37°С в течение 18 часов. Особенностью получения целевого продукта является внесение в культуру индуктора суперэкспрессии интерферона α-2b на третьем часу культивирования.

В качестве индуктора использовали ИПТГ (Изопропил-β-D-1-тиогалактопиранозид). Это соединение является молекулярным аналогом аллолактозы, метаболита лактозы, который запускает транскрипцию lac-оперона, и поэтому используется для индукции экспрессии белка, кодирующий ген которого находится под контролем lac-оперона. Атом серы создаёт негидролизуемую связь в молекуле ИПТГ, поэтому он не гидролизуется, и его концентрация остаётся постоянной в ходе процесса [5].

По результатам проведения фазово-контрастной микроскопии проб, которые брались после каждого часа культивирования после внесения индуктора, было выявлено наличие телец включения целевого белка.

Электрофорез белка проводили в полиакриламидном геле. Для этого использовали растворы акриламида в концентрациях 4 и 20 %, растворы персульфата аммония и тетраметилэтилендиамина (в качестве полимеризаторов), буферные растворы трис(гидроксиметил)аминометана с pH 6,8 и 8,8 , краситель Кумасси и буферные растворы для отмывки красителя от геля, состоящие из воды очищенной, этилового спирта и уксусной кислоты. Данные представлены на рисунке 1. Первоначальные исследования, проведённые методом электрофореза показали наличие суперэкспрессии целевого белка. На сегодняшний день опыты продолжаются.

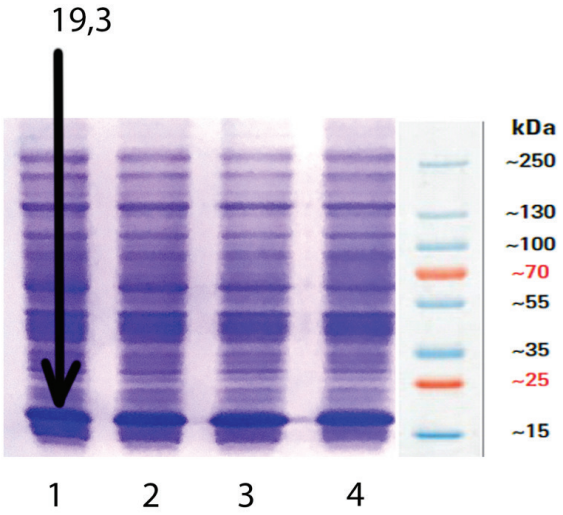


Рис. 1. Фотография полиакриламидного геля, полученного после нанесения проб, проведения электрофореза с последующей покраской и отмывкой.
1. Первый час индукции, 27°С, 3 мкл; 2. Второй час индукции, 27°С, 3 мкл;
3. Третий час индукции, 27°С, 3 мкл; 4. Четвёртый час индукции, 27°С, 3 мкл

Вывод

Исследования показали, что добавление индуктора в процессе культивирования штамма-продуцента интерферона α-2b *E. coli* 21BL DE3 позволяет запустить суперэкспрессию белка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ярилин А.А. Иммунология: учебник / А.А.Ярилин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 218-225
2. Zhang D., Wei P., Fan L., Lian J., Huang L., Cai J., Xu Z. High level soluble expression of HIGF-1 fusion protein in recombinant E. coli // Proc. Biochem. 2010. 45. P. 1401-1405
3. VIDAL, INTERFERON ALFA-2B. Доступно на: https://www.vidal.ru/drugs/molecule/550 [Дата обращения – 12.02.2019]
4. Interferon. Доступно на: https://en.wikipedia.org/wiki/Interferon#Types_of_interferon [Дата обращения – 12.02.2019]
5. Isopropyl β-D-1-thiogalactopyranoside. Доступно на: https://en.wikipedia.org/wiki/Isopropyl_%CE%B2-D-1-thiogalactopyranoside [Дата обращения – 12.02.2019]

SUMMARY

OPTIMIZATION OF THE INTERFERON α-2b PRODUCER CULTIVATION AND THE OBTAINED PROTEIN QUALITY ESTIMATION EXPRESS-METHODS DEVELOPMENT

Kislov A.S., 1st year graduate student
Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Nowadays viral diseases are one of the most important problems of the humanity. Everyone of us has dealt with viral diseases many times in life, for example, with flu. However there are much more dangerous viruses that cause painful diseases, like hepatitis B, hepatitis C, some types of cancer. In this article there is information about the specificities of the cultivation of the producer of the interferon α-2b, that is used treating such diseases.

Key words: *Infectious diseases, interferon, recombinant protein.*

REFERENCES

1. Yarilin A.A. Immunologiya: uchebnik / A.A. Yarilin. – M.:GEOTAR-Media, 2010. S.218-225
2. Zhang D., Wei P., Fan L., Lian J., Huang L., Cai J., Xu Z. High level soluble expression of HIGF-1 fusion protein in recombinant E. coli // Proc. Biochem. 2010. 45. P. 1401-1405
3. VIDAL, INTERFERON ALFA-2B. Available at: https://www.vidal.ru/drugs/molecule/550 [Accessed 12 February, 2019]
4. Interferon. Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/Interferon#Types_of_interferon [Accessed 12 February, 2019]
5. Isopropyl β-D-1-thiogalactopyranoside. Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/Isopropyl_%CE%B2-D-1-thiogalactopyranoside [Accessed 12 February, 2019]

НУКЛЕАЗЫ: КЛАССИФИКАЦИЯ, СПЕЦИФИЧНОСТЬ, СТРУКТУРА, МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ

Коледюк Д.Д., студ. 3 курса
Руководитель: **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: diakol2197@mail.ru

В работе представлена классификация, специфичность, структура, механизм действия нуклеаз и подробно рассмотрено применение (препарата) дезоксирибонуклеазы из поджелудочной железы крупного рогатого скота.

Ключевые слова: *нуклеазы, классификация, специфичность, механизм действия, применение (препарата) дезоксирибонуклеазы.*

Нуклеазы – это ферменты класса гидролаз, которые осуществляют разрыв внутримолекулярных связей в субстрате путем присоединения воды.

Нуклеазы катализируют гидролиз фосфодиэфирных связей в нуклеиновых кислотах. По отношению к углеводному компоненту нуклеиновой кислоты их разделяют на дезоксирибонуклеазы (ДНК-азы), рибонуклеазы (РНК-азы) и на неспецифичные нуклеазы (действуют и на ДНК, и на РНК).

По характеру действия нуклеазы делятся на эндо- и экзонуклеазы. Эндонуклеазы разрывают внутримолекулярные связи на всем протяжении цепи. Ряд эндонуклеаз проявляет специфичность к виду азотистых оснований, находящихся рядом с атакуемыми связями. Экзонуклеазы осуществляют разрыв связей от конца полинуклеотидной цепи и не обладают сильно выраженной специфичностью. Некоторые экзонуклеазы способны гидролизовать оба типа нуклеиновых кислот, хотя сродство к ДНК и РНК у них обычно неодинаковое.

Нуклеазы также классифицируют по положению атома углерода (3'-или 5'-), у которого происходит расщепление фосфодиэфирной связи. В зависимости от этого образуются продукты гидролиза с концевым 5'-или 3'-монофосфатом соответственно.

В особую категорию нуклеаз выделяют рестрикционные эндонуклеазы. Это группа бактериальных ферментов, которые в присутствии АТФ узнают и атакуют определенные последовательности нуклеотидов в ДНК (сайты рестрикции). В зависимости от характера нуклеотидной последовательности и места расщепления различают несколько типов рестриктаз.

По механизму разрыва фосфодиэфирной связи нуклеазы подразделяют на фосфогидролазы и фосфотрансферазы. Фосфогидролазы осуществляют прямое расщепление 3',5'-фосфодиэфирной связи водой. К ним относятся ДНК-азы, неспецифичные нуклеазы и РНК-гидролазы. Фосфотрансферазы катализируют расщепление связи не путем прямого гидролиза, а через предшествующее ему перефосфорилирование. К ним относится большая часть РНК-аз.

Большинство нуклеаз представляет собой небольшие глобулярные белки с выраженными основными свойствами. ДНК-азы и неспецифические эндонуклеазы обычно термолабильны, имеют оптимум pH в нейтральной или щелочной области, активируются двухвалентными катионами и ингибируются комплексобразующими агентами. РНК-азы в большинстве случаев активны при кислых и щелочных значениях pH, активируются одно- и двухвалентными катионами. Некоторые РНК-азы не требуют активаторов и отличаются высокой термостабильностью.

Хорошо изученной на данный момент является ДНК-аза I (рис.1) поджелудочной железы. Фермент представляет собой одну полипептидную цепь, состоящую из 343 аминокислотных остатков и содержащую большое количество аспарагина и серина, имеет молекулярный вес 62 кДа.

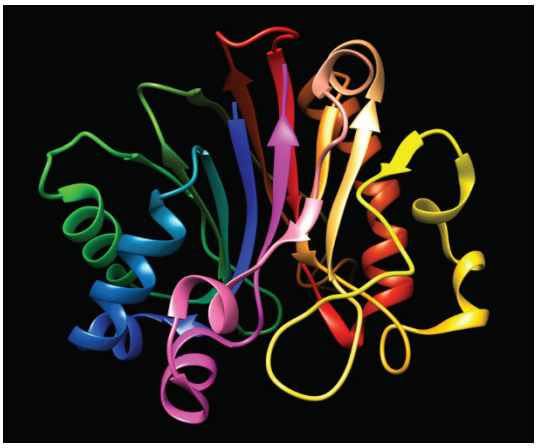


Рис. 1. ДНК-аза I

Продуктами ферментативного гидролиза являются моно-, олиго- и полинуклеотиды с концевыми 5'-фосфорильными группами. ДНК-аза I имеет оптимум pH 8, активна в присутствии Mg^{2+} или Mn^{2+}. Ингибиторами являются цитрат, ЭДТА и другие комплексообразующие агенты, связывающие двухвалентные катионы. Полностью разрушается при 30-минутном кипячении.

Механизм действия ДНК-азы I состоит в хаотических атаках фермента на двуспиральную молекулу ДНК. В начале реакции разрывы межнуклеотидных связей в обеих цепях происходят на значительном расстоянии друг от друга, что недостаточно для того, чтобы молекула ДНК распалась. Распад двухспиральной структуры на короткие отрезки происходит в том случае, когда гидролизуются межнуклеотидные связи, расположенные приблизительно на одном уровне. Такое совпадение ударов на начальном этапе реакции невелико, но, по мере такого как двухспиральные отрезки становятся короче, вероятность совпадения возрастает, что приводит к ускорению распада ДНК.

Основными функциями ДНК-азы I из поджелудочной железы являются расщепление нуклеиновых кислот при пищеварении и усвоение их компонентов клеткой. Она также участвует в разрушении тканей и микроорганизмов при различных патологических процессах, способствует разжижению гноя.

Широко применяется в клинике препарат из панкреатической ДНК-азы. ДНК-аза тормозит синтез вирусной ДНК и задерживает размножение ДНК-содержащих вирусов (аденовирусы, вирусы герпеса, осповакцины). В офтальмологии препарат применяют в виде глазных капель для лечения аденовирусных конъюнктивитов и кератитов. При острых аденовирусных катарах верхних дыхательных путей раствор препарата закапывают в нос или применяют в виде аэрозоля. При гнойных процессах в легких осуществляют ингаляции. Для лечения опоясывающего лишая (рис. 2), вызываемого герпесвирусом 3-го типа, препарат вводят внутримышечно.



Рис. 2. Опоясывающий лишай

Нуклеазы обнаружены во всех живых организмах, найдены во многих тканях и жидкостях тела человека: печени, селезенке, тимусе, слюне, сыворотке крови. Высокой нуклеазной активностью отличаются растущие молодые ткани.

Величина активности нуклеаз имеет значение для диагностики ряда заболеваний. Так, увеличение во много раз активности ДНК-азы I в сыворотке крови наблюдают при остром панкреатите и особенно его геморрагической форме. У людей со злокачественными новообразованиями наблюдается падение содержания ДНК-азы. Повышение активности РНК-азы отмечают при уремии. Нарушение активности нуклеаз, участвующих в процессах репарации, предположительно, играет основную роль в патогенезе различных форм тяжелого наследственного заболевания – пигментной ксеродермы.

Специфические нуклеазы часто применяются в биохимических и молекулярно-биологических исследованиях структуры и функций нуклеиновых кислот и всего генетического аппарата клетки.

Выводы

В работе рассмотрена основная классификация нуклеаз, их специфичность, структура, механизм действия и применение (препарата) панкреатической дезоксирибонуклеазы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шапот В.С. Нуклеазы. М.: Медицина; 1968:212.
2. Безбородов А.М. Нуклеазы микроорганизмов. М.; 1974:328.
3. Билай В.И. Методы экспериментальной микологии. К.: Наукова думка; 1982: 552.

4. Ашмарин И. П. Молекулярная биология, избранные разделы. М.: Медицина; 1974:360.
5. Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия. М.: Просвещение; 1987:816.

SUMMARY

NUCLEASES: CLASSIFICATION, SPECIFICITY, STRUCTURE, MECHANISM OF ACTION AND USE

Koledyuk D.D., 3th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

This work presents the classification, specificity, structure, mechanism of action of nucleases and the use of (preparation) deoxyribonuclease from bovine pancreas.

Key words: *nucleases, classification, specificity, structure, mechanism of action, the use of (preparation) deoxyribonuclease.*

REFERENCES

1. Shapot V.S. Nukleazy. M.: Meditsina; 1968:212 (in Russian).
2. Bezborodov A.M. Nukleazy mikroorganizmov. M.; 1974:328 (in Russian).
3. Bilai V.I. Metody eksperimental'noi mikologii. K.: Naukova dumka; 1982: 552 (in Russian).
4. Ashmarin I. P. Molekularnaja biologiya, izbrannye razdely. M.: Meditsina; 1974:360 (in Russian).
5. Ovchinnikov Yu.A. Bioorganicheskaya khimiya. M.: Prosveshchenie; 1987:816 (in Russian).

ПЕСТИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ АНТИБИОТИКОВ НЕМЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Короткова О.И., студ. 4 курса
Руководители: **Колодязная В.А.**[1], к.б.н., доцент
Бойкова И.В.[2], к.б.н., ведущий научный сотрудник ВИЗР
[1]Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
[2] ФГБНУ «ВИЗР»,196608, Санкт-Петербург, г. Пушкин, ш. Подбельского, д. 3, Российская Федерация

E-mail*:* ksusha-korotkova@mail.ru

Проведены биологические испытания антибиотиков немедицинского назначения люцензомицина, тетрамицинов А и В, ауреофунгинов А и В и антимицина А в отношении опасных фитопатогенных грибов и бактерий, а также бактерий, значимых в медицине. Установлено, что изученные антибиотики обладают антифунгальной, инсектицидной и антибактериальной активностью. Показаны перспективы их использования в защите растений от болезней сельскохозяйственных культур.

Ключевые слова*: антибиотики немедицинского назначения, антифунгальная активность, антибактериальная активность, инсектицидная активность, защита растений.*

Население планеты постоянно увеличивается, в связи с чем встает вопрос обеспечения населения продуктами питания. Ежегодно из-за болезней сельскохозяйственных культур страны теряют 20-40% урожая[1]. Вопрос защиты растений остается актуальным на сегодняшний день, ведут поиски и разработки новых высокоэффективных препаратов. В современном мире активно внедряются различные биологические и микробиологические методы защиты растений. В частности, используют микроорганизмы и выделяемые ими вторичные метаболиты. Антибиотики являются перспективными биопрепаратами, на основе которых разрабатываются экологически безопасные биотехнологии. Существует серьезная проблема развития устойчивых форм возбудителей заболеваний растений[3]. При применении антибиотиков в растениеводстве необходимо и важно помнить о требованиях, предъявляемых к ним, поскольку это может снизить вероятность возникновения резистентности к ним.

Основными требованиями к антибиотикам, применяемым в растениеводстве, являются: высокая биологическая активность в отношении возбудителей заболеваний растений; специфичность биологического действия; способность легко проникать в ткани растений; отсутствие фитотоксичности, токсичности в отношении теплокровных животных и человека; способность медленно инактивироваться внутри и на поверхности растения, и разлагаться, попадая в почву, воду; не наносить вреда окружающей среде; не использоваться в медицине [2].

Таким образом, остро стоит проблема поиска новых эффективных микроорганизмов и продуктов их вторичного метаболизма (антибиотиков) для защиты растений от фитопатогенных грибов и бактерий – возбудителей опасных заболеваний. Цель настоящего исследования: оценка биологической эффективности ряда антибиотиков немедицинского назначения в отношении фитопатогенов и микроорганизмов, патогенных для человека.

Экспериментальная часть

В исследовании использовались антибиотики ауреофунгины А и В, антимицин А, люцензомицин, тетрамицины А и В.

При проведении оценки антагонистических свойств исследуемых антибиотиков использовали в качестве тест-культур фитопатогенные грибы *Alternaria alternata, Alternaria solani, Fusarium graminearum, Fusarium sambutianum, Fusarium solani* (Китай), *Rhizoctonia solani, Sphaeropsis malorum* и бактерии *Clavibacter michyganensis 101* и *Pseudomonas syringae pv. maculuda, a* также значимые в медицине: *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*. Культуры хранятся в «Государственной коллекции микроорганизмов, патогенных для растений и их вредителей ВИЗР», зарегистрированной в международном банке данных (Япония). Выбор данных фитопатогенов обусловлен широкой распространенностью и опасностью вызываемых ими заболеваний растений.

В опыте применяли метод лунок. Среду Чапека в чашках Петри засевали газоном тест-микроорганизмами. При помощи бура делали лунки диаметром 10 мм. Антибиотики растворяли в воде в концентрации 1 мг/мл. Раствор закапывали в лунки, выдерживали 3 суток при температуре 28°С. Измеряли диаметр зоны лизиса тест-культуры в мм. Результаты опыта приведены в таблице 1.

Таблица 1

Антагонистическая активность антибиотиков в отношении фитопатогенных грибов и бактерий

Возбудитель	Средние значения зоны лизиса, мм					
	AFA-1	*AFB-1*	*AMA-1*	*LMN-1*	*TMA-1*	*TMB-1*
Грибы						
Alternaria alternata	-	25	37,5	40	40	41,3
Alternaria solani	26,3	27,5	13,8	42,5	42,5	25
Fusarium graminearum	14,5	13,3	20	17	38,8	20
Fusarium sambucinum	15	-	19,5	27,5	22,5	25
Fusarium solani (Китай)	-	-	-	20	15	17,5
Rhizoctonia solani	-	-	18,8	25	20	20
Sphaeropsis malorum	-	-	-	30	28,8	26,3
Бактерии						
Staphylococcus aureus	17	17,5	18,8	15	16,5	19,5

Из приведенных данных видно, что высокую антагонистическую активность против всех исследуемых фитопатогенных грибов проявили тетрамицин А, люцензомицин и тетрамицин В. Более узкий спектр действия показали ауреофунгины А и В, антимицин А.

Антибиотики не проявили биологической активности по отношению к *Clavibacter michyganensis 101* и *Pseudomonas syringae pv. maculuda,* вызывающих бактериальный рак и бактериальную пятнистость соот-

ветственно, и *Escherichia coli*. Тем не менее, антибиотики немедицинского назначения показали высокую активность в отношении *Staphylococcus aureus*, что дает перспективы применения исследуемых антибиотиков в медицинской практике. Наиболее активен против *St. aureus* антибиотик тетрамицин В.

В таблице 2 приведены данные по определению инсектицидной активности в отношении виковой тли *(Megoura vicea Buckt.)*. Для оценки использовали пропитанные в водной суспензии образца (концентрация 1 мг/мл) диски фильтровальной бумаги, которые помещали в пластиковую чашку Петри. Затем вносили виковую тлю в количестве 20 особей на чашку. В контрольном варианте диски пропитывали водопроводной водой. Опыт проводили в четырех повторностях.

Таблица 2

Определение инсектицидной активности в отношении *Megoura vicea* Buckt

Антибиотик	Биологическая активность, %			Антибиотик	Биологическая активность, %		
	через 2 ч	через 4 ч	через 24 ч		через 2 ч	через 4 ч	через 24 ч
AFA-1	50	65	100	*LMN-1*	42,5	77,5	100
AFB-1	0	17,5	45	*TMA-1*	7,5	15	70
AMA-1	22,5	72,5	95	*TMB-1*	12,5	22,5	57,5

В контрольном опыте биологическая активность в отношении виковой тли составила 0% (через 2 часа), 0% (через 4 часа), 7,5% (через 24 часа).

Данные опыта свидетельствуют, что высокой инсектицидной активностью обладают люцензомицин, ауреофунгин А и антимицин А.

Выводы

В ходе испытаний у антибиотиков немедицинского назначения ауреофунгин А, ауреофунгин В, антимицин А, люцензомицин, тетрамицин А и тетрамицин В выявлены антифунгальная, антибактериальная и инсектицидная активность, что делает их перспективными для разработки на их основе новых препаратов сельскохозяйственного назначения или медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зинченко В. А., Химическая защита растений: средства, технология и экологическая безопасность/ Зинченко В. А. – М.: КолосС, 2012.– 247 с.

2. Егоров Н.С., Основы учения об антибиотиках: Учебник. 6-е изд., перераб. и доп./ Н.С. Егоров. – М.: Изд-во МГУ; Наука, 2004. – 528 с.

3. János Bérdy, Thoughts and facts about antibiotics: Where we are now and where we are heading. The Journal of Antibiotics, 2012; 65 (8): 385–395. DOI: 10.1038/ja.2012.27

SUMMARY

PESTICIDAL ACTIVITY OF ANTIBIOTICS OF NON-MEDICAL APPLICATION

Korotkova O.I., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Biological tests of antibiotics of non-medical application such as lyucensomycin, tetramycins A and B, aureofungin A and B, and antimycin A was conducted. It was established that the antibiotics studied have antifungal, insecticidal activity and a bacteriostatic effect. The prospects for their use in crop protection are shown.

Key words: *non-medical antibiotics, antifungal activity, antibacterial activity, insecticidal activity, plant protection.*

REFERENCES

1. Zinchenko V. A., Khimicheskaya zaschita rasteniy: sredstva, technologiya и ekologiskaya bezopasnost'/ Zinchenko V. A. – M.: KolosS, 2012.– 247 c.

2. Egorov N.S., Osnovy ucheniya ob antibiotikakh: Uchebnik. 6-e izd., pererab. и dop./ N.S. Egorov. – M.: Izd-vo MGU; Nauka, 2004. – 528 c.

János Bérdy, Thoughts and facts about antibiotics: Where we are now and where we are heading. The Journal of Antibiotics, 2012; 65 (8): 385–395.

ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ ДЛЯ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ШТАММА *STREPTOMYCES CREMEUS 0729*

Круглова А.С., магистрант 1 года обучения

Руководители: **Ананьева Е.П.**, заведующая кафедрой микробиологии СПХФУ, к.б.н.;
Бойкова И.В., ведущий научный сотрудник ФБГНУ ВИЗР, к.б.н.

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

Проведена оптимизация питательной среды для культивирования актиномицета – продуцента биологически активных веществ, предназначенных для борьбы с фитопатогенными микроорганизмами.

Ключевые слова: *оптимизация, питательная среда, антагонистическая активность, актиномицет, фитопатогены, грибы.*

Высшие актинобактерии – обширная группа одноклеточных грамположительных почвенных микроорганизмов, способных к формированию ветвящегося мицелия диаметром 0,4-0,5 мкм. Актиномицеты обладают широким спектром биологической активности, в том числе в отношении фитопатогенных микроорганизмов, поражающих лекарственные средства и сырьё.

При получении высокоактивных биопрепаратов большое значение имеет подбор питательной среды, которая обеспечивает оптимальный рост и размножение бактерий, что приводит к увеличению выхода целевого продукта [1]. В настоящее время при оптимизации состава питательных сред широко используют математический метод планирования экспериментов.

В связи с этим целью данного исследования является оптимизация питательной среды для культивирования штамма *Streptomyces cremeus 0729* и определение зависимости выхода мицелия и антагонистической активности культуры от состава питательной среды.

Экспериментальная часть

Объектом исследования является штамм *Streptomyces cremeus 0729* (Государственная коллекция микроорганизмов ВИЗР).

Стандартными условиями для культивирования штамма являлась ферментация в течение четырёх суток при температуре 26-28 °С и постоянном перемешивании в соево-глюкозной среде [2].

Для проведения эксперимента по оптимизации изменяли концентрацию двух основных компонентов: глюкозы – источника углерода, и соевой муки – источника азота. Матрицу составляли с шагом λ=0,5, в диапазоне от 9,00 до 11,00 г каждого компонента на 1 л воды. Таким образом, исследовали 25 вариантов питательной среды, отличающихся по количеству источника углерода и азота.

После ферментации определяли массу сухого мицелия. Для этого культуральную жидкость актиномицета центрифугировали (3000 об/мин, 20 мин) , фильтровали на вакуум-фильтре и сушили при температуре 22–24°С в течение трёх суток.

Результаты представлены на рисунке 1.

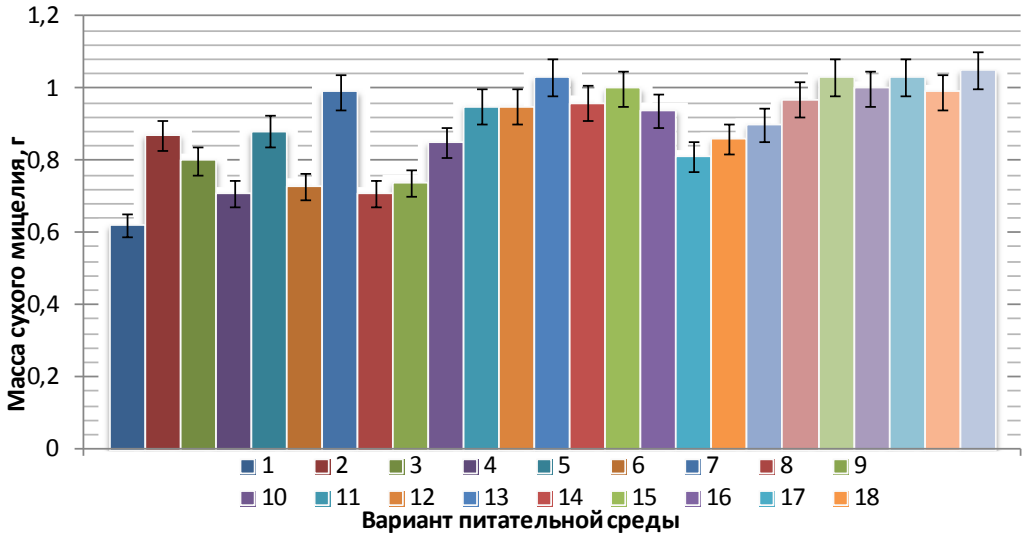


Рис. 1. Выход сухого мицелия штамма *Streptomyces cremeus 0729* при культивировании в различных вариантах питательной среды

Полученные данные свидетельствуют о зависимости выхода мицелия от состава питательной среды. Диапазон массы мицелия составил от 0,63 до 1,05 г.

Для выявления влияния различных факторов на выход мицелия были определены эффекты исследуемых факторов (рис. 2). Эффект определённого уровня фактора равен разнице среднего значения выхода мицелия во всех опытах, где данный фактор находился на этом уровне и среднего значения выхода для всей серии опытов.



Рис. 2. Кривая зависимости выхода сухого мицелия от количества каждого из компонентов

На рисунке видны как отрицательные, так и положительные эффекты факторов. Для определения значимости этих факторов составили уравнение регрессии и вычислили коэффициент корреляции, который статистически оказался незначимым.

Изменение состава питательной среды могло влиять не только на выход мицелия, но и на синтез метаболитов, определяющих антагонистическую активность данной культуры. Ранее было показано, что биологически активные метаболиты находятся в мицелии штамма. Поэтому проводили их экстракцию из сухого мицелия этиловым спиртом в течение 1 часа [3]. Экстракт в количестве 0,1 мл наносили на бумажные диски и высушивали на воздухе. Оценку антагонистической активности проводили на грибах *Fusarium graminearum* и *Alternaria alternata.* Засевали культуры фитопатогена газоном на чашки Петри со средой Чапека и затем помещали бумажные диски, пропитанные полученным ранее экстрактом [4]. Культивирование проводили в течение пяти суток при температуре 28–30°С. Результаты представлены на рисунке 3.

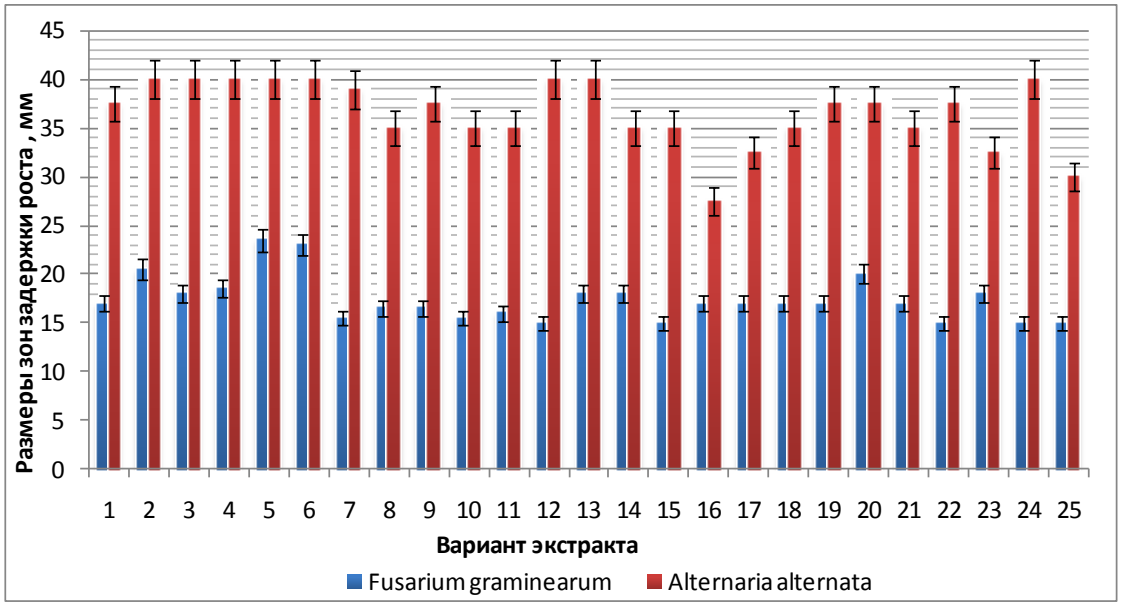


Рис.3. Антагонистическая активность экстрактов *Streptomyces cremeus 0729* в отношении грибов *Fusarium graminearum* и *Alternaria alternata*

В большинстве исследуемых вариантов можно отметить высокую антагонистическую активность в отношении фитопатогенных грибов. Следует выделить варианты № 5, 6, 12, 13 и 24 с наибольшими значениями размеров зон задержки роста тест-культур. Варианты № 13 и 24 также отличаются максимальным выходом мицелия.

На основании этих результатов и экономической целесообразности для дальнейшей работы был отобран вариант питательной среды № 13: 10,00 г глюкозы, 10,00 г соевой муки, 5 г NaCl, 3 г $CaCO_3$.

Выводы

1) Оптимизирован состав питательной среды с помощью математического метода планирования экспериментов.

2) Установлена зависимость выхода сухого мицелия и антагонистической активности от состава питательной среды.

3) Отобрана питательная среда № 13 с оптимальным составом для накопления биомассы и выхода целевого продукта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Егорова, Т.А. Основы биотехнологии: учеб. пособие / Т.А. Егорова, С.М. Клунова, Е.М. Живухина // М: Академия, 2006.

2. Анисимова, О.С. Биологическое обоснование использования вторичных метаболитов Streptomyces loidensis и Srteptomyces herbaricolor для создания новых инсектоакарицидных биопрепаратов: авт. дисс. / О.С. Анисимова. – СПб, 2008.

3. Бойкова, И.В. Биологические особенности стрептомицетов – основы новых инсектицидных биопрепаратов: авт. дисс. / И.В. Бойкова. – СПб, 1998.

4. Билай, В.И. Методы экспериментальной микологии / В.И. Билай. – К.: Наукова думка, 1982.

SUMMARY

NUTRIENT MEDIUM OPTIMIZATION FOR CULTIVATION OF STREPTOMYCES CREMEUS STRAIN 0729

Kruglova A.S., 1th year master student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation
FSSU «All-Russian Research Institute of Plant Protection» 3, w. Podbelskogo, Pushkin, St. Petersburg, 196608 Russian Federation

The composition nutrient has been optimized for the cultivation of actinomycetes – producers of biologically active substances, intended for controlling plant diseases.

Key words: *optimization, composition nutrient, antagonistic activity, actinomycetes, phytopathogens, fungus.*

REFERENCES

1. Egorova, T.A. Basics of Biotechnology: tutorial / T.A. Egorova, S.M. Klunova, E.M. Givuhina // M.: Academy. – 2006 (in Russian).

2. Anisimova, O.S. Biological justification of the use of secondary metabolites of *Streptomyces loidensis* and *Streptomyces herbaricolor* for creation new insecticide-acaricidal biological products: auth. diss. / OS Anisimova. – SPb, 2008 (in Russian).

3. Boykova, I.V. Biological features of streptomycetes – the basis of new insecticidal biological products: auth. diss. / I.V. Boykova. – SPb, 1998 (in Russian).

4. Bilai, V.I. Methods of Experimental Mycology / V.I. Bilai. – K.: Naukkova dumka, 1982 (in Russian).

ВЫДЕЛЕНИЕ И ОЧИСТКА КОМПЛЕКСА ГИДРОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ ИЗ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СЕВЕРНОГО ОЛЕНЯ

Курочкина А.С., 4 курс
Руководитель: **Глазова Н.В**, к.х.н., доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: Anny-nice@mail.ru

Производство ферментных препаратов – это сфера биотехнологии, которая расширяется с каждым годом. Спрос на такие препараты очень высок. Получают ферменты для таких препаратов преимущественно из животного сырья, а именно из органов крупного рогатого скота.

Поэтому необходимо найти методы выделения и очистки ферментов из исходного сырья с минимальными потерями и затратами.

На сегодняшний день, наиболее перспективным методом выделения и очистки ферментов является сорбционно-хроматографический метод. Этот метод наиболее подходит для ферментов.

Гидролитические ферменты, амилаза и липаза – это ферменты, катализирующие расщепление макромолекул при помощи гидролиза. В организме человека они играют важную роль в процессе пищеварения, именно поэтому эти ферменты используют для получения такого препарата, как панкреатин. Его часто применяют при расстройстве пищеварения или заболеваниями желудочно-кишечного тракта, связанными с ферментной недостаточностью. Панкреатин входит в перечень ЖНВЛП, именно поэтому необходимо оптимизировать процесс выделения и очистки комплекса ферментов, использующихся для его изготовления.

Ключевые слова: *ферменты, амилаза, липаза, панкреатин, сорбенты, сорбция, поджелудочная железа северных оленей.*

Экспериментальная часть

Цель работы – разработать сорбционно-хроматографические методы выделения и очитки гидролитических ферментов (амилазы и липазы) из поджелудочной железы северного оленя.

Параметры сорбции комплекса протеолитических ферментов изучались на следующих сорбентах: Purolite C150, Purolite C 115EC, Purasorb AP500, КУ-23 [табл.1] [1].

Таблица 1

Характеристика сорбентов

Характиристики	КУ-23	PURASORB AP 500	PUROLITE A400MBOH	PUROLITE C 115 EC	PUROLITE C150
Структура полимера	Сополимер стирола и дивинилбензола	Поли-D,L-лактид-ко-гликолид	Сополимер стирола и дивинилбензола	Сшитая полиметакриловая кислота	Сополимер стирола и дивинилбензола
Функциональная группа	R-SO3H	R-COOH	R-(CH3) N+	R-COOH	R-SO3H
Внешний вид	Сферические зерна от светло- до темно-серого цвета	Сферические зерна белого цвета	Сферические зерна оранжевого цвета	Сферические зерна белого цвета	Сферические зерна бежевого цвета
Полная обменная ёмкость	4,3 – 4,8 мг-экв/г	1,1 г-экв/л	1,3 г-экв/л	3,5 г-экв/л	1,8г- экв / л
Коэффициент набухания	1,5	-	1,7	1,6	1,6
Диапазон размеров частиц	315 – 1250 мкм	400 – 900 мкм	300 – 1200 мкм	300 – 1600 мкм	300 – 1200 мкм
Удельный вес	0,75 – 0,9	0,8	1,08	1,1	1,25

Для того, чтобы выбрать оптимальную технологию, на данном этапе работы исследовались параметры сорбции гидролитических ферментов из модельного раствора панкреатина. На рисунку 1 приведены экспериментальные данные гельхроматографического анализа модельного раствора.

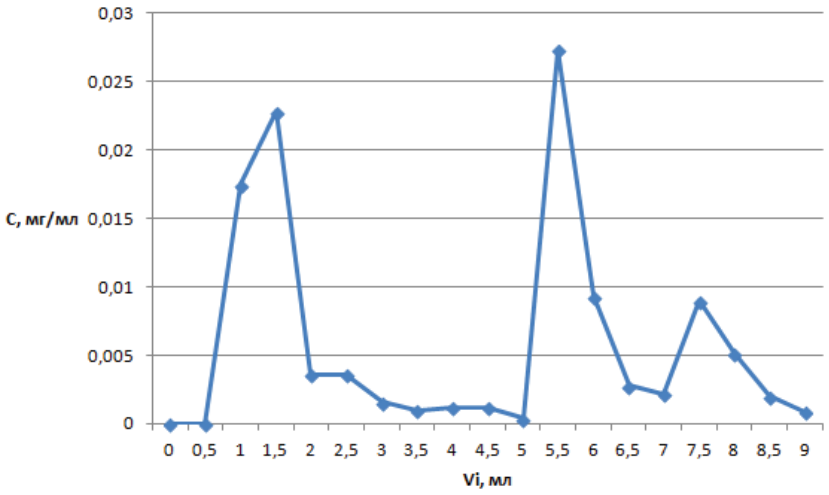


Рис. 1. Гельхроматограмма модельного раствора панкреатина

На полученной гельхроматограмме присутствуют 3 четко выраженных пика. Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что в данном растворе присутствуют гидролитические ферменты – амилаза и липаза, а также протеаза, поскольку она также является частью препарата. Для изучения зависимости ёмкости сорбции от значения pH раствора были получены следующие зависимости:

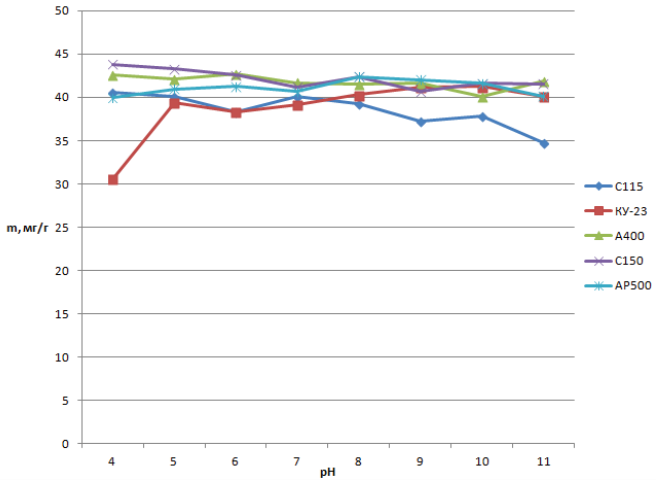


Рис. 2. Зависимость ёмкости сорбции от значения pH на сорбентах различной структуры

Исходя из графика, максимальное значение емкости для катионитов достигается при значении pH4, поэтому для дальнейшей работы будут использованы сорбенты, уравновешенные ацетатным буфером с pH4. Для сорбента Purasorb AP500 емкость сорбции не зависит от значения pH, так как данный сорбент является неионогенным. Чтобы изучить изотермические процессы, сорбция велась 24 часа в статических условиях. Были получены следующие результаты:

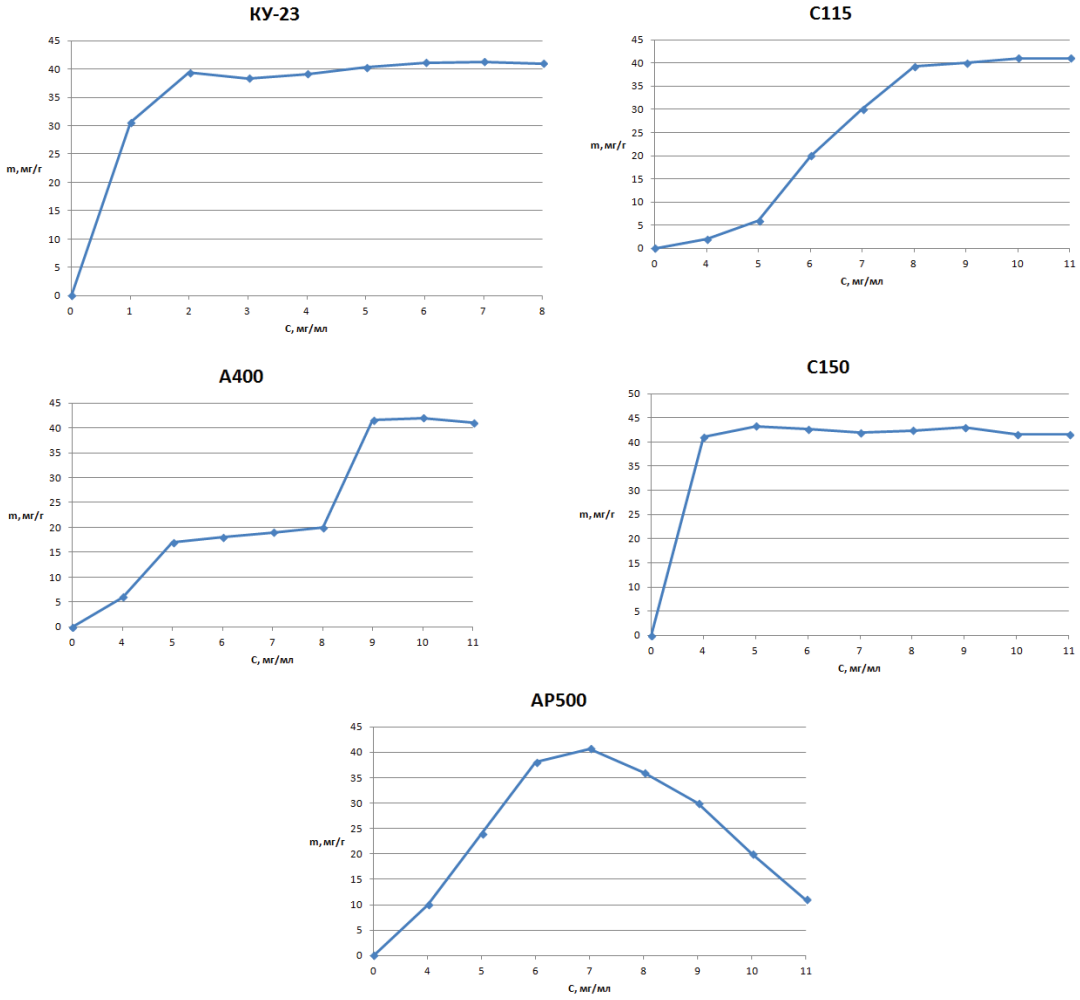


Рис. 3. Изотермические процессы сорбции на сорбентах различной структуры

Изотермические процессы сорбции для сорбентов КУ-23 и Purolite C-150 характеризуются изотермами Ленгмюра, для Purolite C-115EC характерна аномальная изотерма, для Purasorb AP500 – аномальная, а для Purolite A400MBOH была получена изотерма БЭТ. По полученным графикам были посчитаны коэффиенты распределения (Kd): Kd (КУ-23) = 17.24 мл/г; Kd (Purolite C-150) = 21.36 мл/г; Kd (Purolite C-115EC) = 14.38 мл/г; Kd (Purasorb AP500) = 31,69 мл/г; Kd (Purolite A400MBOH) = 27,28 мл/г. Как видно из этих данных, наибольшим сродством к панкреатину обладают A400MBOH и AP500. Для изучения кинетики сорбции получили зависимость завершённости процесса от времени сорбции, показанной на рисунке 4.

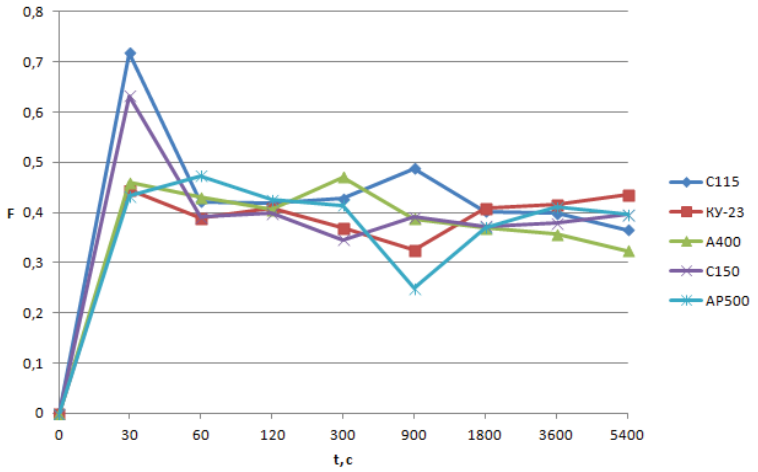


Рис. 4. Кинетическая кривая сорбции панкреатина на сорбентах различной структуры

На рисунках кинетические кривые сорбции имеют протяжённый участок, что свидетельствует о быстрой внутренней диффузии.

Вывод

Оптимальными сорбентами для выделения и очистки гидролитических ферментов из модельного раствора панкреатина и из очищенного экстракта поджелудочной железы северного оленя являются A400MBOH и AP500.

ЛИТЕРАТУРА

1. Purolite® [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.purolite.com.

SUMMARY

ISOLATION AND PURIFICATION OF A COMPLEX OF HYDROLYTIC ENZYMES FROM THE PANCREAS OF A REINDEER

Kurochkina A.S., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The production of enzyme preparations is a sphere of biotechnology, which is expanding every year. The demand for such drugs is very high. Enzymes for such preparations are obtained mainly from animal raw materials, namely from the organs of cattle.

Therefore, it is necessary to find methods for the isolation and purification of enzymes from the feedstock with minimal losses and costs.

Today, the most promising method for the isolation and purification of enzymes is the sorption-chromatographic method. This method is most suitable for enzymes.

Key words: *enzymes, amylase, lipase, pancreatin, sorbents, protease, sorption, pancreas of reindeer.*

REFERENCES

1. Purolite® [Electronic resource] – Access mode: http://www.purolite.com.

ВЫДЕЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ СЕМЕННИКОВ СЕВЕРНЫХ ОЛЕНЕЙ

Лисун Е.А., магистрант 2 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: katerina.lisun@gmail.com

Определён качественный и количественный состав содержания биологически активных веществ (БАВ) семенников Северного оленя. Подобраны оптимальные условия выделения гиалуронидазы из семенников Северного оленя.

Ключевые слова: *семенники Северного оленя, гиалуронидаза, экстракция, гельфильтрация, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ).*

Введение

В настоящее время растёт популярность препаратов природного происхождения, полученных из органов и тканей животных.

В России, помимо традиционного использования КРС и свиней, в качестве донора органов используется также и Северный олень. Сырьё Северного оленя содержит более 80 жизненно важных для организма веществ: аминокислоты, гормоны, пептиды, различные минеральные вещества. Богатство и сложность химического состава сырья определяет его воздействие на организм человека. Биологически активные вещества, содержащиеся в органах и тканях северных оленей, участвуют в восстановлении энергетического баланса, повышают иммунитет, замедляют процессы старения в организме, нормализуют обмен веществ и т. д. Это связано с круглогодичным содержанием Северного оленя на естественных пастбищах в экстремальных условиях Крайнего Севера, инфекционной безопасностью и биологическим контролем, наличием убойных пунктов и цехов, стандартизированных по Европейским стандартам [1].

Гиалуронидазы – общее название группы ферментов различного происхождения, способных расщеплять кислые мукополисахариды [2]. Фермент гиалуронидаза, специфическим субстратом которого служит гиалуроновая кислота, входит в состав препарата «Лидаза».

Гиалуронидаза или «фактор распространения», вызывает распад гиалуроновой кислоты до глюкозамина и глюкуроновой кислоты и тем самым уменьшает ее вязкость [2].

Большинство функций, которые выполняют гиалуронидазы в живой природе, связаны с их способностью увеличивать проницаемость тканей за счёт снижения вязкости мукополисахаридов, входящих в их состав.

Повышенная активность гиалуронидазы характерна для многих клеточных линий метастазирующих злокачественных опухолей; делаются попытки использовать препараты, подавляющие эту активность, в качестве противоопухолевых средств.

В настоящее время этот фермент получают из пупочных канатиков младенцев, семенников КРС, молок рыб; а также из различных микроорганизмов. Несмотря на это самым распространённым источником получения гиалуронидазы являются тестикулярные органы КРС и молока рыб.

Экспериментальная часть

Целью работы явилось определение качественного и количественного состава содержания биологически активных веществ (БАВ) в семенниках Северного оленя и подбор оптимальных условий выделения гиалуронидазы.

Для определения оптимальных условий проведения процесса экстракции гиалуронидазы из семенников Северного оленя были проведены исследования зависимости концентрации белка в экстракте от времени экстракции, степени измельчения сырья и выбора экстрагента.

Установлено, что наиболее эффективным является измельчение околоушной железы до размера 5-8 мм при проведении процесса экстракции в течение 1 часа [3]. Данные эксперимента зависимости концентрации белка в экстракте от времени (τ) и степени измельчения сырья (d) представлены на рис. 1.

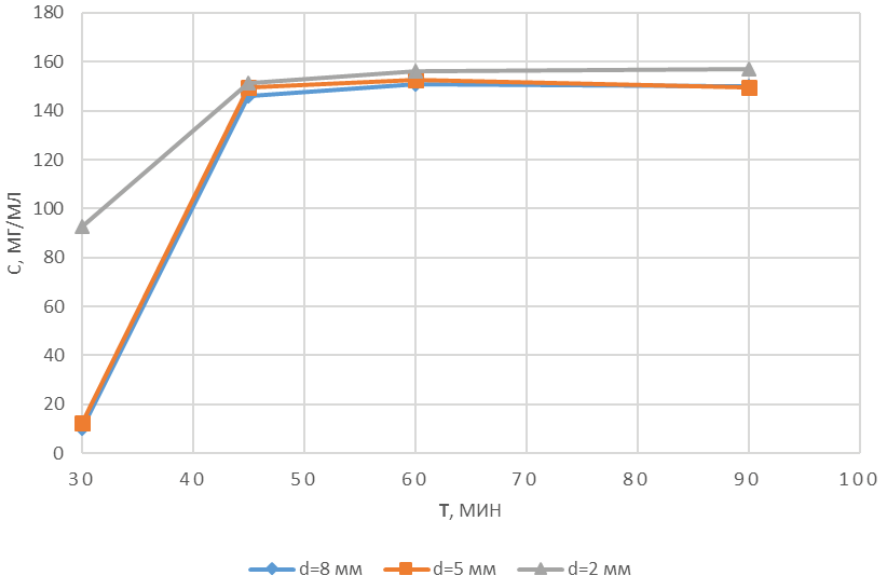


Рис. 1. Зависимость времени экстракции времени (τ) от степени измельчения сырья (d)

Были также проведены исследования по изучению зависимости концентрации белка в экстракте от использования различных экстрагентов. В качестве экстрагентов были выбраны 0,1н уксусная кислота (0,1н CH_3COOH), 0,05н серная кислота (0,05н H_2SO_4), изотонический раствор (0,9% NaCl) [3]. Результаты эксперимента представлены на рис. 2.

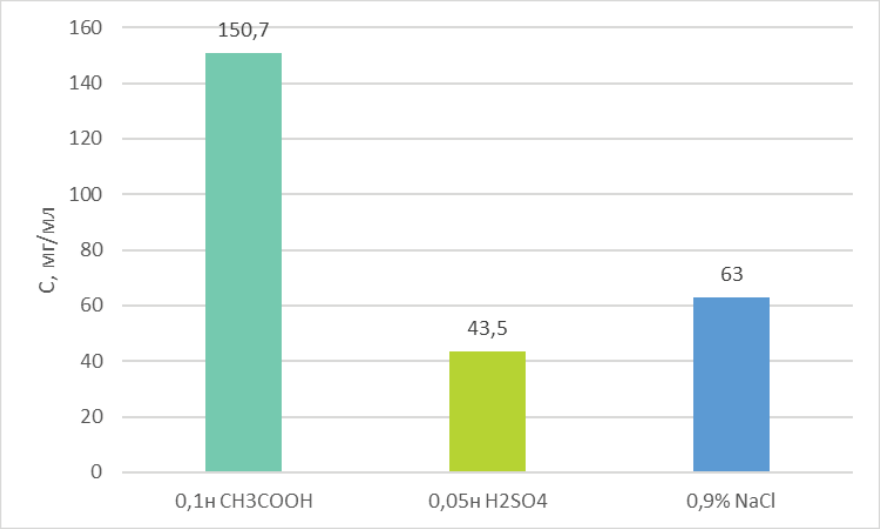


Рис. 2. Зависимость концентрации белка в экстракте от различных экстрагентов

В полученном осветлённом экстракте был проведён гельхроматографический белкового состава семенников Северного оленя на сефадексе G – 75 фирмы “Sigma”. Результаты гельхроматографического анализа представлены на рис. 3.

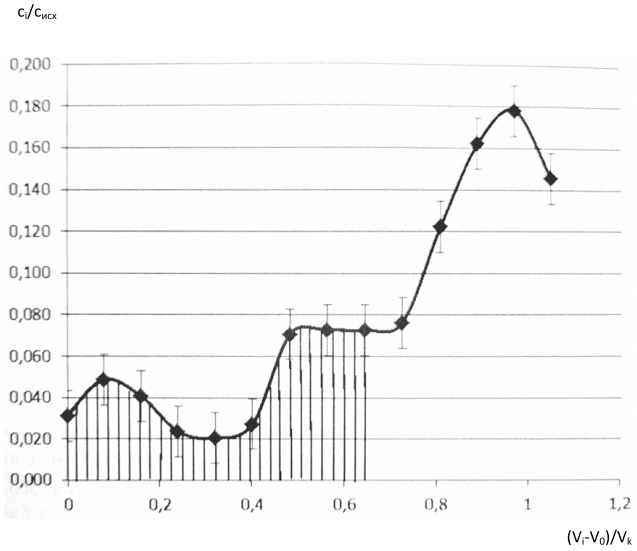


Рис. 3. Гельхроматограмма экстракта из семенников Северного оленя

Из гельхроматограммы видно, что экстракт гиалуронидазы является многокомпонентной системой. Из трёх пиков на гельхроматограмме только первые два соответствуют фракциям с гиалуронидазной активностью. Первый пик – димер (120 кДа); второй пик – растворимая форма гликозилированного белка гиалуронидазы (55-65 кДа); третий пик – более низкомолекулярные белковые примеси.

При помощи метода ВЭЖХ был определён аминокислотный состав экстракта из семенников Северного оленя. Как показал анализ, в семенниках содержится 16 аминокислот, из которых присутствует полный набор незаменимых кислот – 10 (63% от суммы аминокислот). Незаменимые аминокислоты не могут синтезироваться организмом человека и животных из других соединений, они обязательно должны поступать вместе с пищей или кормом. Абсолютно незаменимых аминокислот десять, и все они присутствуют в семенниках Северного оленя.

Выводы

Таким образом, подобраны оптимальные условия проведения процесса экстракции гиалуронидазы из семенников Северного оленя и определён количественный и качественный состав данного сырья. Исследование экстракта из семенников Северного оленя показало перспективу использования данных органов Северного оленя для получения активных фармацевтических субстанций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рогожин, Ю. В. Организационные и экономические основы развития оленеводства в Республике Саха (Якутия)/Ю. В. Рогожин, В. В. Рогожин//Вестник. ИрГТУ, № 2(42), 2010. – с. 97 – 102.

2. Meyer K. Hyaluronidases // The Enzimes, Vol. 5 – NY: Academic Press, 1971 – pp. 307–320

3. Глазова Н. В., Элиханов А. М. Способ получения гиалуронидазы из семенников крупного рогатого скота // Патент РФ №2658605, 11.06.2018.

SUMMARY

DETERMINATION OF THE COMPONENT COMPOSITION OF NORTHERN DEER SEEDERS AND HYALURONIDASE ISOLATION FROM THEM

Lisun E.A., master of the 2nd year of study
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The qualitative and quantitative composition of the content of biologically active substances (BAS) of Reindeer testes was determined. Optimal conditions for the release of hyaluronidase from the testes of Reindeer were selected.

Key words: *reindeer testicles, hyaluronidase, extraction, gel filtration, high performance liquid chromatography (HPLC).*

REFERENCES

1. Rogozhin, YU. V. Organizacionnye i ehkonomicheskie osnovy razvitiya olenevodstva v Respublike Saha (YAkutiya)/YU. V. Rogozhin, V. V. Rogozhin//Vestnik. IrGTU, № 2(42), 2010. – s. 97 – 102. (in Russian)

2. Meyer K. Hyaluronidases // The Enzimes, Vol. 5 – NY: Academic Press, 1971 – pp. 307 – 320.

3. Glazova N. V., EHlihanov A. M. Sposob polucheniya gialuronidazy iz semennikov krupnogo rogatogo skota // Patent RF №2658605, 11.06.2018. (in Russian)

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ВЫДЕЛЕНИЯ И ОЧИСТКИ РЕКОМБИНАНТНОГО ВЫСОКОСТАБИЛЬНОГО ТРОМБОЦИТАРНОГО ФАКТОРА РОСТА ЧЕЛОВЕКА

Мистерова А.В., магистрант 1 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

Предложена схема выделения и очистки рекомбинантного мутантного фактора роста тромбоцитов человека ВВ с применением методов высокопроизводительного скрининга и дизайна эксперимента. Получен препарат мутантного фактора роста тромбоцитов человека rhPDGFBB-R32P с ориентировочной чистотой 98% и содержанием белков продуцента порядка 40 нг/мг белка, что достаточно для разработки лекарственной формы для наружного применения.

Ключевые слова: *дизайн эксперимента, высокопроизводительный скрининг, тромбоцитарный фактор роста человека, P. pastoris, синдром диабетической стопы, рекомбинантные белки.*

Синдром «диабетической стопы» – это тяжелое осложнение, возникающее при сахарном диабете. На сегодняшний день для его лечения успешно применяется препарат "Regranex Gel" на основе рекомбинантного тромбоцитарного фактора роста человека (rhPDGFBB). Однако этот препарат чрезвычайно дорог и не производится в России. Таким образом, является актуальной задача разработки технологии получения препарата на основе rhPDGFBB.

Ранее нами был получен штамм *P. pastoris* X3384 – продуцент мутантного rhPDGFBB, в котором замена остатка Arg на Pro в 32 положении (rhPDGFBB-R32P). Это способствовало повышению выхода целевого продукта в 2 раза и снижению количества родственных форм белка, за счет повышения протеолитической устойчивости. Целью данной работы является разработка эффективной методики выделения и очистки фактора роста. С целью разработки наиболее эффективной и воспроизводимой технологии выделения и очистки, рационально использовать такие подходы, как высокопроизводительный скрининг сорбентов (HTS) и дизайн эксперимента (DoE).

Экспериментальная часть

Целью первого этапа очистки является быстрое извлечение целевого продукта из культуральной жидкости, для снижения риска деградации АФИ, а также его концентрирования. Теоретическое значение pI составляет 11.35. Это делает очевидным применение катионообменной хроматографии на первом этапе выделения rhPDGFBB-R32P из культуральной жидкости. Для оценки факторов, влияющих на связывание целевого продукта, и динамической емкости был проведен высокопроизводительный скрининг 8 катионообменных сорбентов, отличающихся по силе лиганда, размеру частиц и составу матрицы. Технически это осуществлялось хроматографией «в объеме» в 96-луночных планшетах с объемом лунки – 1 мл. К 100 мкл каждого сорбента, предварительно уравновешенного в 50 мМ NaAc, pH 5.0, добавляли по 300 мкл обессоленной культуральной жидкости. Планшет инкубировали на шейкере в течение 1 часа при комнатной температуре для связывания целевого белка. Затем производили отмывку сорбента 3 раза по 200 мкл 50 мМ NaAc, pH 5.0 в течение

10 минут. Элюировали rhPDGFBB-R32P 300 мкл буфера 50 мМ NaAc, pH 5.0 + 1M NaCl. Содержание целевого белка во всех фракциях анализировали методом иммунодотблота при помощи моноклональных антител к PDGFBB (Abcam, ab51869) и вторичных козьих поликлональных антител к Fc-фрагментам IgG мыши, конъюгированных с перкосидазой хрена (A2554, Sigma), а также электрофоретическим разделением образцов в ПААГ в нередуцирующих условиях.

Критерием второй стадией очистки является удаление остальных примесей АФИ с наибольшей эффективностью. В качестве подходящих методов для препаративной очистки rhPDGFBB-R32P можно использовать хроматографию гидрофобных взаимодействий или мультимодальную хроматографию. Для второй стадии выбрана очистка на сорбенте с ковалентно пришитым гепарином, совмещающем в себе свойства аффинной и катионообменной хроматографии. Данный сорбент часто применяется для очистки различных факторов роста. Все эксперименты проводились на препаративной хроматографической системе AKTA Pure25 (GE Healthcare, Швеция) с программным обеспечением Unicorn 7.1 с использованием колонки HiTrap Heparin HP (GE Healthcare, Швеция). Стадия отмывки сорбента была оптимизирована при помощи методологии DoE. В качестве рабочей модели на данном этапе будет использоваться Box-Behnken дизайн (BBD), относящийся к методологии SRM. Модель позволяет оценить за $N = 2^k+2\times k+3$ экспериментов не только влияние k факторов, но и их совместный эффект. Для дизайна было выбрано три фактора: концентрация аргинина (0 – 100 мМ), концентрация Triton-X100 (0 – 0.1%) и pH буферного раствора (5.0 – 7.4), а экспериментальная матрица была составлена при помощи программы Design-Expert® Software 11. Эффективность очистки оценивалась по удельному содержанию хозяйских белков при помощи ИФА (*Pichia pastoris* HCP ELISA Kit, Cygnus Technologies, США) [4].

Заключительной стадией очистки являлась стадия гель-фильтрации на колонке HiLoad 16/600 Superdex 75 pg (GE Healthcare, Швеция) в 10 мМ уксусной кислоты с добавлением 1 мМ ЭДТА. Это необходимый этап для отделения димерных молекул rhPDGFBB-R32P от мономерных и родственных форм. Концентрация целевого белка определялась методом Брэдфорда, согласно USP40-NF35 [5]. Чистота определялась методом электрофореза в ПААГ в неденатурирующих условиях.

Результаты

По результатам скрининга наибольшую динамическую емкость продемонстрировали сорбенты CM Sepharose FF и Capto S при кондуктивности наносимого образца 18-22 мСм/см и pH 5.0. При таких условиях целевой белок имеет большой положительный заряд и, как следствие, высокую силу связи с сорбентом, в то время как примесные белки, предположительно, не связываются с сорбентом. Для начального этапа выбран сорбент Capto S, который позволяет работать с высокой линейной скоростью потока, что позволяет быстро и без потерь изолировать и концентрировать целевой белок. Для второй стадии выбран сорбент Heparin Sepharose HP, это позволяет выделить преимущественно активную форму целевого белка. С помощью методологии DoE удалось установить влияние pH, Triton-X100 и аргинина на чистоту получаемого препарата. Дисперсионный анализ ANOVA подтвердил, что построенная модель является существенной, а ошибка модели по сравнению с чистой ошибкой незначительной. Использование буферного раствора для отмывки колонки состава 50 мМ на NaAc, pH 4.5 + 0.18% Triton X-100 удалось снизить количество HCP от 1200 до 40 нг/мг белка.

После стадии гель-фильтрации получен препарат rhPDGFBB-R32P с чистотой 98%. Потери целевого продукта по данной схеме составляют порядка 40%, что говорит о перспективности использования при масштабировании технологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. M. Dai, C. Yu. Identification and Functional Characterization of Glycosylation of Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor-BB in Pichia pastoris. PLoS One. 2015; 10(12): e0145419.

2. Design of experiments in protein production and purification: handbook. GE Healthcare Life Sciences [Электронное издание]. Доступно на https://www.gelifesciences.com/ handbooks [Дата обращения – 28.01.2018].

3. Strategies for Protein Purification: handbook. GE Healthcare Life Sciences [Электронное издание]. Доступно на https://www.gelifesciences.com/handbooks [Дата обращения – 15.02.2018].

4. U.S. Pharmacopoeia 40 National Formulary 35. Chapter 1132. “Residual Host Cell Protein Measurement in Biopharmaceuticals”. [Электронное издание]. Режим доступа: https://www.uspnf.com/official-text [Дата обращения – 21.05.2018].

5. U.S. Pharmacopoeia 40 National Formulary 35. Chapter 1057. “Biotechnology-derived articles – total protein assay”. [Электронное издание]. Режим доступа: https://www.uspnf.com/official-text [Дата обращения – 25.04.2018].

SUMMARY

DEVELOPING PURIFICATION PROCESS FOR RECOMBINANT HUMAN PLATELET-DERIVED GROWTH FACTOR PRODUCTION

Misterova A.V., 1st year master student
Vyatka State University;
36, Moskovskaya str., Kirov, 610000, Russian Federation

A method of purification of mutant human platelet-derived growth factor with Arg32 to Pro32 substitution, using the CIPP concept, high-throughput screening and design of experiment. The target protein has been recovered with approximately 97% purity, containing less than 100 ng/mg HCP, which is sufficient for using in topical medicals.

Keywords: *human platelet-derived growth factor, purification, recombinant proteins, diabetic ulcer, P. pastoris, design of experiment, high-throughput screening.*

REFERENCES

1. M. Dai, C. Yu. Identification and Functional Characterization of Glycosylation of Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor-BB in Pichia pastoris. PLoS One. 2015; 10(12): e0145419.

2. Design of experiments in protein production and purification: handbook. GE Healthcare Life Sciences. Available at https://www.gelifesciences.com/ handbooks [Accessed 28 January 2018].

3. Strategies for Protein Purification: handbook. GE Healthcare Life Sciences. Available at https://www.gelifesciences.com/handbooks [Accessed 15 February 2018].

4. U.S. Pharmacopoeia 40 National Formulary 35. Chapter 1132. “Residual Host Cell Protein Measurement in Biopharmaceuticals”. Available at: https://www.uspnf.com/official-text [Accessed 21 May 2018].

5. U.S. Pharmacopoeia 40 National Formulary 35. Chapter 1057. “Biotechnology-derived articles – total protein assay”. Available at: https://www.uspnf.com/official-text [Accessed 25 April 2018].

ГЕНОМНЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ КЛИНИЧЕСКИХ ИЗОЛЯТОВ ВАКЦИННОГО ШТАММА MYCOBACTERIUM BOVIS BCG

Молчанов В.М., студ. 4 курса
Руководители**: Кириллова Н.В.**, докт. биол. наук, проф.,
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
Нарвская О.В., докт. мед. наук, проф., Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии,
197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14, Российская Федерация

E-mail: vladimir.molchanovv1@gmail.com

Методом полногеномного секвенирования Illumina расшифрованы геномы клинических изолятов вакцинного штамма *Mycobacterium bovis* BCG полученных от детей с поствакцинальными осложнениями. Разработан bash-алгоритм для анализа и сборки в полный геном полученных на стадии секвенирования коротких нуклеотидных прочтений с последующим поиском и аннотацией геномных вариаций. Обнаружены мутации *M. bovis* BCG, ассоциированные с возникновением и развитием поствакцинационного инфекционного процесса.

Ключевые слова: *полногеномное секвенирование Illumina MiSeq, Mycobacterium bovis BCG, туберкулез, вакцинация.*

Показатель частоты костных осложнений вакцинации BCG (БЦЖ) в регионах РФ, оцененный на основании международных критериев, колеблется от 1,9 до 21,7 на 100 тыс. вакцинированных. Одной из причин осложнений после введения вакцин БЦЖ И БЦЖ-М могут быть «биологические свойства вакцинного штамма (живые микобактерии)» [1].

Ранее нами было проведено исследование репрезентативной выборки изолятов *M. bovis BCG*, полученных в 2007-2010 гг. от иммунизированных вакциной БЦЖ детей с поражениями костной системы при подозрении на БЦЖ-остит. Было установлено, что этиологическим агентом костных поражений являлся *M. bovis* BCG.

Целью данного исследования является идентификация мутаций вакцинного штамма *M. bovis* BCG, ассоциированных с развитием поствакцинальных осложнений.

Материалы и методы

Проведено полногеномное секвенирование ДНК субштамма *M. bovis* BCG-1 (Russia) №700001 посевных серий 361«ш», 367«щ» и 368«щ» и 9 клинических изолятов, полученных от детей с поражениями костей, вакцинированных после рождения препаратами серий вакцины: в 2006 – 2016 г.г. (n=7) – посевная серия 361«ш» и в 2018 г. (n=2) – посевная серия 368«щ».

Экстракция геномной ДНК вакцинных и клинических штаммов *M. bovis* BCG-1 (Russia), предварительно культивированных на среде Левенштейна-Йенсена, производилась по методу, ранее описанному Яном Ван Эмбденом. Образцы экстрагированной ДНК были очищены с помощью РНКазы A (Thermo Scientific™ # EN0531) и обработаны ультразвуком с использованием системы Bioruptor® UCD-200 (Diagenode, Денвилл, Нью-Джерси, США) для получения библиотек случайных последовательностей, согласно протоколу подготовки библиотек NEBNext Ultra II для Illumina (NEB # E7645). Полученные библиотеки были отправлены на полногеномное секвенирование с использованием платформы MiSeq (Illumina, Сан-Диего, Калифорния, США). Получены короткие нуклеотидные прочтения с покрытием референс-генома ≥ 99.99 % и средней глубиной покрытия 21X. Полученные последовательности были качественно и количественно проанализированы с использованием ПО FastQC. Последовательности с низким качеством были обрезаны и отфильтрованы с помощью ПО Trimmomatic (ver. 0.32). Отфильтрованные риды были выровнены на референс-геном *M. bovis* BCG-1 (Russia) (доступен по коду CP013741.1 в базе данных GenBank) с использованием алгоритма преобразования Бароуза-Уилера BWA-MEM. Карты выравнивания последовательностей были впоследствии отсортированы по координатам, преобразованы в двоичные файлы, дедуплицированы и проиндексированы с использованием ПО Picard (ver. 2.17.8). Далее, риды были подвергнуты двухстадийному перевыравниванию с помощью ПО GATK (ver. 4). Влияние мутаций на функцию генов было предсказано с использованием ПО SnpEff.

Результаты и обсуждение

Обнаружено 27 мутаций с высокой (4 инсерции, 22 делеции и 1 нонсенс полиморфизм), 67 мутаций со средней (3 делеции, 64 несинонимичных полиморфизма) и 60 мутаций (синонимичных полиморфизма) с низкой степенью влияния на функцию генов (рис. 1).

Среди всех идентифицированных мутированных генов наибольший интерес для дальнейшего изучения представляют PE-PGRS и PE семейства белков, определяющее, предположительно, антигенные свойства бактерии. Одной из вероятных причин развития поствакцинального инфекционного процесса может является измененная в результате микроэволюции *M. bovis* структура данных белков, препятствующая распознаванию антигенных детерминант бактериальных клеток имунной системой человека.



Рис. 1. Генетическая карта анализируемых штаммов M. bovis BCG.
Легенда (от периферии к центру карты): i) Мутированные гены;
ii) Открытые рамки считывания на прямой цепи ДНК; iii) Открытые рамки считывания на обратной цепи ДНК;
iv) Хромосомы каждого штамма с мутационным профилем;
v) GC-отклонение (неперекрывающееся скользящее окно, 1 и 10 тысяч пар нуклеотидов);
vi) Средний GC-состав (неперекрывающееся скользящее окно, 1 тысяча пар нуклеотидов);
vii) Координатная шкала, миллионы пар нуклеотидов

Выводы

Полногеномный анализ позволил нам идентифицировать мутации, предположительно ассоциированные с развитием поствакцинальных осложнений у детей, что является критически важным этапом для понимания механизма развития инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В.А. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике туберкулеза у детей. Москва, 2015

SUMMARY

GENOMIC VARIATION OF MYCOBACTERIUM BOVIS BCG VACCINE STRAIN CLINICAL ISOLATES

Molchanov V.M., 4th year B.Tech. student
Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Using Illumina whole-genome sequencing technology we analyzed genomes of *Mycobacterium bovis* BCG vaccine strain clinical isolates obtained from child patients exhibiting postvaccinal complications. We devised a bash-based script for raw sequence reads reference alignment and genomic variation identification which allowed us for the detection of postvaccinal infection-associated mutations.

Key words: *Illumina whole-genome sequencing, Mycobacterium bovis BCG, tuberculosis, vaccination.*

REFERENCES

1. Aksenova V.A. Federal clinical recommendations for tuberculosis vaccination. M., 2015 (in Russian)

ПОЛУЧЕНИЕ МОДИФИЦИРОВАННЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ ДЛЯ АДОПТИВНОЙ ТЕРАПИИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Парфенов Д.Ф., магистрант 1 года обучения КТРБ БТ
Руководители: **Кренделева Е.А.,** старший преподаватель кафедры технологии рекомбинантных белков, директор Департамента развития технологий BIOCAD
Стрекаловский И.В., старший научный сотрудник
Группы разработки технологий получения клеточных препаратов, BIOCAD
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14 Российская Федерация

E-mail: dmitrij.parfenov@spcpu.ru

Представлен обзор общих принципов технологии CAR-T и существующих подходов получения модифицированных Т-лимфоцитов для адоптивной терапии онкогематологических заболеваний

Ключевые слова: *онкогематологические заболевания, модифицированные Т-лимфоциты, CAR-Tтерапия.*

На сегодняшний день проблема онкогематологических заболеваний является одной из приоритетных для современной медицины. Согласно данным московского научно-исследовательского онкологического института имени П. А. Герцена, смертность по причине злокачественных новообразований составляет 197,9 случаев на 100 тыс. населения за 2017 год, из которых 10 % приходится на онкогематологические заболевания [1]. К ним можно отнести лейкозы, злокачественные лимфомы, множественные миеломы и другие. В настоящее время наиболее перспективными методами лечения онкогематологических заболеваний является иммунотерапия, в частности моноклональные антитела как ингибиторы контрольных точек, участвующих в противоопухолевом иммунном ответе, конъюгаты антител с цитотоксическими малыми молекулами и адоптивная клеточная терапия [2].

В связи этим, объектом нашего исследования служит адоптивная клеточная терапия генетически модифицированными Т-лимфоцитами, которая стала прорывом в лечении онкогематологических заболеваний. К основным показаниям для применения CAR-T терапии относятся гематологические опухоли преимущественно В-клеточного происхождения. Данная технология основана на введении в организм пациента

модифицированных *ex vivo* аутологичных или аллогенных Т-лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности CAR (chimeric antigen receptor) [3].

Химерный антигенный рецептор представляет собой рекомбинантную белковую молекулу, состоящую из внеклеточного домена в виде одноцепочечного вариабельного фрагмента антитела (scFv, однако может быть представлен и двуцепочечными антигенсвязывающими фрагментами антител – Fab-фрагментами), специфичного к определенному опухолевому антигену, и внутриклеточного домена CD3-зетасдополнительными костимулирующими доменами (такими как CD28 или 4-1BB), отвечающими за передачу сигнала при связывании с антигеном и активацию CAR-T лимфоцитов [4]. Благодаря экспрессии CAR на поверхности Т-лимфоцитов, происходит независимое от MHC (молекул главного комплекса гистосовместимости) связывание scFv (single chain variable fragment) с опухолевым антигеном и последующим запуском специфических иммунных реакций – формирование иммунологического синапса, выделение цитотоксических факторов (молекул перфорина и гранзимов), которые вызывают апоптоз клетки-мишени за счет активации каспаз, в частности каспазы-3 [5].

Таким образом, адоптивная клеточная терапия модифицированными Т-лимфоцитами является одной из наиболее перспективных тем для изучения и разработки терапевтических подходов против онкогематологических заболеваний.

Получение модифицированных Т-лимфоцитов

Производство CAR-T клеток занимает от двух до трех недель и начинается с забора мононуклеарных клеток крови пациента (аутологичная платформа) посредством лейкоцитафереза. Все дальнейшие операции осуществляются в лаборатории. Полученную мононуклеарную фракцию периферической крови донора отчищают от антикоагулянтов с последующим разделением клеток по их размерам путем элютриационного центрифугирования (чаще используется позитивная или негативная селекция на магнитных частицах, так как этот метод объединяет в себе два процесса – разделение клеток и активацию нужной популяции). Далее выделенные Т-лимфоциты активируют при помощи специальных магнитных гранул, покрытых anti-CD3/CD28 моноклональными антителами. Магнитные гранулы удаляют при помощи магнитной сепарации. Активированные Т-лимфоциты культивируют на специальных средах, содержащих сыворотку крови, интерлейкин-2, выступающий в качестве фактора роста, и другие цитокины. Дальнейший этап получения CAR-T клеток заключается в доставке специальной CAR-несущей генетической конструкции в Т-лимфоциты методом вирусной трансдукции. В качестве вирусного агента используют лентивирус, который обеспечивает высокий уровень экспрессии CAR на поверхности Т-лимфоцитов путем встраивания доставляемого гена в геном мишени. Трансдукцию производят в условиях множественного заражения при добавлении вируса в культуру Т-лимфоцитов в присутствии трансдуцирующего агента (протамина сульфат или рекомбинантный фрагмент фибронектина человека), необходимого для снижения электростатического взаимодействия между вирусом и трансдуцируемой клеткой.

После получения модифицированных Т-лимфоцитов проводят оценку их функциональной активности. Для этого CAR-T клетки культивируют с клетками-мишенями с последующим анализом количества модифицированных Т-лимфоцитов и опухолевых клеток в смешанной популяции методом проточной цитометрии.

В результате всех операций образуется суспензия CAR-T лимфоцитов. Полученную взвесь клеток очищают от компонентов среды и других примесей и концентрируют до нужно объема с последующей криоконсервацией. Замороженный клеточный продукт направляют в специальный медицинский центр, где он вводится пациенту, для которого была предназначена CAR-Ттерапия, в необходимой дозе [6].

ЛИТЕРАТУРА

1. Дадыдов М. И. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава. // Под редакцией А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой-ImA, Pavletic S Z. Immunotherapy in hematologic malignancies: past, present, and future. JHematolOncol. 2017;10(1):94. doi:10.1186/s13045-017-0453-8.

2. Fesnak A. D., June C. H., Levine B. L. Engineered T cells: the promise and challenges of cancer immunotherapy // Nat. Rev. Cancer. 2016. Vol. 16, № 9. P. 566–581.

3. Петухов А. В., Маркова В. А., Моторин Д. В. и др. Получение CAR-T лимфоцитов, специфичных к CD19, и оценка их функциональной активности *in vitro*. Клиническая онкогематология. 2018;11(1):1-9. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-1-1-9.

4. Шишкин А. М., Иванов А. В., Боженко В. К. Технологии иммунотерапии лимфоцитами с искусственными антигенными химерными рецепторами (CAR) в онкологии / Шишкин А. М., Иванов А. В., Боженко В. К. //ВЕСТНИК РОССИЙСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА РЕНТГЕНОРАДИОЛОГИИ МИНДЗДРАВА РОССИИ. – 2016 г.

5. Vairy, S., Lopes Garcia, J., Teira, P., Bittencourt, H. CTL019 (tisagenlecleucel): CAR-T therapy for relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. Drug Design, Development and Therapy. 2018;12:3885–3898. doi:10.2147/dddt.s138765

SUMMARY

OBTAINING OF MODIFIED T-LYMPHOCYTES FOR ADOPTIVE THERAPY OF HEMATOLOGICAL DISEASES

Parfenov D. F., 1st year graduate student of SPCPU and BIOCAD
Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;
197376, St. Petersburg, 14, prof. Popova St., Russian Federation

A brief review on T-cell chimeric antigen receptor (CAR) structure and recent advancements in adoptive CAR-T cell therapies for hematological malignanciesas well as solid tumors is presented, with an emphasis on clinical perspectives

***Key words**: hematological disease, modified T-lymphocytes, CAR-T therapy.*

REFERENCES

1. Davidov M. I. Malignant neoplasms in Russia in 2017, a branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Institute of radiology" Ministry of Health of Russian Federation. // Edited by A. D. Kaprin, V. V. Starinsky, G. V. Petrova – M.: MNIOI named. P. A. Gertsena, 2018 – P 131-236.

2. ImA, Pavletic S Z. Immunotherapy in hematologic malignancies: past, present, and future. J Hematol Oncol. 2017;10(1):94. doi:10.1186/s13045-017-0453-8.

3. Fesnak A. D., June C. H., Levine B. L. Engineered T cells: the promise and challenges of cancer immunotherapy // Nat. Rev. Cancer. 2016. Vol. 16, № 9. P. 566–581.

4. Petukhov A.V., Markova V. A., Motorin D. V. et al. Manufacturing of CD19 Specific CAR T-cells and Evaluation of their Functional Activity *in vitro*. Clinical Oncohematology. 2018;11 (1):1-9. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-1-1-9.

5. Shishkin M. A., Ivanov A. V., Bozhenko V. K. Technology of immunotherapy with lymphocytes with a chimeric artificial antigen receptors (CAR) in Oncology / Shishkin M. A., Ivanov A. V., Bozhenko V. K. // Federal State Establishment Russian Scientific Center Of Roentgenoradiology of Ministry of Health and Social Development of Russian Federation. – 2016.

6. Vairy, S., Lopes Garcia, J., Teira, P., Bittencourt, H. CTL019 (tisagenlecleucel): CAR-T therapy for relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. Drug Design, Development and Therapy. 2018;12:3885

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФЕРМЕНТОВ В ДИАГНОСТИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

Попова А.С., Крюкова К.И., Савельева П.Д., студ. 3 курса
Руководитель: **Колодязная В.А.**, зав. каф., к.б.н., доц. каф.биотехнологии,
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова д. 14, Российская федерация

E-mail: anuta.popowa2011@yandex.ru

В современной медицине широко используются ферменты, получаемые микробиологическим синтезом, в диагностических системах или для прогнозирования болезней, а также для контроля. В диагностике используют измерение ферментативной активности в сыворотке/плазме крови и других жидкостях тела.

Ключевые слова: *ферменты, энзимодиагностика, холестерин, холестеролоксидаза, диагностические системы, микробиологический синтез.*

Ферменты – вещества белковой природы, играющие ключевую роль в регуляции метаболизма всех живых организмов. Одними из их важнейших свойств являются способность катализировать химические реакции в клетках и высокая специфичность по отношению к субстрату. Эти особенности ферментов позволяют использовать их в диагностике (энзимодиагностика) и лечении (энзимотерапия) заболеваний.

Энзимодиагностика – это исследование активности ферментов плазмы крови, мочи, слюны с целью диагностики тех или иных заболеваний; призвано заниматься разработкой ферментных тестов, основанных на определении активности (уровня) ферментов и изоферментов в биологических жидкостях организма больного (сыворотка крови, желудочный или дуоденальный сок, спинномозговая жидкость, моча и др.). Примером может служить фермент холестеролоксидаза, определение его активности необходимо для определения количества холестерина в крови. Так, на сегодняшний день одним из самых частых заболеваний человека является атеросклероз и обусловленные им заболевания, а своевременная диагностика атеросклеротического процесса и принятие мер профилактики являются основой в борьбе с данным недугом.

Во всем мире холестеролоксидазу получают путём только микробиологического синтеза, поэтому для создания в нашей стране эффективной технологии получения фермента необходимо изучить процесс биосинтеза, который напрямую зависит как от условий культивирования, так и от источников питания микроорганизма продуцента.

Экспериментальная часть

На данный момент в лабораторных условиях проводится изучение рекомбинантного штамма *Streptomyces albus*. Ген, отвечающий за синтез клеткой холестеролоксидазы, был успешно внедрён в культуре клеток *Streptomyces albus J1074*.

Проведенные измерения оптической плотности реакционной смеси после внесения в нее клеточного экстракта или супернатанта в процессе протекания ферментативной реакции подтвердили способность рекомбинантной культуры *S. albus J1072* синтезировать фермент холестеролоксидаза.

Определение активности холестеролоксидазы проводились по традиционно используемому на кафедре биотехнологии методу, который основан на методе Ричмонда. В основе ферментативного анализа лежит использование холестеролоксидазы, катализирующей окисление холестерина с образованием холестенона. Измерение накопление продукта окисления холестерина (холестенона) осуществляют по увеличению поглощения света при 240 нм.

Но, по итогам измерений, уровень активности фермента оказался ниже, чем у оригинального штамма *S. lavendulae*. Таким образом, выбранные условия ферментации не являются оптимальными для синтеза культурой *S. albus J1072* фермента с высоким уровнем активности, поэтому необходимы дальнейшие исследования и опыты в этой области.

На данный момент, на кафедре биотехнологий были проведены пробные измерения активности фермента, выделяемого клетками *S. albus*. При этом посев культуры проводился на питательные среды, ранее применявшиеся для выращивания *Streptomyces lavendulae*.

Ранее было экспериментальным путем показано, что как для наращивания посевного материала, так и для ферментации культуры *S. lavendulae* необходимы 1 сутки. В данном случае, ферментация *S. Lavendulae* использовалась в качестве контроля при выращивании *S. albus*. Для измерения активности использовались культуры, для которых посевной материал выращивался 1 сутки, а ферментация проходила в течение 1, 2 или 3 суток. Результаты измерений оптической плотности показали, что холестеролоксидаза в культуре клеток рекомбинантного штамма синтезируется, но уровень её активности невелик.

С целью получения более активного фермента, на данный момент, на кафедре ведется работа по изучению и оптимизации условий ферментации рекомбинантного штамма *Streptomyces albus J1074*.

Выводы

Рассмотрено использование ферментов в диагностических системах. Изучены методы определения активности холестеролоксидазы. В дальнейшем планируется подбор условий культивирования рекомбинантных штаммов и разработка технологии выделения и очистки фермента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рыбчин, В. Н. Основы генетической инженерии. 2-е изд.: Учебное пособие / В. Н. Рыбчин. – Спб.: Изд-во СПбГУ, 2002. – 522 с.
2. Глик, Б. Молекулярная биотехнология. Принципы и применение. Пер. сангл. / Б. Глик, Дж. Пастернак. – М.: Мир, 2002. – 589 с.
3. Щелкунов, С. Н. Генетическая инженерия: Учеб.-справ. пособие. – 2-е изд. / С.Н. Щелкунов. – Новосибирск: Сиб. унив. изд-во, 2004. – 496 с.

SUMMARY

USE OF ENZYME IN DIAGNOSTIC SYSTEMS

Popova A.S., Kryukova K.I., Savelyeva P.D., 3th year students
Head: Kolodyaznaya VA, head. Dept., Ph.D., Assoc. Department of Biotechnology
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

In modern medicine, enzymes obtained by microbiological synthesis are widely used in diagnostic systems or for the prediction of diseases, as well as for control. In the diagnosis, measurement of enzymatic activity in serum/ blood plasma and other body fluids is used.

Key words: *enzymes, enzymodiagnostics, cholesterol, cholesterol oxidase, diagnostic systems, microbiological synthesis.*

REFERENCES

1. Rybchin, VN Basics of genetic engineering. 2nd ed .: Tutorial / VN Rybchin. – SPb.: Publishing house of St. Petersburg State University, 2002. – 522 p.
2. Glick, B. Molecular biotechnology. Principles and application. Per. sang / B. Glick, J. Pasternak. – M .: Mir, 2002. – 589 p.
3.Schelkunov, S.N. Genetic Engineering: Proc. – right. allowance. – 2nd ed. / S.N. Shchelkunov. – Novosibirsk: Sib. univ publishing house, 2004. – 496 p.

АНАЛИЗ БИОСИНТЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОДУЦЕНТА *ASPERGILLUS ORYZAE* НА ОПТИМИЗИРОВАННЫХ ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕДАХ

Прасолова В.Н., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Топкова О.В.,** доцент, кандидат биологических наук
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: valeriya.prasolova@spcpu.ru

Проведено исследование, в ходе которого оптимизирован состав питательной среды для культивирования продуцента *Aspergillus oryzae*. Использование оптимизированной питательной среды позволило увеличить ферментативную активность кислой протеазы и α-амилазы. Добавление в питательную среду индуктора биосинтеза липаз – подсолнечного и виноградного масел приводит к увеличению липотитической активности в 6-6,5 раз.

Ключевые слова: *продуцент, кислая протеаза, α-амилаза, липаза, индуктор, ферментативная активность.*

В последнее время возрастает спрос на ферментные препараты, при этом всё большее применение находят ферменты микробного происхождения [1]. Микробиологический синтез ферментов выгоднее с экономической и технологической стороны, чем их получение из растительного или животного сырья. Среди синтезируемых ими ферментов особый интерес представляют α-амилазы, липазы и кислые протеазы.

Экспериментальная часть

Объектом исследования является культура микромицета *Aspergillus Oryzae* штамм 55. При микроскопическом исследовании грибы рода *Aspergillus* состоят из ветвящегося септированного мицелия. На средах Сабуро или сусло-агаре вырастают белые пушистые колонии с желтовато-зеленой окраской. Хранение культуры проводили в холодильнике на сусло-агаре при температуре +(4±2)^{0}C. Исходная питательная среда (ПС) для культивирования имеет следующий состав: глюкоза – 3%, крахмал – 3 %, кукурузный экстракт – 3 %, соевая мука – 2 %, $(NH_4)_2SO_4$ – 0,2 %, $CaCO_3$ – 0,3 %, pH среды до стерилизации – 5,0–5,5. Культивирование продуцента проводили глубинным способом в колбах Эрленмейера объемом 750 мл при непрерывном перемешивании на качалке со скоростью вращения 220 об/мин при температуре (27±1)^{o}C в течение 72 часов. Посевным материалом служила суспензия спор культуры гриба, выросшая в пробирке на скошенном сусло-агаре. По окончании процесса определяли ферментативную активность кислой протеазы модифицированным методом Ансона, α-амилазу по ГОСТ Р 54330-2011. Липолитическую активность определяли титриметрически по количеству жирных кислот, которые образуются в результате гидролиза субстрата под действием липаз в нативном растворе [2, 3]. Оптимизацию состава питательной среды проводили с применением методов математического планирования эксперимента.

В результате проведенных экспериментов показана возможность замены крахмала на пшеничные отруби. Их использование в концентрации 5 % в ПС способствует увеличению выхода кислой протеазы более, чем в 2 раза, а амилазы на (60±5) % (рис. 1).

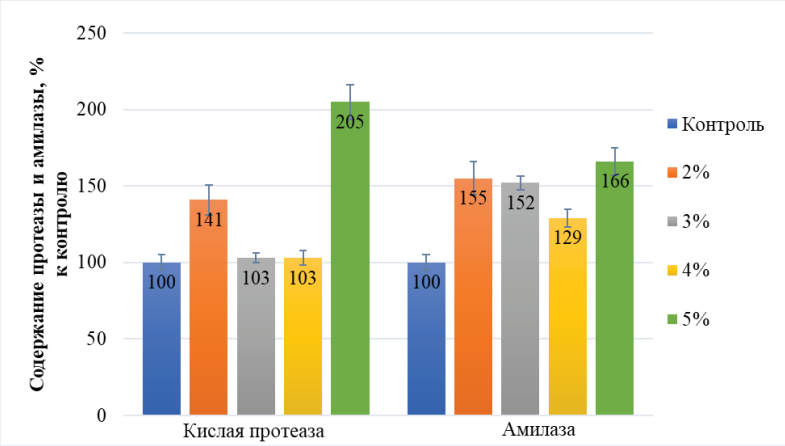


Рис. 1. Зависимость биосинтеза комплекса ферментов от количества пшеничных отрубей в ПС

Наличие KH_2PO_4 в концентрации 1% положительно влияет на биосинтез комплекса ферментов, увеличивая их количество на 30-50 % по сравнению с результатами, полученными на исходной ПС (рис. 2).

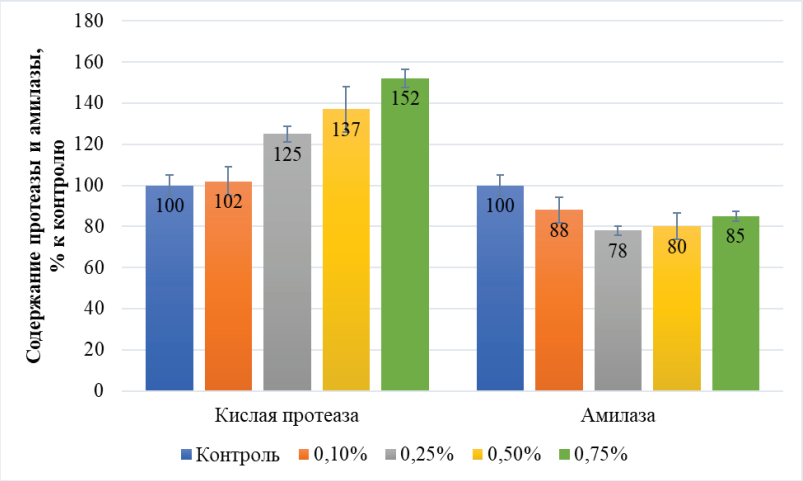


Рис. 2. Зависимость биосинтеза ферментов от количества KH_2PO_4 в ПС

Также наблюдали положительное влияние сульфатов на активность комплекса ферментов. Внесение сернокислого магния ($MgSO_4 \times 7H_2O$) в концентрации 0,1 % способствует увеличению синтеза кислой протеазы на (40±5) %, а сульфата железа ($FeSO_4 \times 7H_2O$) в концентрации 0,005 % привело к увеличению синтеза α-амилазы на (78±5) % при сохранении активности кислой протеазы на уровне контроля.

Оптимизированная питательная среда (ОПС) для культивирования *Aspergillus oryzae* штамм 55 имеет следующий состав (в весо-объемных %): глюкоза – 1, пшеничные отруби – 3, калия фосфат двузамещенный – 1,5, кукурузный экстракт – 3, соевая мука – 2, $(NH_4)_2SO_4$ – 0,2, $CaCO_3$ – 0,3, $FeSO_4$ – 0,0025, $MgSO_4$ – 0,15.

Для увеличения активности липазы продуцента проведены исследования по добавлению столовых растительных масел в различных концентрациях в ОПС (рис. 3).

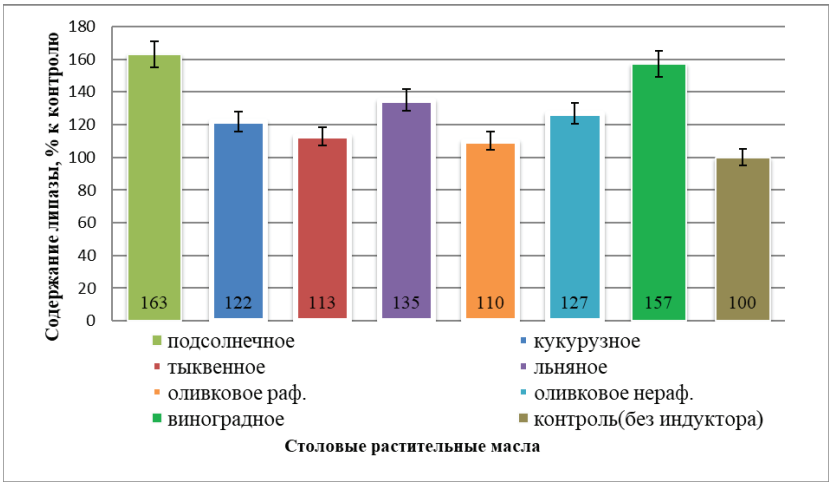


Рис. 3. Зависимость биосинтеза липазы при добавлении различных столовых растительных масел в питательную среду в концентрации 2%

При добавлении подсолнечного и виноградного масел в концентрации 2% активность липазы увеличивается в 6-6,5 раз по сравнению с контролем Исследование состава масел по количеству жирных кислот показало, что подсолнечное и виноградное масла содержат в своем составе большее количество линолевой кислоты – 60 г и 58 г на 100 грамм масла соответственно, и именно они способствуют увеличению биосинтеза липазы. Очевидно, что микромицет *Aspergillus oryzae* шт. 55 имеет специфичность по субстрату именно к жирным кислотам с двумя ненасыщенными связями в своей структуре.

Полученные экспериментальные данные далее могут быть использованы для разработки биотехнологии получения лечебных ферментных препаратов [4].

Выводы

1. Показана возможность замены крахмала на пшеничные отруби;
2. Установлено, что фосфаты и сульфаты благоприятно действуют на биосинтез комплекса ферментов;
3. Установлено, что подсолнечное и виноградное масла являются наилучшими индукторами для биосинтеза липазы и приводят к увеличению липотитической активности в 6-6,5 раз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грачева И.М., Кривова А.Ю. Технология ферментных препаратов. М.: Изд. «Элеватор»; 2010: 168.
2. ГОСТ Р 54330-2011. Ферментные препараты для пищевой промышленности. Методы определения амилолитической активности.
3. Дженсон Р. Липолитические ферменты. М.: Издательство Мир; 1978: 396.
4. Кучма И.Ю. Ферментные препараты в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта. Провизор. 2009; № 7: 4-8.

SUMMARY

ANALYSIS OF THE BIOSYNTHETIC ACTIVITY OF ASPERGILLUS ORYZAE FOR PRODUCING OPTIMIZED NUTRIENT MEDIUM

Prasolova V.N., master student 1 year of study
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University,
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A study was conducted in which the composition of the nutrient medium for the cultivation of the producer *Aspergillus oryzae* was optimized. The use of optimized nutrient medium allowed to increase the enzymatic activity of acid protease and α-amylase. Add in the culture medium of the inducer of the biosynthesis of lipase – sunflower and grape oils leads to an increase in lipoliticescoy activity in 6-6,5 times.

Key words: *producer, acid protease, α-amylase, lipase, inducer, enzymatic activity.*

REFERENCES

1. Grachyova I.M., Krivova A.U. Technology of enzyme preparations. M.: Pub. «Elevator»; 2010: 168.
2. GOST R 54330-2011. Enzyme preparations for the food industry. Methods for determination of amylolytic activity.
3. Jenson R. Lipolytic enzymes. M.: Publishing «World»; 1978: 396.
4. Kuchma I.U. Enzyme preparations in the treatment of diseases of the gastrointestinal tract. Pharmaceutist. 2009; № 7: 4-8.

ИЗМЕРЕНИЕ ИНТЕНСИВНОСТИ ПОТРЕБЛЕНИЯ КИСЛОРОДА ПЕРИОДИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРОЙ МИКРООРГАНИЗМОВ В ЛАБОРАТОРНОМ ЭРЛИФТНОМ ФЕРМЕНТАТОРЕ

Пятиизбанцев Т.А., Попова А.С., Каледюк Д.Д., студ. 3 курса
Руководитель: **Ганин П.Г.**, к.т.н., доцент каф. ПАХТ,
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова д. 14, Российская федерация

E-mail*:* tim.fivehuts@gmail.com

Измерение интенсивности потребления O_2 культурой микроорганизмов в эрлифтном ферментаторе с достаточной точностью затруднено в связи с непостоянством объёмного коэффициента массопереноса O_2 и незначительным снижении его концентрации в отходящем газе. Предложен модифицированный способ позволяющий увеличить чувствительность измерения.

Ключевые слова: *культивирование, микроорганизмы, интенсивность потребления кислорода, лабораторный ферментёр, эрлифтный аппарат.*

Для реализации целевого микробиологического синтеза необходим мониторинг и контролирование ряда ключевых параметров процесса. Уровень парциального давления O_2 в культуральной жидкости (P_{O2}) и интенсивности потребления O_2 аэробными микроорганизмами (Q_{O2}) являются важнейшими параметрами процесса. Необходимые условия культивирования реализуется в аппаратах – ферментёрах различных конструктивных типов.

Интенсивность потребления O_2 глубинной культурой клеток в аппарате с аэрацией можно представить, с учётом [1-5], следующим образом:

$$Q_{O2}(t) = X(t)q(t) = V_{C.L}\{K_L a[C_{O2.C.L}{}^* - C_{O2.L}(t)] + [dC_{O2.C.L}(t)/dt]\}, \quad (1)$$

где $X(t)$ – концентрация биомассы; $q(t)$ – удельная (в расчёте на вес) скорость потребления O_2 клетками; $V_{C.L}$ – объём среды в аппарате; K_L – коэффициент массопереноса O_2 газ–вода; a – площадь межфазной по-

верхности газ–вода; K_La – объёмный коэффициент массопереноса O_2 газ–вода; $C_{O2.C.L}$ * и $C_{O2.L}(t)$ – равновесная с воздухом и текущая концентрация O_2 в среде; t – время.

Содержание O_2 в культуральной жидкости измеряют с помощью датчика P_{O2}. Для расчёта концентрации используют зависимость $C_{O2.Ж} = H_{O2}P_{O2}$, где H_g – константа Генри для O_2. Тогда из (1) получим:

$$Q_{O2}(t) = V_{C.L}H_{O2}\{K_La[P_{O2.C.L}* - P_{O2.L}(t)] + [dP_{O2.C.L}(t)/dt]\}, \quad (2)$$

Очевидно, что расходы газов можно принять равными $v_A \approx v_G$, а ввиду малой растворимости O_2 в воде (237 мкмоль/л) и незначительной скорости изменения $P_{O2}(t)$, следует, что $H_{O2}[dP_{O2.C.L}(t)/dt] << v_A[C_{O2.A} - C_{O2.G}(t)]$, тогда из (2) будем иметь:

$$Q_{O2}(t) \approx V_{C.L}H_{O2}\{K_La[P_{O2.C.L}* - P_{O2.L}(t)]\}. \quad (3)$$

Величина K_La, в частности, зависит от реологических свойств культуральной жидкости, интенсивности аэрации (расход газа), размера отверстий в барботажном устройстве, времени удержания пузырьков в жидкости. Непостоянство значения K_La, ввиду изменения объёма и реологических свойств культуральной жидкости, приводит к большим неточностям расчёта Q_{O2} этим методом.

При возможности измерения содержания O_2 в отходящих из ферментатора газах, расчёт проводят «балансовым методом»:

$$Q_{O2}(t) = V_{C.L}v_A\{[C_{O2.A} - C_{O2.G}(t)] + [dC_{O2.C.L}(t)/dt]\}, \quad (4)$$

где $C_{O2.A}$ – концентрация O_2 в воздухе (аэрация); $C_{O2.G}(t)$ – концентрация O_2 в газах отходящих из ферментёра; v_A – расход воздуха (интенсивность аэрации); v_G – расход газов отходящих из ферментёра.

Очевидно (см. вывод ур. (3)), что ввиду малой растворимости O_2 в воде и $H_{O2}[dP_{O2.C.L}(t)/dt] << << v_A[C_{O2.A} - C_{O2.G}(t)]$, из (4) получим:

$$Q_{O2}(t) \approx V_{C.L}v_A[C_{O2.A} - C_{O2.G}(t)]. \quad (5)$$

Экспериментальная часть

Объектом исследования являлась периодическая культура пекарских дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* в эрлифтном ферментёре. Культивирование проводили в аэробных условиях в лабораторном эрлифтном ферментёре GL-02. Концентрация компонентов культуральной среды, г/л: глюкоза – 10, $(NH_4)_2SO_4$ – 3.5; KH_2PO_4 – 1.0; KCl – 0.5; $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ – 0.7; $FeSO_4$ – 0.15. Концентрация инокулята (абсолютно сухой вес) – 2.0 г/л: pH – 6.0±0.1 (автоматическая подача 0.05 N раствора NaOH); T=30÷32^{O}C; аэрация – 1÷2.5 л/л·мин, вода водопроводная. Объём среды – 1 л (коэффициент загрузки k=0.75).

Процесс культивирования продолжали до снижения уровня P_{O2} до значений близких к нулю, приэтом объёмное содержание O_2 в отходящих газах снижалось от 20.8 до 19.6÷20.4. Такое незначительное изменение не позволяет с достаточной точностью измерять интенсивность дыхания в процессе развития периодической культуры.

Оснащение эрлифтного ферментёра системой интенсивной рециркуляции газа (насос) в реакционном сосуде позволит обеспечить высокую удельную поверхность раздела фаз (a), следовательно, и объёмную скорость массопереноса K_La (см. ур. (1)). При этом существенное уменьшение расхода воздуха (v_A) позволит значительно увеличить измеряемую величину $C_{O2.A} - C_{O2.G}(t)$, т.е. чувствительность измерения $Q_{O2}(t)$ (см. ур. 5).

Выводы

Предложен модифицированный способ измерения интенсивности потребления O_2 культурой микроорганизмов в эрлифтном ферментаторе балансовым методом. Он реализуется при снижении расхода воздуха и использование сисиемы интенсивной рециркуляции газа в аппарате. Такой приём позволит увеличить время удержания газовых пузырьков в культуральной жидкости и существенно увеличит чувствительность измерения интенсивности потребления O_2. Для этого необходимо измерение содержания O_2 в отхо-

дящих из ферментёра газах и датчика расхода воздуха (на аэрацию), а также оснащение аппарата системой интенсивной рециркуляции газа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мошинский, А. И. Введение в математическое моделирование химико-технологических процессов: учебное пособие. СПб.: Изд-во СПХФА, 2018. 176 с.

2. Мошинский А.И., Ганин П.Г., Маркова А.В. Моделирование химико-технологических и биотехнологических процессов: учебно-методическое пособие. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2016. 68 с.

3. Ганин П.Г., Писарев О.А. Физико-химические основы культивирования микроорганизмов и выделения целевых продуктов биосинтеза: учебное пособие. СПб.: Изд-во Политехнического ун-та, 2010. 140 с.

4. Бейли Дж., Оилс Д. Основы биохимической инженерии. Пер. с англ. В 2-х частях. Ч. 1. Мир. 1989. 692 с.

5. Кафаров В.В., Гордеев А.Ю., Гордеев Л.С. Моделирование биохимических реакторов. М.: Лесная промышленность, 1979. 342 с.

SUMMARY

MEASURING OF MICROORGANISMS BATCH CULTURE OXYGEN UPTAKE RATE IN THE LABORATORY AIRLIFT FERMENTER

Pyatiizbancev T.A., Popova A.S., Kaledyuk D.D., 3th year students
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Measurement of the microorganism culture oxygen uptake rate in the airlift fermenter with sufficient accuracy is difficult due to the instability of O2 mass transfer volume coefficient and a slight decrease in its concentration in the outgoing gas. A modified method is proposed to increase the measurement sensitivity.

Key words: *cultivation, microorganisms, oxygen uptake rate, laboratory fermenter, airlift apparatus.*

REFERENCES

1. Moshinskij, A. I. Vvedenie v matematicheskoe modelirovanie khimiko-texnologicheskix processov: uchebnoe posobie. SPb.: Izd-vo SPXFA, 2018. 176 s. (in Russian).

2. Moshinskij A.I., Ganin P.G., Markova A.V. Modelirovanie ximiko-texnologicheskix i biotexnologicheskix processov: uchebno-metodicheskoe posobie. – SPb.: Izd-vo SPXFA, 2016. 68 s. (in Russian).

3. Ganin P.G., Pisarev O.A. Fiziko-ximicheskie osnovy` kul`tivirovaniya mikroorganizmov i vy`deleniya celevy`x produktov biosinteza: uchebnoe posobie. SPb.: Izd-vo Politexnicheskogo un-ta, 2010. 140 s. (in Russian).

4. Bejli Dzh., Oils D. Osnovy` bioximicheskoj inzhenerii. Per. s angl. V 2-x chastyax. Ch. 1. Mir. 1989. 692 s. kogo un-ta, 2010. 140 s. (in Russian).

5. Kafarov V.V., Gordeev A.Yu., Gordeev L.S. Modelirovanie bioximicheskix reaktorov. M.: Lesnaya promy`shlennost`, 1979. 342 s. (in Russia)

СОДЕРЖАНИЕ ЦИНКА(II) В ЖИВОЙ КЛЕТКЕ

Сайдинов И.И., магистрант 1-го года обучения
Руководитель: **Левицкая О.В**., к.х.н.,
ассистент кафедры фармацевтической и токсикологической химии
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
117198, Москва, Миклухо-Маклая, 6, Российская Федерация.

E-mail: saydinov.kg.94@gmail.com

Осуществлен расчет среднего содержания атомов/ионов цинка(II) и других микроэлементов в живой клетке и митохондриях.

Ключевые слова: *эссенциальные элементы, цинк, содержание в эукаритической и прокариотической клетке.*

Введение

Цинк – жизненно необходимый (эссенциальный) микроэлемент. Цинк(II) обнаружен в 3000 белковых молекул – металлопротеинов, выполняющих разнообразные функции [1]. В первую очередь следует упомянуть его роль в качестве структурирующего элемента («цинковый палец» в белках) и центрального атома ферментов. Карбоангидраза, карбоксипептидаза и супероксиддисмутаза являются примерами хорошо изученных цинксодержащих ферментов.

Для экспериментального определения содержания цинка в клетке и ее органоидах используют метод флуоресцентной микроскопии [2]. Для расшифровки физиологической и патологической роли ионов цинка внутри клетки используют разнообразные флуоресцентные зонды – хемоселективные датчики. Физиологическая концентрация мобильного цинка в некоторых эукариотических клетках может быть очень низкой, на уровне пикомолярной, в других – достигает милимолярных значений.

Представляет интерес оценить среднее число атомов/ионов эссенциальных и примесных элементов в живой клетке и митохондриях для прогнозирования процессов биотрансформации с их участием.

Экспериментальная часть

В организме «условного человека» (мужчина массой 70 кг, 20-30 лет) содержится 2,3 г Zn(II), из них 6% находится в плазме, т.е. масса цинка в плазме крови состовляет 2,3г × 0,06=0,138г (138 мг) [3]. Объем крови «условного человека» составляет 77мл/кг × 70кг = 5390мл = 5,39л. Объем плазмы, составляющий 52-61% (в среднем 56,5%) от объема крови, равен 5,39л × 0,565 = 3,04л = $3,04 \cdot 10^{-3}$м^3. Количество цинка (в моль) в плазме крови получаем делением массы на молярную массу элемента: n = 0,138г **:** 65,4г/моль = = 0,00211моль = 2,11ммоль. Если полученное количество Zn(II) умножить на число Авогадро, то окажется, что число атомов(ионов) цинка в плазме равно: $N = 2,11 \times 10^{-3}$моль × $6,02 \times 10^{23}$частиц/моль = $1,27 \times 10^{21}$. Таким образом, плазма крови объёмом 3×10^{-3} м^3 содержит $1,27 \times 10^{21}$ атомов (ионов) цинка.

Принимая во внимание, что эукариотическая клетка имеет линейные размеры от 10 мкм (10^{-5} м) до 100 мкм (10^{-4} м), её объём составляет от 10^{-15}м^3 до 10^{-12}м^3. Пользуясь результатами, полученными для плазмы крови и составив пропорцию, получаем среднее число атомов цинка в эукариотической клетке: от $4,3 \times 10^8$ до $4,3 \times 10^{11}$, т.е. примерно от 0,001 до 1 пикомоль. Полученное значение согласуется с данными работы [2], где отмечается, что физиологическая концентрация мобильного цинка во многих эукариотических клетках может быть очень низкой, на уровне пикомолярной.

Аналогичный подход был использован для расчета числа атомов цинка в митохондриях и прокариотической клетке (табл. 1). Кроме того, расчеты были проведены для биогенного элемента – кобальта (содержание в крови 0,01 мкг/л) и примесного элемента – ртути (среднее содержание в крови 5 мкг/л) [4].

Таблица

Число атомов/ионов микроэлементов в живой клетке

Биообъекты	Линейные размеры, мкм	Объем, м^3	Число атомов/ ионов цинка	Число атомов/ионов кобальта	Число атомов/ ионов ртути
Эуокариотическая клетка	до 100	10^{-12}	4×10^{11}	1×10^5	5×10^7
Митохондрии	1	10^{-18}	4×10^5	0,1	50
Прокариотическая клетка	до 10	10^{-15}	4×10^8	100	5×10^4

Полученные ориентировочные значения содержания микроэлементов в клетке важны, поскольку могут быть использоаны как орентировочные в случае гипомикроэлементозов и в судебно-химических исследованиях.

Выводы

Полученные средние значения числа атомов цинка, кобальта и ртути в клетках и митохондриях могут быть использованы как ориентировочные при экспериментальном флуориметрическом определении необходимых и токсичных элементов в живом веществе и для прогнозирования процессов метаболизма с участием микроэлементов.

Литература

1. Maret W. Molecular aspects of human cellular zinc homeostasis: Redox control of zinc potentials and zinc signals. Biometals. 2009; 22: 149–157.

2. Huang Z., Lippard S. J. Illuminating mobile zinc with fluorescence: From cuvettes to live cells and tissues. Methods Enzymol. 2012; 505: 445–468. doi:10.1016/B978-0-12-388448-0.00031-0.

3. Venugopal B., Luckey T.D. Metal toxicity in mammals. New York: Plenum Press; 1978; 409.

4. Health Encyclopedia. USA: University of Rochester, Medicine Center. Available at http://www.hepdruginteractions.org; [Accessed 20 February, 2018].

SUMMARY

ZINC(II) CONTENT IN LIVING CELL

Saydinov I.I., 1st year master student
Peoples' Friendship University of Russia
6, Miklouho-Maklaya st., 117198, Moscow, Russian Federation

The calculation of the average content of atoms/ions of zinc(II) and other trace elements in the living cell and mitochondria was carried out.

Key words**:** *essential and toxic elements, zinc, the number of atoms/ions in the eukarytic and prokaryotic cells.*

REFERENCES

1. Maret W. Molecular aspects of human cellular zinc homeostasis: Redox control of zinc potentials and zinc signals. Biometals. 2009; 22: 149–157.

2. Huang Z., Lippard S. J. Illuminating mobile zinc with fluorescence: From cuvettes to live cells and tissues. Methods Enzymol. 2012; 505: 445–468. doi:10.1016/B978-0-12-388448-0.00031-0.

3. Venugopal B., Luckey T.D. Metal toxicity in mammals. New York: Plenum Press; 1978: 409 pp.

4. Health Encyclopedia. USA: University of Rochester, Medicine Center. Available at http://www.hepdruginteractions.org; [Accessed 20 February, 2018].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ИНЖИНИРИНГ ЛИНИИ-ПРОДУЦЕНТА ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ РЕКОМБИНАНТНЫХ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

Сафиуллина К.В., магистрант 2 года обучения
Дрожжачих М.С., ИО руководителя Группы получения клеточных линий*,
Руководители**: Кренделева Е.А**., директор Департамента развития технологий, ЗАО «Биокад»,
Колодязная В.А., канд. биол. наук, доц., зав. каф. биотехнологии
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет *ЗАО «Биокад»
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
198515, Санкт-Петербург, ул Связи, 34-а, Российская Федерация

***E-mail**:* karina.safiullina@pharminnotech.com

Получены клоны клеток-продуцентов рекомбинантных антител, оверэкспрессирующие гены *PC*, *BCL-Xl* и *XBP1*S. Оверэкспрессия данных генов привела к изменению метаболизма клеток и, как следствие, увеличению их продуктивности.

***Ключевые слова**: оверэкспрессия, клеточная линия CHO, метаболический инжиниринг, PC, BCL-XL, XBP1S, моноклональные антитела.*

\На сегодняшний день метаболический инжиниринг является одним из перспективных инструментов, применяемых в молекулярной биологии. С помощью данного подхода создаются клеточные линии-продуценты рекомбинантных белков, в частности, моноклональных антител, обладающие полезными для использования в крупномасштабном промышленном производстве характеристиками.

В мире для производства моноклональных антител наиболее широко используется клеточная линия яичника китайского хомячка (Chinese Hamster Ovary, CHO).

Культивирование клеток в промышленных масштабах имеет свои сложности. Особенности метаболизма клеток при их культивировании в больших объемах могут пагубно повлиять на процесс синтеза и фолдинга целевого белка. В частности, накопление вторичных метаболитов (таких как лактат или аммоний) может отрицательно сказаться на жизнеспособности клеток-продуцентов, и, как следствие, на титре, чистоте и качестве секретируемого рекомбинантного антитела. Чтобы избежать возникновения такого рода проблем, в данном исследовании был применен метод метаболического инжиниринга.

Экспериментальная часть

На основании литературного поиска были выбраны три гена, оверэкспрессия которых в клетках линии CHO может способствовать высокой жизнеспособности клеток, увеличению продолжительности времени культивирования и, как следствие, повышению титра антител и улучшению их качества.

1. **Ген человеческой пируваткарбоксилазы** (PC) катализирует обратимую реакцию образования оксалоацетата из пирувата, позволяет вовлечь весь образуемый пируват в малат-аспартатный шунт, сводя к минимуму образование лактата из пирувата ферментом лактатдегидрогеназой. Все это способствует снижению накопления лактата в культуральной среде, который токсичен для клеток животных и более эффективному использованию накопленной клеткой энергии, что в свою очередь положительно влияет на продолжительность жизни клеточной культуры.

2. **Bcl-XL** – антиапоптотический белок семейства Bcl-2, который предотвращает инициацию механизмов апоптоза и преждевременную гибель клеток.

3. **XBP1S** – транскрипционный фактор, он является одним из ключевых регуляторов пролиферации структур ЭПР и экспрессии генов шаперонов в условиях стресса ЭПР.

Клеточную линию, продуцирующую рекомбинантные антитела, трансфецировали исследуемыми генами. Затем каждый пул клеток прошел селективный отбор – плазмида, несущая ген интереса, также включала в себя селективный маркер – устойчивость к одному из антибиотиков: пуромицину, генецитину или бластицидину. После окончания селекции клетки были заложены на хранение в жидкий азот для дальнейшей проверки и получения клеточных клонов.

Стабильные пулы (SP), несущие в себе разные вариации генов интереса, представлены на рисунке 1.

Клеточная линия CHO	
SP1, SP2	PC
SP3, SP4	PC + Bcl-XL
SP5, SP6, SP7	PC + XBP1S
SP8, SP9	PC + Bcl-XL + XBP1S
КОНТРОЛЬ	-

Рис. 1. Стабильные пулы трансфецированные генами интереса

На следующем этапе был осуществлен скрининг полученных пулов, целью которого была оценка их продуктивности, а также оценка влияния исследуемых генов на метаболизм клеток. Все пулы были выведены из разморозки, культивировались в течение 12-18 дней методом периодического культивирования с подпиткой по стандартной схеме. В дальнейшем стабильные пулы сравнивали друг с другом и с линией-продуцентом без оверэкспрессии исследуемых генов (контроль).

Согласно полученным результатам оверэкспрессия пируваткарбоксилазы способствовала включению лактата в клеточный метаболизм и снижению его концентрации в культуральной среде (рис. 2), что, в свою очередь, положительно отразилось на продолжительности жизни клеточных пулов и их жизнеспособности.

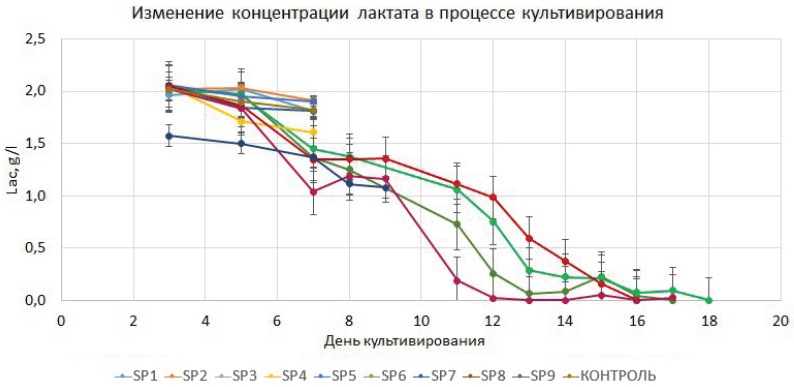


Рис. 2. Изменение концентрации лактата в процессе культивирования

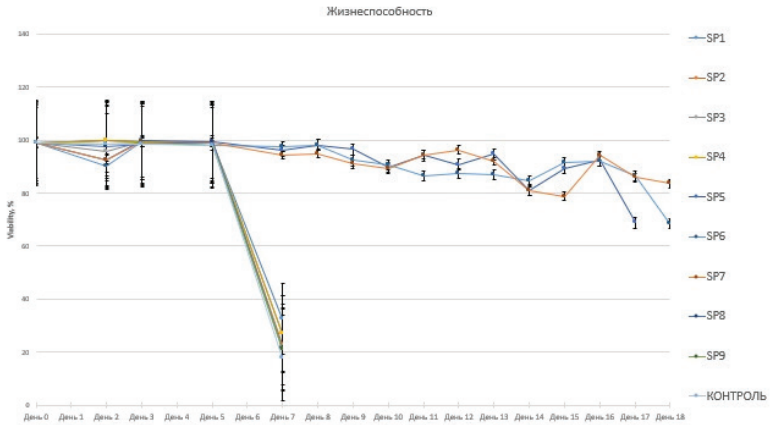


Рис. 3. Жизнеспособность SP в процессе культивирования

Стабильные пулы 1, 2, 5, 6, 7, а также контроль, на 7 день культивирования показали низкую жизнеспособность клеток, в то время как SP 3, 4, 8, 9 (трансфецированные геном Bcl-XL) сохраняли высокую жизнеспособность вплоть до 18 дня культивирования (рис. 3)

Помимо того, полученные данные позволяют предположить, что одновременная оверэкспрессия генов PC и Bcl-XL привела к увеличению титра целевого белка в два раза относительно титра контрольной клеточной линии (рис. 4), а это может существенно снизить затраты на производство терапевтического белка при крупномасштабном производстве.



Рис. 4. Прирост продуктивности полученных пулов относительно контрольной клеточной линии без оверэкспрессии исследуемых генов, %

Выводы

По результатам скрининга были отобраны 2 стабильных пула, которые показали высокую жизнеспособность, лучшую продуктивность по сравнению с контрольными значениями, а также наименьшее накопление лактата в культуральной среде в процессе культивирования.

С помощью системы ClonePix из выбранных стабильных пулов были получены клоны клеток, среди которых отобрали ТОП-5 клонов, показавших лучший клеточный рост, высокую жизнеспособность и титр белка.

В настоящее время проводится исследование стабильности экспрессии целевого белка, по результатам этой проверки будет выбран клон, который в дальнейшем будет использован для получения целевого белка в крупномасштабном производстве.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lee, S., & Lee, G. M. (2013). Bcl-2 overexpression in CHO cells improves polyethylenimine-mediated gene transfection. Process Biochemistry, 48, 1436–1440.

2. Abbott, W. M., Middleton, B., Kartberg, F., Claesson, J., Roth, R., & Fisher, D. (2015). Optimisation of a simple method to transiently transfect a CHO cell line in high-throughput and at large scale. Protein Expression and Purification, 116, 113–119.

SUMMARY

THE CELL LINE METABOLIC ENGINEERING OF MAMMALIAN CELLS FOR IMPROVED HOSTS OF RECOMBINANT MONOCLONAL ANTIBODY DEVELOPMENT

Safiullina K.V., 2nd year master student

Drozhzhachikh M.S., Officer-in-Charge of cell lines development unit*

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, *CJSC BIOCAD;

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Petrodvortsovy district, Strelna, Svyazi st., bld. 34, lit. A, Saint-Petersburg, 198515, Russian Federation

Clones of CHO cells producing recombinant antibodies and overexpressing PC, BCL-Xl and XBP1S genes were obtained. Overexpression of these genes led to a change in cell metabolism and an increase in overall productivity.

***Key words**:* overexpression, CHO cell line, metabolic engineering, PC, BCL-XL, XBP1S, monoclonal antibodies

REFERENCES

1. 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.

2. Abbott, W. M., Middleton, B., Kartberg, F., Claesson, J., Roth, R., & Fisher, D. (2015). Optimisation of a simple method to transiently transfect a CHO cell line in high-throughput and at large scale. Protein Expression and Purification, 116, 113–119.

ОБЗОР ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕД ДЛЯ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ *CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM* С ЦЕЛЬЮ ПОЛУЧЕНИЯ КОЛЛЛАГЕНАЗЫ

Симакова Н.В., магистрант 1 года обучения

Руководитель: **Красильников И.В.** [1], докт. биол. наук. проф. кафедры иммунобиотехнологии,
Зайцева Е.С. [2], руководитель научно-производственного комплекса «Новые лекарственные формы» департамента разработки и исследований

[1]Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация,

[2]Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактерийных препаратов,
198320, Санкт-Петербург, г. Красное село, ул. Свободы, д. 52, Российская Федерация

***E-mail*:** Natalya.simakova@spcpu.ru

Рассмотрены оптимальные питательные среды для культивирования *Clostridium histolyticum* с целью получения максимального выхода коллагеназы.

***Ключевые слова*:** *Коллагеназа, питательные среды, растительные субстраты.*

Введение

Clostridium histolyticum является грамположительной палочковидной бактерией, факультативный анаэроб. Культивирование данного микроорганизма направлено на получение коллагеназы – высокоспецифического фермента, расщепляющего коллаген. На сегодняшний день коллагеназа применяется в офтальмологии [1], однако возможности ее применения могут быть гораздо шире.

Препараты на основе коллагеназы применяют для лечения такого фибропролиферативного заболевания как контрактура Дюпюитрена, чтобы избежать хирургического вмешательства и длительного постоперационного восстановления [2].

Основные сведения

В большинстве своем клостридиальные коллагеназы выделяют из культуральной жидкости микроорганизма *Clostridium histolyticum*, культивируемого на питательной среде с компонентами животного происхождения. “Классической” средой для культивироавния, является среда, предложенная MacLennan [3]. Основой данной среды является триптиказо-соевая основа – 15 г/л, также в состав входят: протеозопептон – 50 г/л, Na_2HPO_4 – 9 г/л, KH_2PO_4 – 1,92 г/л, $MgSO_4 \times 7H_2O$ – 0,08, раствор витаминов – 5 мл (пантотенат кальция, никотиновая кислота, пиридоксин, тиамин, рибофлавин), $FeSO_4$ – 100 мл, 10N HCl – 6 мл. Культивирование на данной среде проводили при 37 °C, максимальный выход коллагеназы был получен через 17-18 часов.

"Классическая" среда подверглась изменениям и модификациями с целью увеличения выхода целевого продукта и снижения стоимости производства, путем замены дорогостоящих компонентов. В своей работе Berman S. [4], проводил исследования над тремя разными штаммами *Clostridium histolyticum H-4, Clostridium histolyticum 230-2, Clostridium histolyticum CHT*. Максимальный выход коллагеназы был достигнут при культивировании на среде PTV (proteose-peptone – trypticase – vitamin) (состав (г/л): триптозо-соевая основа – 15, протеозопептон – 50, раствор витаминов – 5 мл, $FeSO_4 \times 7H_2O$ – 12 мл) штамма *Clostridium histolyticum H-4* при температуре 30 C через 14 – 16 часов. В 1972 году был предложен новый состав питательной среды для культивирования который подразумевает использование окисленного бисульфата натрия и тиогликолята натрия чтобы обеспечить редуцирующие условия, отличающиеся от стандартной питательной среды [5].

Французкая компания Hoffmann-La Roche [6] привела сведения о питательной среде без использования компонентов животного происхождения. Они использовали соевый пептон (из соевых бобов), растительный пептон (из картофеля), гороховый пептон (из гороха) и рыбный желатин в концентрации от 3 % до 8 %. Максимальная колагеназная активность была отмечена на 1,5 % SP6 (соевый пептон №110), 1.5 % VG100 (растительный пептон из гороха) и 5 % G2 (рыбный желатин).

Вывод

В результате проведенных исследований была подобрана оптимальная среда для культивирования *Clostridium histolyticum* и подобраны оптимальные условия для процесса ее ферментации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Полунин Г.С., Кулиева И.А. Применение коллализина в офтальмологии // Вестник офтальмологии. 2000. – № 3. – P. 45-47.

2. Магустов Р.Ф., Филиппов В.Л., Богов. А.А. Инъекции коллализина как альтернатива хирургическому лечению конрактуры Дюпюитрена // Практическая медицина. 2016 Июнь. – № 4. P. 112-116.

3. MacLennan J.D., Mandl I., Howes E.L. Bacterial digestion of collagen. // Journal Clinical Investigation. 1953 Dec. – V. 32. – № 12. – P. 1317-1322.

4. Berman S., Lowenthal J.P., Webster M.E. Factors affecting the elaboration by Clostridium histolyticum of proteinases capable of debriding third degree eschars of guinea pigs // Journal of Bacteriology. 1961 Oct. – V. 82. – № 4. – P. 582-588.

5. Takahashi S., Seifter S., New Culture Conditions for Clostridium histolyticum leading to Production of Collagenase of High Specific Activity // Journal of applied microbiology. 1972 Dec. – V. 35. – № 4 – P. 647-657.

6. Hoelke W., Hoffmann A., Marx T., Sonn K., Suppmann B., Thalhofer J-P. Growth medium for Clostridium histolyticum without ingredients of mammalian sources // European Patent EP2133415A1. 2009.

7. Конон А.Д., Петровский С.В., Уварова А.В., Козлова Ю.О., Григорьева М.В., Московичев Б.М. Особенности биотехнологий клостридиальных коллагеназ – перспективных ферментов медицинского назначения // Медицина экстремальных ситуаций – 2016. – № 1. – P. 45-57.

SUMMARY

NUTRITIONAL MEDIA REVIEW FOR THE CULTIVATION OF CLOSTRIDIUM HISTOLITICUM IN OREDER TO OBTAIN THE COLLAGENASE

Simakova N.V. 1st year master degree. Researcher: Head: Krasilnikov I.V.[1],
Dr. biol. sciences. prof. Chairs of immunobiotechnology, Zaitseva E.S.[2] head of the research and production complex "New dosage forms" of the department of development and research
[1]Saint Petersburg State University of Chemical Pharmaceutics,
197376, St. Petersburg, ul. Prof. Popova, 14, Russian Federation
[2] St. Petersburg Research Institute of Vaccines and Serums and the enterprise for the production of bacterial preparations,
198320, Saint-Petersburg, g. Krasnoe Selo, ul. Svobody, d. 52, Russian Federation

Optimal composition of media for the cultivation of Clostridium histolyticum founded. The conditions for maximal yield of collagenase selected.

Keywords**:** *Collagenase, nutrient media, vegetable substrates.*

REFERENCES

1. Polunin G.S., Kuliev I.A. The use of kollalizina in ophthalmology // Bulletin of ophthalmology. 2000. – № 3. – P. 45-47.

2. Magustov RF, Filippov VL, Gods. A.A. Collalizin injections as an alternative to surgical treatment of Dupuytren's contracture // Practical medicine. 2016 June. – № 4. P. 112-116.

3. MacLennan J.D., Mandl I., Howes E.L. Bacterial digestion of collagen. // Journal Clinical Investigation. 1953 Dec. – V. 32. – № 12. – P. 1317–1322.

4. Berman S., Lowenthal J.P., Webster M.E. Factors affecting the development of the third level of the third level esters of guinea pigs // Journal of Bacteriology. 1961 Oct. – V. 82. – № 4. – P. 582-588.

5. Takahashi S., Seifter S., New Culture Conditions for Clostridium histolyticum of Specific Activity // Journal of applied microbiology. 1972 Dec. – V. 35. – № 4 – P. 647–657.

6. Hoelke, W., Hoffmann, A., Marx, T., Sonn K., Suppmann, B., Thalhofer, J-P. Growth medium for Clostridium histolyticum without sources of mammalian sources // European Patent EP2133415A1. 2009.

7. Konon A.D., Petrovsky S.V., Uvarova A.V., Kozlova Yu.O., Grigorieva M.V., Moskovichev B.M. Features biotechnology clostridial collagenase – promising enzymes for medical purposes // Medicine of extreme situations – 2016. – № 1. – P. 45–57.

ВЛИЯНИЕ ПЕКТИНОВ НА МЕТАБОЛИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ КЛЕТОК CACO-2

Хасаншина З.Р., магистр. 2 года обучения, Волкова М.В., магистр. 2 года обучения
Руководитель: **Марков П.А.,** к.б.н.
Вятский Государственный Университет,
610000, г. Киров, ул. Московская, д.36, Российская Федерация

E-mail: hasanchinazr@mail.ru

Исследована цитотоксичность пектинов, полученных биотехнологическим путем, в отношении линии клеток CaCo-2. Установлено, что пектины, выделенные из каллусной культуры *Sorbus aucuparia,* усиливает пролиферацию клеток.

Ключевые слова: *пектин, каллус, цитотоксичность, CaCo-2*

Введение

В настоящее время известно, что пектины обладают широким спектром физиологических свойств, в том числе и противовоспалительным действием [1]. Механизмы их действия до конца не изучены. Сложность заключается в зависимости структуры и химического состава полимера от условий произрастания растений и методов выделения пектинов. Одним из способов решения данной проблемы является использование пектинов, полученных биотехнологическим путем. Однако физиологическая активность пектинов каллусных культур исследована недостаточно [2, 3].

Клеточная линия CaCo-2, полученная из клеток колоректальной аденокарциномы человека, широко используется в качестве модели кишечного эпителиального барьера. В современных исследованиях CaCo-2 нашли широкое применение при изучении проницаемости кишечного барьера, потенциальных токсических эффектов лекарств-кандидатов и пищевых метаболитов на слизистую оболочку кишечника и т.д. [4,5].

Экспериментальная часть

В исследовании использованы пектин яблочный AU 701 (Herbstreith&Fox, Germany) и пектины, выделенные из каллусной культуры *Heracleum sosnowskyi* (HSc), *Sorbus aucuparia* (SAc), *Cirsium arvense* (CAc), *Lupinus angustifolius* (LAc). Культивирование каллусов проводили на твердой питательной среде с добавлением фитогормонов: ,4-дихлорфеноксиуксусную кислоту (2,0 мг/л) и 6-бензиламинопурина (1,0 мг/мл). Для выделения фракции пектинов использовали экстракцию оксалатом аммония при температуре 68°C.

В экспериментах была использована клеточная линия аденокарциномы толстой кишки человека (CaCo-2). Клетки культивировали в среде DMEM, с добавлением следующих компонентов до конечной концентрации: 20% бычья эмбриональная сыворотка, 50 мкг/мл гентамицина, 1% незаменимых аминокислот, 1% пирувата, 1% HEPES.

Для приготовления 1% раствора взвешивали 20 мг пектина и растворяли в 2 мл (3 мл для LAc) полной питательной среды. Далее последовательно разбавляли раствор до концентрации 0,05%.

Метаболическую активность определяли с помощью MTT-теста. Клетки рассеивали в 96-луночный планшет в плотности $8*10^3$ и инкубировали 24 ч при 37°C, при содержании в атмосфере 5% CO_2 в инкубаторе Galaxy 170S. Растворы пектинов вносили в лунки с адгезированными клетками и инкубировали в течение 2 и 7 суток при стандартных условиях. За 4 часа до окончания инкубации в лунки вносили по 10 мкл MTT в PBS. После окончания инкубации раствор отбирали, добавляли 100 мкл 4 мМ HCl в изопропаноле и оставляли на ночь при комнатной температуре. С помощью планшетного спектрофотометра CLARIOstar определяли оптическую плотность при 530 нм и вычитали измеренное фоновое поглощение при 620 нм.

Результаты

Результаты действия пектинов на метаболическую активность клеток представлены на рисунке 1А и 1Б. Установлено, что при инкубации клеток в течение двух суток в растворе пектинов HSc концентрацией 10 мг/мл метаболическая активность снижается на 13%. Растворы пектинов AU-701 и CAc в концентрациях ниже 2 мг/мл снижают жизнеспособность на 10%. При увеличении концентрации до 10 мг/мл метаболическая активность снижается на 30 и 80% соответственно. Пектины SAc и LAc не влияют на жизнеспособность клеток CaCo-2 при концентрациях ниже 5 мг/мл, при увеличении концентрации до 10 мг/мл она снижается на 55% соответственно.

При увеличении продолжительности инкубации до 7 суток растворы пектинов HSc, CAc, SAc при концентрации 1 мг/мл увеличивают пролиферацию клеток на 23, 24, 54% соответственно, а при концентрации 2 мг/мл – на 12, 16, 38%. Растворы пектинов AU-701 и LAc при концентрации 2 мг/мл снижают метаболическую активность на 10%.

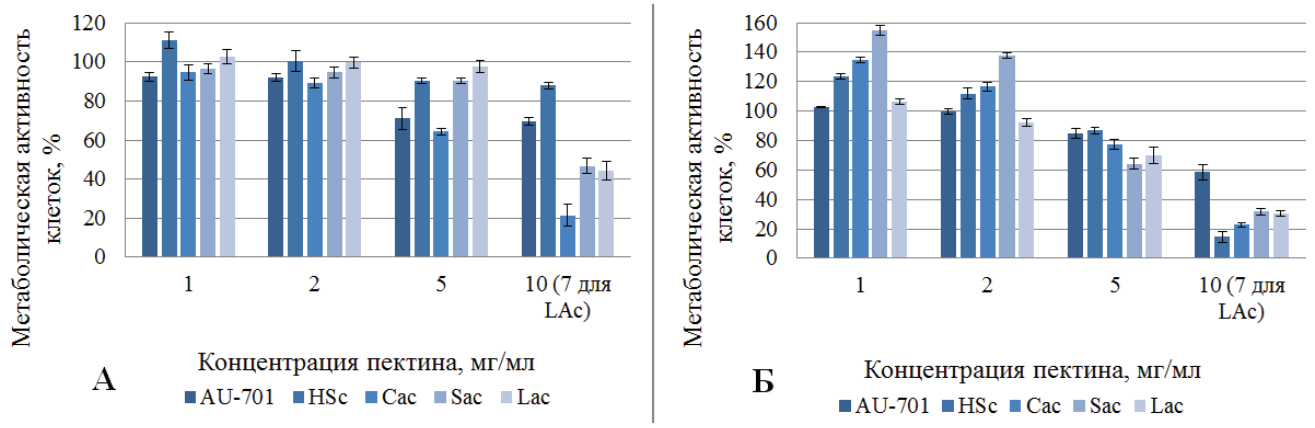


Рис. 1. – Метаболическая активность клеток CaCo-2 при инкубации с растворами пектинов в течении 2 (А) и 7 (Б) суток. Данные представлены в виде среднеарифметического значения ± стандартное отклонение (n=3). p <0.05 по сравнению с контролем

При увеличении концентрации растворов пектинов AU-701, HSc, CAc, SAc, LAc до 5 мг/мл жизнеспособность снижается на 16, 14, 22, 46 и 30% соответственно. При увеличении концентрации до 10 мг/мл метаболическая активность снижается на 70% при инкубации с растворами пектинов SAc, LAc; на 80% – HSc, CAc и на 40% при инкубации с AU-701.

Вывод

Таким образом, установлено, что все исследуемые пектины не оказывают цитотоксическое действие в отношении линии клеток CaCo-2 при концентрации 2 мг/мл и менее. При увеличении продолжительности инкубации до 7 суток пектины, выделенные из каллусной культуры *Sorbus aucuparia* увеличивают пролиферацию клеток при концентрациях менее 2 мг/мл.

Полученные результаты указывают, что пектины могут быть перспективным материалом для использования при восстановлении слизистой оболочки толстого кишечника при воспалении. Также все пектины можно использовать в синтезе гидрогелей, используемых в качестве систем пероральной доставки лекарственных средств. Все образцы пектинов в концентрации менее 5 мг/мл могут быть использованы для создания конструкций биомедицинского назначения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оводова Р. Г. Головченко В.В. и др. Новейшие сведения о пектиновых полисахаридах. Известия Коми научного центра УРО РАН. 2010; №. 3 (3): 37-45.

2. Abdel-Massih R., Hawach V., Boujaoude M. A. The cytotoxic and anti-proliferative activity of high molecular weight pectin and modified citrus pectin. Functional Foods in Health and Disease. 2016; 6 (9): 587-601. DOI: 10.31989/ffhd.v6i9.270.

3. Popov S. V., Ovodov Y. S. Polypotency of the immunomodulatory effect of pectins. Biochemistry (Moscow). 2013; 78 (7): 823-835. DOI: 10.1134/S0006297913070134

4. Chen N. Song ZM, Tang H. et al. Toxicological effects of Caco-2 cells following short-term and long-term exposure to Ag nanoparticles. International journal of molecular sciences. 2016; 17(6): 974. DOI: 10.3390/ijms17060974

5. Verhoeckx K. Cotter P. et al. The Impact of Food Bioactives on Health: *in vitro* and ex vivo models. Cham (CH): Springer; 2015: 341.

SUMMARY

THE EFFECT OF PECTINS ON THE METABOLIC ACTIVITY OF CELLS CACO-2

Khasanshina Z.R., 2nd year master student, Volkova M.V, 2nd year master student
Vyatka State University;
36, Moskovskaya str., Kirov, 610000, Russian Federation

The cytotoxicity of pectins obtained by biotechnology was studied in relation to the CaCo-2 cell line. It is established that pectins isolated from the *Sorbus aucuparia* callus culture enhance cell proliferation.

Key words: *pectin, callus, cytotoxicity, CaCo-2.*

REFERENCES

1. Ovodova R. G. Golovchenko V.V. and others. The latest information on pectin polysaccharides. News of the Komi Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 2010; No. 3 (3): 37-45.

2. Abdel-Massih R., Hawach V., Boujaoude M. A. The cytotoxic and anti-proliferative activity of high molecular weight pectin and modified citrus pectin. Functional Foods in Health and Disease. 2016; 6 (9): 587-601. DOI: 10.31989/ffhd.v6i9.270.

3. Popov S. V., Ovodov Y. S. Polypotency of the immunomodulatory effect of pectins. Biochemistry (Moscow). 2013; 78 (7): 823-835. DOI: 10.1134/S0006297913070134

4. Chen N. Song ZM, Tang H. et al. Toxicological effects of Caco-2 cells following short-term and long-term exposure to Ag nanoparticles. International journal of molecular sciences. 2016; 17(6): 974. DOI: 10.3390/ijms17060974

5. Verhoeckx K. Cotter P. et al. The Impact of Food Bioactives on Health: *in vitro* and ex vivo models. Cham (CH): Springer; 2015: 341.

АНАЛИЗ НЕЙРОМЫШЕЧНЫХ КОНТАКТОВ ЛИЧИНОК DROSOPHILA MELANOGASTER МУТАНТНЫХ ПО ГЕНУ *SWISS CHEESE*

Шарапенков Э.Г., студ. 4 курса, Мелентьев П.А., Рябова Е.В., Латыпова Е.М.
Руководители: **Саранцева С.В., д.б.н., Топкова О.В., к.б.н., доц**.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

Работа выполнена на базе ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Гатчина, Россия

E-mail: e_sharapenkov@mail.ru

Исследовано влияние дисфункции генов *CG15263*, *Dup99B* на морфологию нейромышечных окончаний личинок *Drosophila melanogaster* на фоне нарушения функции гена *swiss cheese.*

Ключевые слова: *Drosophila, Swiss cheese, нейромышечные окончания*

Введение

Ген *swiss cheese* (*sws*) является эволюционно-консервативным и участвует в контроле поддержания жизнедеятельности клеток нервной системы [1]. Нарушение экспрессии ортолога *sws* – гена *NTE* человека, вызывает развитие различных нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся синдромами атаксии/спастичности [2]. Нарушение экспресии *sws* или его ортологов ведёт к моторным нейропатиям и нарушению двигательной активности. Важной морфофункциональной единицей двигательной системы является нейромышечное окончание. Ранее нами было показано, что у гомозиготных по аллели sws^1 личинок дрозофилы (*Drosophila melanogaster*) третьего возраста увеличивалось число сателлитных бутонов в нейромышечных окончаниях; при этом количество активных зон, содержащих активные синапсы, напротив, уменьшалось. У мутантных по гену *sws* личинок в пресинаптических окончаниях было обнаружено увеличение числа петель микротрубочек, связанных с белком FUTSCH. Вместе с тем, в нейромышечных окончаниях заметно уменьшалось количество митохондрий [3]. С помощью транскриптомного анализа было выявлено несколько генов, экспрессия которых изменяется при дисфункции *sws*. Среди генов, отвечающих на подавление экспрессии *sws* в нейронах увеличением экспрессии более чем в 10 раз, идентифицированы *CG15263*, *Dup99B*. Для установления роли этих генов в нейропатологии, вызванной дисфункцией SWS, были исследованы нейромышечные окончания личинок третьего возраста, несущих мутацию sws^1 при одновременном нарушении функции одного из указанных генов, которая достигалась либо наличием мутации в гене (CG15263MB03647), либо подавлением его экспрессии в нейронах с помощью запуска специфичной интерференции РНК (*UAS-DUP99B-RNA*).

Экспериментальная часть

Объектами исследования стали личинки *Drosophila melanogaster*. Линии для анализа получали в несколько этапов путём последовательных скрещиваний. Для приготовления препаратов отбирали личинки самцов третьего возраста и препарировали их.

Личинок помещали на специальную подложку в каплю фосфатно-солевого буферного раствора и закрепляли энтомологическими иглами с помощью пинцета. Далее выполняли разрез вдоль спинки, расправляли и закрепляли иглами мышечную стенку. Внутренние органы удаляли пинцетом. После этого проводили фиксацию препарата в растворе параформальдегида и затем промывали буферным раствором. Фиксированные и промытые препараты выдерживали в блокирующем буфере и выполняли окраску антителами. В работе применяли антитела NC82 к белку Bruchpilot, 22C10 к белку Futsch, вторичные антитела Cy3, меченные флуорофором, а также антитела anti-HRP-Alexa 488. Окрашенные препараты заключали в среду для флуоресцентных препаратов.

Для оценки морфологии нейромышечных окончаний применяли лазерную конфокальную микроскопию. Съемку проводили в двух каналах. Полученные изображения обрабатывали и анализировали в программе ImageJ.

В настоящее время ведется обработка результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kretzschmar D. et al. The swiss cheese mutant causes glial hyperwrapping and brain degeneration in Drosophila. Journal of Neuroscience. – 1997. – Т. 17. – №. 19. – С. 7425-7432

2. Kmoch S. et al. Mutations in PNPLA6 are linked to photoreceptor degeneration and various forms of childhood blindness. Nature communications. – 2015. – Т. 6. – С. 5614.

3. Ryabova E. et al. Swiss Cheese, Drosophila Ortholog of Hereditary Spastic Paraplegia Gene NTE, Maintains Neuromuscular Junction Development and Microtubule Network. Drosophila melanogaster – Model for Recent Advances in Genetics and Therapeutics. – InTech, 2018.

SUMMARY

ANALYSIS OF NEUROMUSCULAR JUNCTION OF DROSOPHILA MELANOGASTER LARVAE WITH SWISS CHEESE MUTATION

Sharapenkov E.G., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation
The work is done in Petersburg Nuclear Physics Institute, Gatchina, Russia

It was investigated the impact of dysfunction of genes *CG15263*, *Dup99B* on the morphology of the neuromuscular junctions of the larvae of *Drosophila melanogaster* in case of simultaneous dysfunction of the gene *swiss cheese*.

Key words: *Drosophila, Swiss cheese, neuromuscular junctions*

REFERENCES

1. Kretzschmar D. et al. The swiss cheese mutant causes glial hyperwrapping and brain degeneration in Drosophila. Journal of Neuroscience. – 1997. – Т. 17. – №. 19. – С. 7425-7432

2. Kmoch S. et al. Mutations in PNPLA6 are linked to photoreceptor degeneration and various forms of childhood blindness. Nature communications. – 2015. – Т. 6. – С. 5614.

3. Ryabova E. et al. Swiss Cheese, Drosophila Ortholog of Hereditary Spastic Paraplegia Gene NTE, Maintains Neuromuscular Junction Development and Microtubule Network. Drosophila melanogaster – Model for Recent Advances in Genetics and Therapeutics. – InTech, 2018.

ТКАНЕВАЯ ИНЖЕНЕРИЯ: ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕДКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ

Широкова А.А., магистрант 1 года обучения КТРБ БТ
Руководители: **Гершович П.М.,** к.б.н., доцент, руководитель лаборатории цитологии BIOCAD
Ломунова М.А., руководитель Группы тканевой и клеточной инженерии
отдела перспективных клеточных технологий BIOCAD
Санкт-Петербургский Государственный Химико–Фармацевтический Университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14 Российская Федерация

E-mail: anna.shirokova@spcpu.ru

Представлен обзор общих принципов тканевой инженерии и использовании генной терапии для лечения редких заболеваний кожи.

Ключевые слова: *генная терапия, буллезный эпидермолиз, фибробласты, кератиноциты, модифицированные эквиваленты кожи.*

Существует группа неизлечимых генетических заболеваний, связанных с дефектами генов, влияющих на экспрессию белков, необходимых для формирования нормального кожного покрова. В результате мутаций белки, вырабатываемые клетками кожи либо отсутствуют, либо их функционирование нарушено, что приводит к снижению устойчивости кожи к минимальным механическим воздействиям, образованию пузырей и незаживающих эрозий и, как результат, к развитию постоянного инфекционного процесса или онкологии. [1]. В ряде клинических исследований методы генной терапии с использованием генетически модицифированных эквивалентов кожи уже показали свою эффективность в лечении таких заболеваний, например, синдрома Нетертона, вызванного мутациями в гене SPINK5, и буллезного эпидермолиза, в патогенезе которого лежит нарушение работы генов LAMB3, KRT5/14, COL17, COL7a1 и др. При этом используются вирусные вектора для ex vivo доставки генотерапевтических конструкций с нормальным геном в клетки кожи, что позволяет восстановить их утраченные функции и приводит к формированию нормального кожного покрова после трансплантации графта пациенту [2].

В связи этим, объектом нашего исследования служит генная терапия для лечения булёзного эпидермолиза. Различают три вида булёзного эпидермолиза (БЭ): простой (Simplex EB), пограничный (junctional EB), дистрофический (dystrophic EB). Типы БЭ различаются по уровню образования пузырей (волдырей) и подразделяются в зависимости от характера генетической наследственности, морфологии/топографии поражений и вовлечённых генетических мутаций.

Простой БЭ. Это наиболее распространенная форма. Развивается в наружном слое кожи. В результате мутаций генов KRT5 и KRT14, нарушается структура и функции цитоскелета кератиноцитов, это приводит к тому, что клетки не могут сопротивляться даже небольшим механическим воздействиям. В основном происходит поражение ладоней и стоп. Пузыри обычно заживают без рубцов.

Пограничный БЭ. Мутации в генах LAMA3, LAMB3, LAMC2 белка ламинина-332 приводят к его структурным дефектам или к его полному отсутствию. Ламинин-332 рассматривается как мост между базальными кератиноцитами эпидермиса и подлежащей дермой. Связываясь в области полудесмосом он соединяет поверхность кератиноцитов с базальной мембраной эпидермиса. Со стороны дермы ламинин-332 специфически связывается с коллагеном VII типа.

Дистрофический БЭ обусловлен мутациями в гене коллагена VII типа. Коллаген VII типа секретируется эпидермальными кератиноцитами и дермальными фибробластами. Со стороны эпидермиса он связывается с белком -ламинином-332, а со стороны дермы формирует якорные фибриллы. Соответственно, при отсутствии коллагена или его нарушении, слои кожи не соединяются должным образом [1].

На сегодняшний день все существующие методы лечения являются симптоматическими и направлены в основном на уход за пациентом. Однако, в 2017 году журнал Nature опубликовал статью, авторы которой, биологи и врачи из Италии и Германии, смогли заменить 80% кожи мальчика, страдающего БЭ. Данная терапия основывалась на пересадке трансгенной кожи пациенту. Для того, чтобы создать трансгенную кожу, у пациента брали биопсию эпидермиса (около четырех квадратных сантиметров), производили трансдукцию кератиноцитов ретровирусными векторами, вносящими копию "здорового", работающего гена LAMB3 в геном и затем выращивали на фибриновых слоях графты кожи. Сейчас, спустя время пациент жив, чувствует себя хорошо, занимается спортом, и на коже его нет пузырей [3].

Получение модифицированных эквивалентов кожи

Для отработки методики из биопсии участка кожи здоровых доноров были выделены фибробласты, которые были трансдуцированы лентивирусным вектором rLV-eGFP с целью подобрать оптимальные концентрации трансдуцирующего агента (протамин сульфат) и вирусных частиц. Результаты показали, что при MOI 8x104 и концентрации протамина сульфата 10ug/ml эффективность трансдукции фибробластов кожи была максимальной – процент GFP-положительных клеток составил более 92% и жизнеспособность клеток была выше 93%.

Для создания искусственного эквивалента кожи фибробласты культивируются в гидрогеле, выполняя роль физиологичной подложки для верхнего слоя кератиноцитов, и в результате формируя многослойный покров, максимально приближенный по структуре к коже человека. Была отработана методика получения аутологичного гидрогеля на основе плазмы крови здоровых доноров, с последующим культивированием в нем фибробластов кожи с целью определения их жизнеспособности, а также способности к росту, будучи инкапсулированными в структуру геля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Murauer EM1, Koller U, Pellegrini G, De Luca M, Bauer JW. Advances in Gene/Cell Therapy in Epidermolysis Bullosa. 2015;64(2):21-5. doi: 10.2302/kjm.2014-0013-RE.

2. Tartaglia-Polcini A1, Bonnart C, Micheloni A, Cianfarani F, Andrè A, Zambruno G, Hovnanian A, D'Alessio M. SPINK5, the defective gene in netherton syndrome, encodes multiple LEKTI isoforms derived from alternative pre-mRNA processing. 2006 Feb;126(2):315-24. doi: 10.1038/sj.jid.5700015.

3. Tobias Hirsch1*, Tobias Rothoeft2*, Norbert Teig2*, Johann W. Bauer3. Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. 2017 doi: 10.1038/nature24487

SUMMARY

TISSUE ENGINEERING: PROSPECTS OF USING GENE TREATMENT FOR THE TREATMENT OF RARE SKIN DISEASES

Shirokova A. A., 1st year graduate student of SPCPU and BIOCAD
Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
197376, St. Petersburg, 14, prof. Popova St., Russian Federation

A review of the general principles of tissue engineering and the use of gene therapy for the treatment of rare skin diseases is presented.

Key words: *gene therapy, epidermolysis bullosa, fibroblasts, keratinocytes, modified skin equivalents.*

REFERENCES

1. Murauer EM1, Koller U, Pellegrini G, De Luca M, Bauer JW. Advances in Gene/Cell Therapy in Epidermolysis Bullosa. 2015;64(2):21-5. doi: 10.2302/kjm.2014-0013-RE.

2. Tartaglia-Polcini A1, Bonnart C, Micheloni A, Cianfarani F, Andrè A, Zambruno G, Hovnanian A, D'Alessio M. SPINK5, the defective gene in netherton syndrome, encodes multiple LEKTI isoforms derived from alternative pre-mRNA processing. 2006 Feb;126(2):315-24. doi: 10.1038/sj.jid.5700015.

3. Tobias Hirsch1, Tobias Rothoeft2, Norbert Teig2, Johann W. Bauer. Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. 2017 doi: 10.1038/nature24487

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ И АНАЛИЗ ЭКСТРАКТА ХИМОЗИНА ИЗ СЫЧУГОВ СЕВЕРНЫХ ОЛЕНЕЙ

Юшина А.Д., магистрант 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: alena.yushina@pharminnotech.com

Получен экстракт сычугов северных оленей. Проведен гель-электрофоретический анализ экстракта, в ходе которого в экстракте, помимо химозина, было выявлено наличие высокомолекулярных белковых примесей. С целью отделения от экстракта высокомолекулярных примесей было проведено высаливание, после которого производилось концентрирование целевого продукта (химозина) с помощью ультра- и диафильтрации.

Ключевые слова: *северные олени, сычуг, экстракт, химозин, гельэлектрофорез, высаливание.*

Введение

На современном рынке представлен ряд пищеварительных ферментных средств, при этом только одно из них (Абомин®) представляет группу сычужных ферментов (препарат содержит сычужные ферменты телят и ягнят молочного возраста). В связи с этим актуальными являются вопросы поиска альтернативного сырья для изготовления конкурентоспособных препаратов [1].

В условиях Крайнего севера наиболее распространенным сельскохозяйственным ресурсом являются северные олени. При этом важными являются вопросы переработки эндокринно-ферментного сырья северных оленей с целью получения органопрепапатов [2].

Экспериментальная часть

Экстракция химозина из сычугов северных оленей проводилась 10% раствором NaCl. Далее проводилось отделение осадка путем центрифугирования, по завершении которого, для удаления жировых примесей, супернатант дополнительно отфильтровывали с помощью 5 слоев марли, получая осветленный экстракт.

После получения осветленного экстракта был проведен анализ его компонентного состава с помощью электрофоретического метода разделения белков в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия по Лэммли [3]. На рисунке представлены результаты гель-электрофоретического исследования осветленного экстракта северных оленей.

На электрофореграмме показано:

М – маркеры ;

1 – проба экстракта сычуга (нанесение – 20 мкл исходного раствора);

3 – проба экстракта сычуга (нанесение – 5 мкл исходного раствора);

5 – проба экстракта сычуга (нанесение – 20 мкл исходного раствора, разведенного в 10 раз).

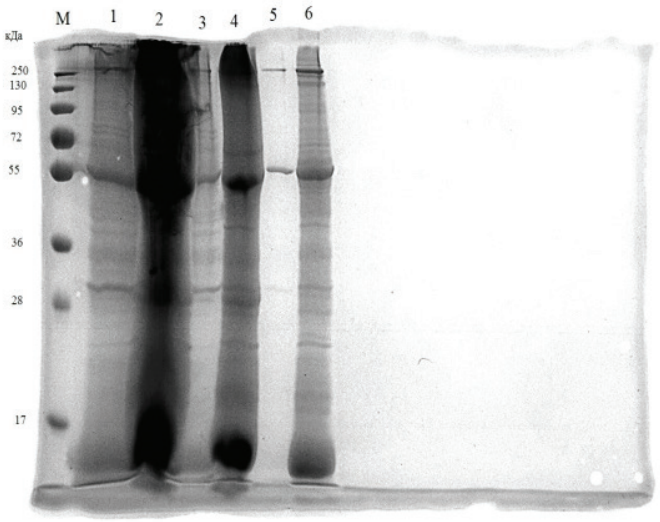


Рис. Гель-электрофоретический анализ экстракта сычуга северных оленей

Электрофореграмма показывает, что экстракт сычуга северных оленей (трек №1) гетерогенен по составу и включает три группы компонентов. Высокомолекулярные соединения – молекулярные массы (ММ) более 250 кДа, промежуточные – ММ в диапазоне 60-30 кДа и небольшое количество низкомолеклярных – ММ менее 17 кДа. Последние могут быть как продуктами протеолиза зимогенов или других водорастворимых белков экстракта, так и низкомолекулярными белковыми компонентами клеток слизистой. В осветленном экстракте (трек №5), остается большое количество высокомолекулярных полипептидных компонентов с ММ более 60 кДа.

С целью удаления из экстракта большого количества высокомелекулярных примесей и сохранения белков с промежуточной ММ (ММ химозина равна 34 кДа) было проведено высаливание экстракта сульфатом аммония при степени насыщения раствора равным 0,15 [4]. После проведения высаливания экстракт центрифугировался, а полученный супернатант был направлен на ультрафильтрацию (диаметр пор мембраны 30 кДа) с последующей диафильтрацией для концентрирования конечного продукта (химозина) и отделения низкомолекулярных примесей. После проведения процесса ультрафильтрации наблюдалось полуторакратное увеличение удельной протеолитической активности по сравнению с исходным экстрактом, после диафильтрации – четырехкратное увеличение удельной протеолитической активности.

Выводы

В экстрактах сычугов северных оленей присутствует большое количество высокомолекулярных примесей, которые могут быть удалены с помощью высаливания сульфатом аммония при степени насыщения равной 0,15. В процессе проведения ультрафильтрации и диафильтрации экстрактов сычугов северных оленей, с удалением низкомолекулярных примесей, возможно четырехкратное увеличение удельной про-

теолитической активности химозина. С целью последующей очистки, будет изучено влияние различных сорбентов на выделение и очистку химозина из экстракта сычугов северных оленей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный реестр лекарственных средств. Официальное издание: в 2 т. М.: Медицинский совет; 2009: 568.

2. Иванов В. А., Иванова Е. В. Арктическая специфика продовольственного обеспечения и развития сельского хозяйства европейского северо-востока России. Арктика: экология и экономика. 2017; 2(26): 117–130.

3. Laemmli U.K. Cleavage of Structural Proteins during the Assembly of the Head of Bacteriophage T4. Nature.1970; 227: 680 – 685.

4. Скоупс Р. Методы очистки белков – М.: Мир; 1985: 358.

SUMMARY

THE TECHNOLOGY OF OBTAINING AND ANALYSIS OF THE CHYMOSIN EXTRACT FROM ABOMASUM OF REINDEER

Yushina A.D., 2th year master student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Extract from abomasum of reindeer was obtained. Gel electrophoretic analysis of the extract was carried out, during which the presence of high-molecular protein impurities was revealed in the extract, in addition to chymosin. Salting out was performed to remove high-molecular impurities, after that the concentration of the target product (chymosin) was carried out using ultra-and diafiltration.

Key words: *reindeer, rennet, extract, chymosin, gel electrophoresis, salting out.*

REFERENCES

1. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Oficial'noe izdanie: v 2 t. M.: Medicinskij sovet; 2009: 568. (in Russian).

2. Ivanov V. A., Ivanova E. V. Arkticheskaja specifika prodovol'stvennogo obespechenija i razvitija sel'skogo hozjajstva evropejskogo severo-vostoka Rossii. Arktika: jekologija i jekonomika. 2017; 2(26): 117–130. (in Russian).

3. Laemmli U.K. Cleavage of Structural Proteins during the Assembly of the Head of Bacteriophage T4. Nature. 1970; 227: 680 – 685.

4. Skoups R. Metody ochistki belkov – M.: Mir; 1985: 358. (in Russian).

СЕКЦИЯ 5. ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЕЩЕСТВ СИНТЕТИЧЕСКОГО И ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, МОДЕЛИРОВАНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ *IN VIVO*

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТА ХОЛЕСТЕРОЛОСИДАЗЫ

Алишева Л.М., маг. 2 года обучения, Королева А.А.
Руководитель: **Янкелевич И.А.**, канд. биол. наук, доц., **Красильников И.В.**, д-р биол. наук
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, 52, Российская Федерация

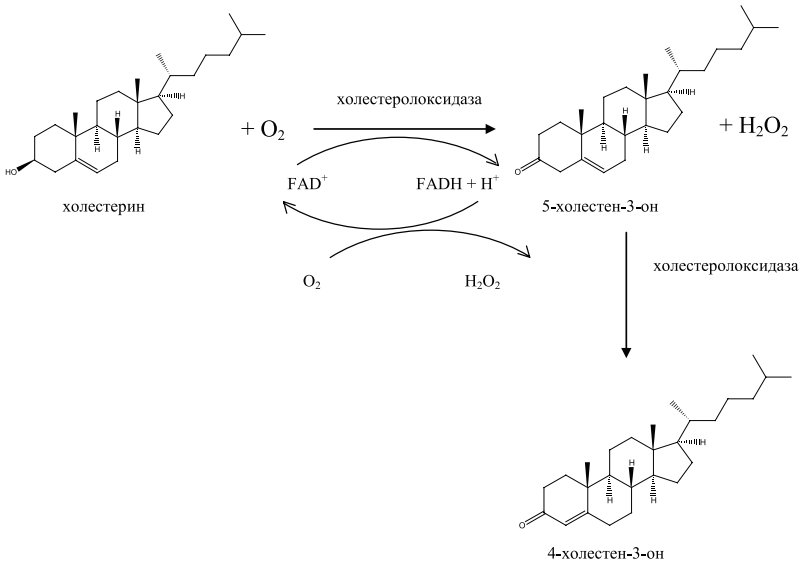
E-mail: lejla.alisheva@pharminnotech.com

Рассмотрены основные методики используемые для определения активности холестеролоксидазы.

Ключевые слова: *холестеролоксидаза, ферментативная активность, холестерин, спектрофотометрия.*

Содержание в сыворотке крови холестерина является одним из важных критериев диагностики, прогноза и тактики лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Для определения концентрации холестерина в сыворотке крови в диагностических тест-системах широко используется фермент холестеролоксидаза.

Данный фермент, катализирует реакцию окисления холестерина в 4-холестен-3-он в три этапа. Вначале происходит дегидрирование гидроксильной группы в положении 3 в стероидном ядре с переносом восстановительных эквивалентов на FAD с образованием восстановленной формы кофермента. На следующем этапе при FAD взаимодействует с молекулярным кислородом с образованием окисленной формы кофермента и пероксида водорода. На последнем этапе холестеролоксидаза катализирует изомеризацию двойной связи стероидного ядра из положения 5,6 в положение 4,5 [1].



К традиционным методам определения активности холестеролоксидазы относят методы, основаные на проведении реакции ферментативного окисления холестерина в 4-холестен-3-он с последующим измерением поглощения света при определенной длины волны.

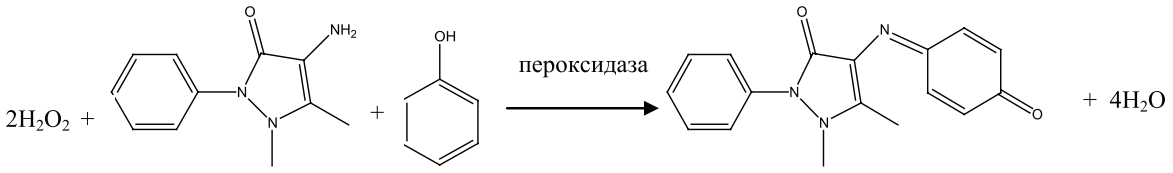
В 1973 году Richmond первым предложил методику для определения активности холестеролоксидазы [2]. На кафедре биотехнологии СПХФУ была предложена модификация данной методологии, нашедшая также широкое применение.

Метод основан на прямом спектрофотометрическом определении концентрации образующегося в ходе реакции холестенона при длине волны, равной 240 нм, при которой вклад образующегося в ходе реакции

пероксида водорода в изменение поглощения света незначителен. Из-за нерастворимости холестерина и холестенона в воде для проведения реакции используется раствор холестерина в изопропаноле. В качестве контроля берут раствор Тритона X-100 в фосфатном буфере [3].

Позже Allain предложил метод, основанный на проведении дополнительной ферментативной реакции с образованием окрашенных продуктов, что позволяет визуально определить наличие холестеролоксидазы.

В основе метода лежит взаимодействие побочного продукта ферментативной реакции холестеролоксидазы – пероксида водорода с 4-аминоантипирином и фенолом, катализируемое ферментом пероксидазой. В ходе реакции образуется вещество красного цвета – хинонимин. Оценку изменения цветности раствора ведут при длине волны видимого света, равной 500 нм [1].



4-аминоантипирин фенол хинонимин

В основу же современной, наиболее часто используемой для контроля качества холестеролоксидазы методологии, предлагаемой кампанией Sigma-Aldrich, лежит разработка Masurekar и Goodhu. Данный метод также основан на получении окрашенных продуктов реакции, в результате дополнительной ферментативной реакции, катализируемой пероксидазой хрена. Образующийся в ходе основной реакции пероксид водорода участвует в ферментативном оксислении о-дианизидина, в результате чего реакционная смесь приобретает коричневую окраску. Оценка результата реакции ведется по измерению оптической плотности, при длине волны видимого света 500 нм [4].



о-дианизидин (восстановленный) о-дианизидин (окисленный)

Таким образом, в настоящий момент существуют различные методологии определения ферментативной активности холестеролоксидазы, основанные на измерении поглощения света в растворе, после проведения ферментативной реакции. Среди основных параметров, отличающих методологии между собой можно выделить: наличие или отсутствие возможности визуального контроля прохождения реакции (цветность реакции), тип реакции лежащей основе анализа (оценка активности по продуктам прямой ферментативной реакции или дополнительной ферментативной реакции с участием побочных продуктов), вид используемого субстрата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Devi S, Kanwar SS. Cholesterol Oxidase: Source, Properties and Applications. Insights Enzyme Res. 2017, 1:1.

2. Richmond, W. Preparation and properties of a bacterial cholesterol oxidase from Nocardia sp. and its application to enzyme assay of total cholesterol in serum / W. Richmond // Clin. Chem. – 1973. – № 19. – pp. 1350–1356.

3. Королева А.А. Биосинтез холестеролоксидазы культурой *Streptomyces lavendulae* при варьировании азотсодержащих органических компонентов питательной среды: дипломная работа / А.А. Королева. – Санкт-Петербург: СПХФА, 2016. – 77 с.

4. Sigma quality control test procedure enzymatic assay of cholesterol oxidase (EC 1.1.3.6) [Электронный ресурс]. – URL: https://www.sigmaaldrich.com/technical-documents/protocols/biology/enzymatic-assay-of-cholesterol-oxidase.html

SUMMARY

Alisheva L.M., 2nd year master student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

In this article the basic methods used for examination of enzymatic activity of cholesterol oxidase are reviewed.
Key words: *cholesterol oxidase, enzymatic activity, cholesterol, spectrophotometry.*

REFERENCES

1. Devi S, Kanwar SS. Cholesterol Oxidase: Source, Properties and Applications. Insights Enzyme Res. 2017, 1:1.

2. Richmond W. Preparation and properties of a bacterial cholesterol oxidase from Nocardia sp. and its application to enzyme assay of total cholesterol in serum / W. Richmond // Clin. Chem. – 1973. – № 19. – pp. 1350–1356.

3. Korolyova A.A. (2016) Biosynthesis of cholesterol oxidase Королева А.А. Biosynthesis of cholesterol oxidase by Streptomyces lavendulae culture with variation of nitrogen-containing organic components of growth medium. 77 p.

4. Sigma quality control test procedure enzymatic assay of cholesterol oxidase (EC 1.1.3.6) [Electronic source]. – URL: https://www.sigmaaldrich.com/technical-documents/protocols/biology/enzymatic-assay-of-cholesterol-oxidase.html

ВЫБОР СОСТАВА ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ СЕБОРЕИ КОЖИ ГОЛОВЫ

Абакумова Т.К., студ. 4 курса
Руководитель: Буракова М.А. доцент, к.ф.н. доцент.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: tatatl@rambler.ru

Предложен состав ингредиентов для эмульсионного крема для профилактики и лечения себореи кожи головы с противовоспалительным эффектом, содержащего экстракт бадана толстолистного корневище (Bergeniae crassifoliae rhizomata).

Ключевые слова: *крем, эмульсия, экстракт бадана толстолистного корневища.*

Экспериментальная часть

Себорейный дерматит – хроническое воспалительное заболевание кожи, проявляющееся гиперсекрецией сальных желез, кожи волосистой части головы, лица, шеи и туловища и наличием очагов гиперемии и шелушения. [1]. Для лечения сухой себореи необходимо длительное и систематическое использование лекарственного средства. Для лечения и профилактики сухой себореи рекомендуется использовать лечебно-косметические средства, содержащие вещества, снижающие салоотделение и кератолические вещества, а также обеспечивающие восполнение жиров, белков, аминокислот и влаги. Это витамин F, ретинол, витамин А, полиненасыщенные жиры, сера, салициловая кислота и др. Для лечения сухой себореи применяют мази, шампуни, маски, пасты [2].

Целью работы является выбор состава лечебно-косметического средства для профилактики себореи кожи головы.

В качестве объекта исследования использовали бадан толстостенный корневище (БТК). БТК является официнальным сырьем [3].

Бадан толстолистный корневище (Bergeniae crassifoliae rhizomata) семейства камнеломковых (Saxifragaceae) – вечнозеленое травянистое растение, содержит вещества, обладающие противомикробным (арбутин) и противовоспалительным свойствами (дубильные вещества, флавоноиды, эллаговая кислота) [4].

При разработке косметического средства использовали сухой экстракт бадана толстолистного корневища, полученный методом перколяции этиловым спиртом 20%.

При разработке косметического средства для профилактики сухой себореи выбран эмульсионный крем, представляющий собой эмульсию I рода (м/в).

В качестве масляной фазы при выборе состава лечебно-косметического крема использовали масло кокоса рафинированное, масло виноградных косточек, касторовое масло. Выбор масел обусловлен их фармакологическим действием.

Масло кокосовое содержит уникальный комплекс биологически активных веществ, обладающих противогрибковым, антибактериальным и противовоспалительными свойствами. Касторовое масло содержит жирные кислоты – на 90% рицинолеиновая кислоту, которая укрепляет корневую систему волос. Масло виноградных косточек содержит высокий уровень биофлавоноидов, контролирующих процессы выделения кожного сала, ускоряющих регенеративные функции клеток эпидермиса.

Ингредиенты эмульсионной основы приведены в таблице.

Таблица 1

Ингредиенты эмульсионной основы

Ингредиент эмульсионной основы	Назначение
Эмульгаторы и со-эмульгаторы	
Воск эмульсионный Ланолин	Компоненты, облегчающие эмульгирование и придающие эмульсиям устойчивость. Действие эмульгаторов обусловлено их способностью скапливаться на границе двух жидких фаз, снижая межфазное натяжение, и создавать вокруг капель защитный слой, препятствующий коагуляции и коалесценции
ОС-20 Диметикон	
Кремафор А25	
МГД	
Стеариновая кислота	
Увлажнители	
Глицерин Пропиленгликоль Гиалуроновая кислота	Компоненты, притягивающие влагу к поверхности кожи из окружающей среды.
Консерванты	
Euxyl 9010	Компоненты, угнетающие рост микроорганизмов и увеличивающие сроки хранения крема.
Салициловая кислота	
Биологически активные вещества (БАВ)	
Экстракт БТК Экстракт лимона	Компоненты, обладают антимикробным, антибактериальным и противоперхотным действиями.
Противоперхотная добавка (Октопирокс)	
Эфирное масло винограда	
Щелочной агент, регулятор pH	
ТЭА	регулятор pH
Охлаждающий агент	
Ментол	Оказывает охлаждающий эффект, облегчает зуд

Для выбора состава эмульсионного крема исследовали 5 образцов эмульсий, различных по составу и соотношению ингредиентов: эмолентов, эмульгаторов, БАВ.

Крем оценивали по показателям: однородность; субъективные ощущения (внешний вид, запах, впитываемость, однородность нанесения, ощущения после нанесения эмульсий).

Выводы

На основании проведенных исследований выбраны ингредиенты эмульсионного крема: эмоленты (масло кокосовое, виноградных косточек) – 10%; эмульгаторы (кремафор, МГД, ланолин, эмульсионный воск, стеариновая кислота, диметикон) – 15%, БАВ (экстракт бадана, экстракт лимона) – 3%, ТЭА – 0,5%, эфирное масло винограда – 0,5%, октопирокс – 0,5%, глицерин – 3%, ментол – 0,3%, консервант (Euxyl 9010) – 1 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Ю. С. Бутова, Ю. К. Скрипкина, О. Л. Иванова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – С. 605.

2. Государственный реестр лекарственных средств (электронный ресурс): https://grls.rosminzdrav.ru/

3. Государственная Фармакопея Российской Федерации XIII издание. ФС.2.5.0004.15 Бадана толстолистного корневища.(электронный ресурс):http://pharmacopoeia.ru/fs-2-5-0004-15-badana-tolstolistnogo-kornevishha/

4. Яковлев Г. П. Большой энциклопедический словарь лекарственных растений: учебное пособие/ под ред. Г.П.Яковлева. – 3-е изд., испр. И доп. – СПб: СпецЛит, 2015. – С. 759.

SUMMARY

THE SELECTION OF COMPOSITION OF THERAPEUTIC AND COSMETIC FOR PREVENTION OF SEBORRHEA SCALP

Abakumova T.K., 4 year student
St.Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
14, prof. Popov St., St.Petersburg, 197376, Russian Federation

Was developed composition of emulsion cream for prevention from Seborrhea scalp with anti-inflammatory effect, containing extract of Bergenia rhizome (Bergeniae crassifoliae rhizomata).

Key words: *Cream, emulsion, containing extract of Badan (Bergeniae crassifoliae rhizomata).*

REFERENCES

1. Dermatovenerologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie / pod red. Yu. S. Butova, Yu. K. Skripkina, O. L. Ivanova. – M. : GEOTAR-Media, 2013-S.605. (in Russian).

2. State Register of Registered drugs [Electronic edition]. Access mode: https://grls.rosminzdrav.ru/

3.The State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIII Ed. F.S.2.5.0004.15. Bergenia rhizome. Electronic edition. Access mode: http://pharmacopoeia.ru/fs-2-5-0004-15-badana-tolstolistnogo-kornevishha/ (in Russian)

4. Yakovlev G. P. Bol'shoi entsiklopedicheskii slovar' lekarstvennykh rastenii: uchebnoe posobie/ pod red. G.P.Yakovleva. – 3-e izd., ispr. I dop. – SPb: SpetsLit, 2015. – 759 s.(in Russian).

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНОВ МЕТОДОМ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ТЕТРАБЕНАЗИНА

Абрамов А.А., студ. 6 курса
Руководитель: **Гайдуков К. М.**, кандидат медицинских наук, ст. преподаватель.
ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
163000, Архангельск, пр. Троицкий, д. 51, Российская Федерация

E-mail: art21541610@yandex.ru

В статье рассказывается про новый метод визуализации повреждения дофаминергических нейронов с помощью радионуклидных меток на основе дигидротетрабеназина для позитронно-эмиссионной томографии. Достоинством данного метода является возможность оценки функциональной активности путей

передачи дофамина в головном мозге *in vivo*. Этот метод может быть полезен в рамках доклинических испытаний новых противопаркинсонических лекарственных средств, а также в клинической практике для оценки тяжести состояния пациентов с паркинсонизмом.

Ключевые слова: *болезнь Паркинсона, позитронно-эмиссионная томография, везикулярный переносчик моноаминов, [^{18}F]9-фторпропил-(+)-дигидротетрабеназин.*

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – это метод исследования в медицине, основанный на регистрации позитронного излучения от радиофармпрепаратов [4]. Данные препараты получают путем соединения молекулы метаболического субстрата для клеток организма с радионуклидной меткой. Эта технология позволяет неинвазивно оценить функциональную активность клетки.

На сегодняшний день в медицине метод ПЭТ-визуализации в основном используется для диагностики и мониторинга эффективности лечения различных новообразований [1, 2]. Также метод позволяет количественно оценить перфузию мозгового кровотока и метаболическую активность нейронов, что имеет значение, как для диагностики нарушений мозгового кровообращения, так и для раскрытия механизмов взаимодействия функциональных участков головного мозга между собой [6, 9]. Метод ПЭТ-визуализации предоставляет информацию о функциональной активности ткани, поэтому изыскание новых радиофармпрепаратов для соответствующих клеточных мишеней является перспективным направлением в современной фармации.

В последнее время пристальное внимание медицинского сообщества привлек везикулярный переносчик моноаминов (vesicular monoamine transporter, VMAT) – трансмембранный транспортный белок, находящийся на мембране синаптической везикулы и обеспечивающий поступление в нее соединений группы моноаминов (серотонина, дофамина, норадреналина, адреналина и гистамина) [5]. В человеческом организме различают два типа таких белков: VMAT1 и VMAT2. VMAT1 обнаруживается в основном на везикулах клеток периферической нервной системы и нейроэндокринных клеток (как правило, в клетках мозгового вещества надпочечников), а VMAT2 – в основном на везикулах клеток моноаминергической системы в центральной нервной системе (ЦНС) [11]. Использовать ПЭТ-визуализацию можно для определения молекулярных структур, таких как VMAT2. Так, синтезированы радиофармпепараты, которые связываются с VMAT2, например, на основе тетрабеназина.

Тетрабеназин – лекарственный препарат, ингибитор VMAT2, который используется для лечения хореи Гентингтона [3]. Для тетрабеназина характерен эффект «первого прохождения» через печень, поэтому считается, что фармакологическое действие достигается за счет его активных метаболитов – α-дигидротетрабеназина (α-HTBZ) и β-дигидротетрабеназина (β-HTBZ). Радиофармпрепарат был создан путем присоединения радионуклидной метки фторпропана (^{18}F) к молекуле дигидротетрабеназина [8].

В оригинальном исследовании Chi-Chang Weng с соавторами использовал [^{18}F]9-фторпропил-(+)-дигидротетрабеназин для идентификации дофаминергических нейронов у мышей [10]. Животные были использованы для создания модели лекарственно индуцированного паркинсонизма по стандартизованной методике с помощью препарата 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МФТП) и последующей оценки терапевтической эффективности экспериментального нейропротектора магнолола. ПЭТ-визуализация проводилась трижды: до введения МФТП, перед введением магнолола и после курса терапии. Во всех случаях интенсивность сигнала от радионуклидной метки совпадала с клиническими проявлениями. Дело в том, что интенсивность сигнала при ПЭТ-визуализации от радионуклидной метки прямо пропорциональна количеству биологических молекул, связанных с меткой. VMAT2 экспрессируется дофаминергических нейронах, поэтому по его количеству можно косвенно судить о количестве нейронов. При паркинсонизме уменьшается количество дофаминергических нейронов в определенных областях головного мозга, а значит и уменьшается количество VMAT2.

Таким образом, ПЭТ-визуализация функции дофаминергических нейронов с использованием в качестве радионуклидной метки [^{18}F]9-фторпропил-(+)-дигидротетрабеназина может быть полезна для оценки эффективности лекарственных средств противопаркинсонической направленности.

В 2017 году было опубликовано исследование, цель которого заключалась в определении возможности ПЭТ-визуализации функции дофаминергических нейронов с помощью [^{18}F]9-фторпропил-(+)-дигидротетрабеназина как надежного инструментального метода диагностики тяжести болезни Паркинсона и оценки эффективности терапии этого состояния. Было показано, что между интенсивностью клинических проявлений заболевания и силой сигнала от радионуклидной метки существует прямая связь [7].

Вывод(ы)

Метод ПЭТ-визуализации повреждения дофаминергических нейронов с помощью радиофармпрепарата [^{18}F]9-фторпропил-(+)-дигидротетрабеназина может стать в будущем надежным инструментальным методом исследования для оценки тяжести состояния при болезни Паркинсона и паркинсонизме, а также прогноза и оценки эффективности терапии при исследовании в динамике. Также данный метод может быть использован при оценке эффективности новых лекарственных средств противопаркинсонической направленности в моделях лекарственно индуцированного паркинсонизма на животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асланиди И. П., Мухортова О. В., Шурупова И. В., Деревянко Е. П., Катунина Т. А., Пивник А. В., Строяковский Д. Л. Позитронно-эмиссионная томография: уточнение стадии болезни при злокачественных лимфомах. Клиническая онкогематология. 2010. №2. 119-129.

2. Гоцадзе И. Д., Давыдов М. И., Полоцкий Б. Е., Ширяев С. В., Двойников С. Ю., Бокерия Л. А., Асланиди И. П., Мухортова О. В., Шурупова И. В., Родкевич П. , Зайцева А. Ю. Позитронно-эмиссионная томография в выборе тактики лечения больных немелкоклеточным раком легкого. Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2007. №2. 31-37.

3. Регистр лекарственных средств России, тетрабеназин. Доступно на: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_6703.htm [Дата обращения 27.02.2019].

4. Коваленко В.Л., Янчук В.П., Кравченко О.Л. Позитронно-эмиссионная томография – современный метод диагностики и оценки эффективности лечения в онкологии. Здравоохранение Дальнего Востока. 2008 № 5 (37). 6-11.

5. Eiden L., Weihe E., Schäfer M., Schütz B. The vesicular amine transporter family (SLC18): amine/proton antiporters required for vesicular accumulation and regulated exocytotic secretion of monoamines and acetylcholine. European journal of physiology. 2004. №447(5). P. 636-640

6. Hoffman J. M., Coleman R. E. Perfusion quantitation using positron emission tomography. Invest Radiol. 1992 Dec; 27 Suppl 2:S22-6.

7. Hsiao I. T., Weng Y. H., Hsieh C. J., Lin W. Y., Wey S. P., Kung M. P., Yen T. C., Lu C. S., Lin K. J. Correlation of Parkinson disease severity and 18F-DTBZ positron emission tomography. JAMA Neurol. 2014 Jun; 71(6):758-66. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.290

8. Kun-Ju Lin, Yi-Hsin Weng, Chia-Ju Hsieh, Wey-Yil Lin, Shiaw-Pyng Wey, Mei-Ping Kung, Tzu-Chen Yen, Chin-Song Lu, Ing-Tsung Hsiao. Brain Imaging of Vesicular Monoamine Transporter Type 2 in Healthy Aging Subjects by 18F-FP-(+)-DTBZ PET. PLoS One. 2013; 8(9): e75952.

9. Sergent J., Zuck E., Lévesque M., MacDonald B. Positron emission tomography study of letter and object processing: empirical findings and methodological considerations. Cereb Cortex. 1992 Jan-Feb; 2(1):68-80.

10. Weng C. C., Chen Z. A., Chao K. T., Ee T. W., Lin K. J., Chan M. H., Hsiao I. T., Yen T. C., Kung M. P., Hsu C. H., Wey S. P. Quantitative analysis of the therapeutic effect of magnolol on MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease using in vivo 18F-9-fluoropropyl-(+)-dihydrotetrabenazine PET imaging. PLoS One. 2017 Mar 3; 12(3):e0173503. DOI: 10.1371/journal.pone.0173503. eCollection 2017.

11. Wimalasena K. Vesicular monoamine transporters: structure-function, pharmacology, and medicinal chemistry. Medecial research reviews. 2011. № 31(4). P. 483-519

SUMMARY

VISUALIZATION OF DOPAMINERGIC NEURONS DAMAGE BY THE METHOD OF POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY USING TETRABENAZINE-BASED RADIONUCLIDE MARKERS

Abramov A.A., 6th year student
Northern State Medical University;
51, Troitskiy Prosp., Arkhangelsk, 163000, Russian Federation

The article deals with the new method used to visualize damage to dopaminergic neurons using dihydrotetrabenazine-based radionuclide markers for positron emission tomography. The advantage of this

method is the ability to assess the functional activity of dopamine transmission ways in the brain in vivo. Can be used in the course of preclinical trials of new anti-parkinsonian drugs. As well as to assess the severity of the condition in patients with parkinsonism.

Key words: *Parkinson's disease, positron emission tomography, vesicular monoamine transporter, [^{18}F] 9-fluoropropyl-(+)-dihydrotetrabenazine.*

REFERENCES

1. Aslanidis I. P., Mukhortova O. V., Shurupova I. V., Derevyanko E. P., Katunina T. A., Pivnik A. V., Stroyakovsky D. L. Positron emission tomography for staging of patients with malignant lymphomas. Clinical oncohematology. 2010. №2. 119-129. (in Russian).

2. Gotsadze I. D., Davydov M. I., Polotsky B. E, Shiryaev S. V., Dvoinikov S. Yu, Bokeria L. A., Aslanidi I. P., Mukhortova O. V., Shurupova I. V., Rodkevich Z. P., Zaitseva A. Yu. Positron emission tomography in choice of treatment policy in patients with non-small cell lung cancer. Journal of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS. 2007. №2. 31-37. (in Russian).

3. Drug registry of Russia, tetrabenazine. Available at: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_6703.htm [Accessed 27 February, 2019]. (in Russian).

4. Kovalenko V. L., Yanchuk V. P., Kravchenko O. L. Positron emission tomography – modern method of diagnosis and asses of the effectiveness of treatment in oncology. Health care of the Far East. 2008. № 5 (37). 6-11. (in Russian).

5. Eiden L., Weihe E., Schäfer M., Schütz B. The vesicular amine transporter family (SLC18): amine/proton antiporters required for vesicular accumulation and regulated exocytotic secretion of monoamines and acetylcholine. European journal of physiology. 2004. №447(5). P. 636-640

6. Hoffman J. M., Coleman R. E. Perfusion quantitation using positron emission tomography. Invest Radiol. 1992 Dec;27 Suppl 2:S22-6.

7. Hsiao I. T., Weng Y. H., Hsieh C. J., Lin W. Y., Wey S. P., Kung M. P., Yen T. C., Lu C. S., Lin K. J. Correlation of Parkinson disease severity and 18F-DTBZ positron emission tomography. JAMA Neurol. 2014 Jun;71(6):758-66. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.290

8. Kun-Ju Lin, Yi-Hsin Weng, Chia-Ju Hsieh, Wey-Yil Lin, Shiaw-Pyng Wey, Mei-Ping Kung, Tzu-Chen Yen, Chin-Song Lu, Ing-Tsung Hsiao. Brain Imaging of Vesicular Monoamine Transporter Type 2 in Healthy Aging Subjects by 18F-FP-(+)-DTBZ PET. PLoS One. 2013; 8(9): e75952.

9. Sergent J., Zuck E., Lévesque M., MacDonald B. Positron emission tomography study of letter and object processing: empirical findings and methodological considerations. Cereb Cortex. 1992 Jan-Feb;2(1):68-80.

10. Weng C. C., Chen Z. A., Chao K. T., Ee T. W., Lin K. J., Chan M. H., Hsiao I. T., Yen T. C., Kung M. P., Hsu C. H., Wey S. P. Quantitative analysis of the therapeutic effect of magnolol on MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease using in vivo 18F-9-fluoropropyl-(+)-dihydrotetrabenazine PET imaging. PLoS One. 2017 Mar 3;12(3):e0173503. DOI: 10.1371/journal.pone.0173503. eCollection 2017.

11. Wimalasena K. Vesicular monoamine transporters: structure-function, pharmacology, and medicinal chemistry. Medecial research reviews. 2011. № 31(4). P. 483-519

ПОТРЕБЛЕНИЕ МЯСА И БОЛЕЗНИ ИММУНОДЕФИЦИТА

Авдюхин И.Г., Козлов Д.А., студ. 5 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 болезнями иммунодефицита методом ранговой корреляции по Спирмену.

Ключевые слова: *болезни иммунодефицита, потребление мяса, профилактика болезней иммунодефицита.*

Согласно статистическим данным, злокачественные новообразования, болезни системы кровообращения и сахарный диабет II типа являются наиболее значимыми проблемами для здравоохранения Российской Федерации, вызывающими инвалидизацию и сокращение продолжительности жизни населения. Данные заболевания относятся к болезням иммунодефицита [1, 2, 3].

Не исключено, что неполноценное питание, а именно недостаточность белка в рационе – одна из основных причин, приводящих к болезням иммунодефицита.

Экспериментальная часть

Изучены статистические данные о заболеваемости злокачественными новообразованиями, сахарным диабетом II типа, болезнями системы кровообращения и о количестве потребляемых мясных продуктов за период 1990–2000 гг. В качестве метода определения связи между этими величинами было избрано определение коэффициента корреляции рангов по Spearman.

По данным Росстата за период 1990–2000 гг. потребление мяса и мясопродуктов на душу населения в России уменьшилось с 75 кг до 45 кг в год [4] (рис. 1).

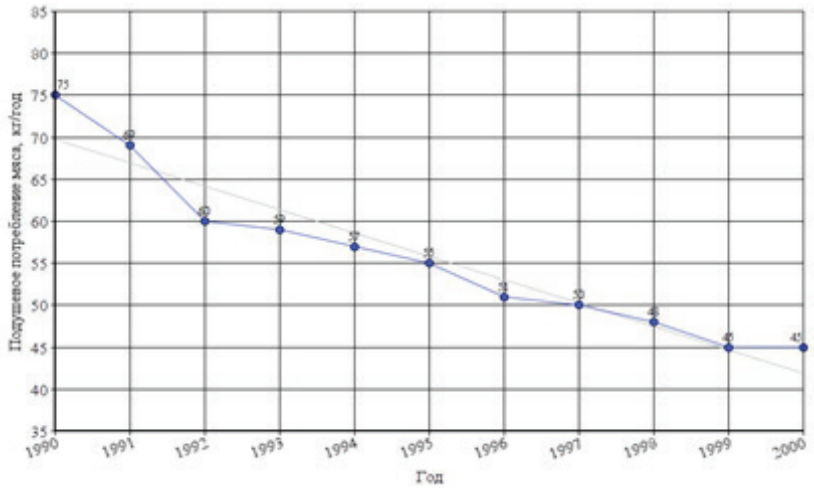


Рис. 1. Подушевое среднегодовое потребление мяса в РФ

В этот же период по данным Росстата и ВОЗ заболеваемость злокачественными новообразованиями (всего, тыс. человек) возрастает с 1665 до 2098 [4, 5] (рис. 2).

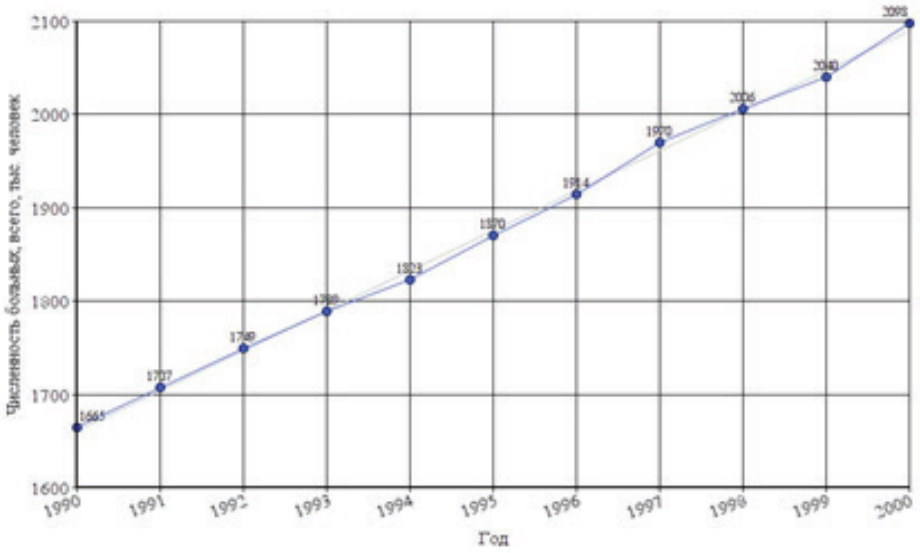


Рис. 2. Численность больных злокачественными новообразованиями; всего, тыс. человек

Также в данный период отмечается рост заболеваемости болезнями системы кровообращения (всего тыс. человек) с 1661 до 2483 [4, 5] (рис. 3) и сахарным диабетом II типа (всего случаев) с 1744322 до 2061782 [4, 5] (рис. 4).

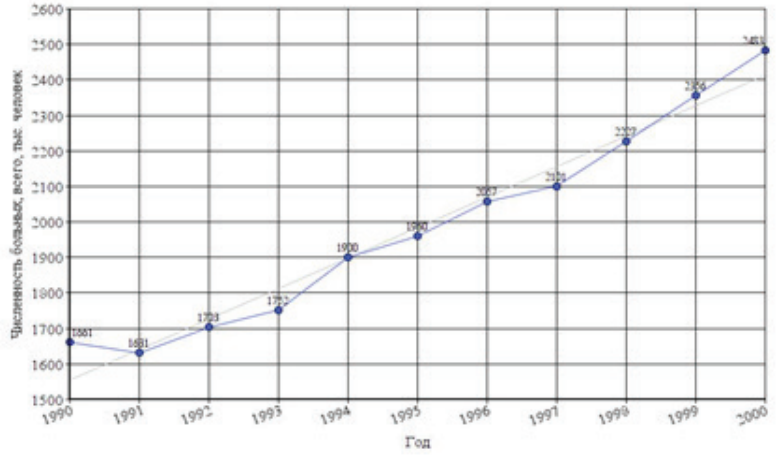


Рис. 3. Численность больных болезнями системы кровообращения; всего, тыс.человек

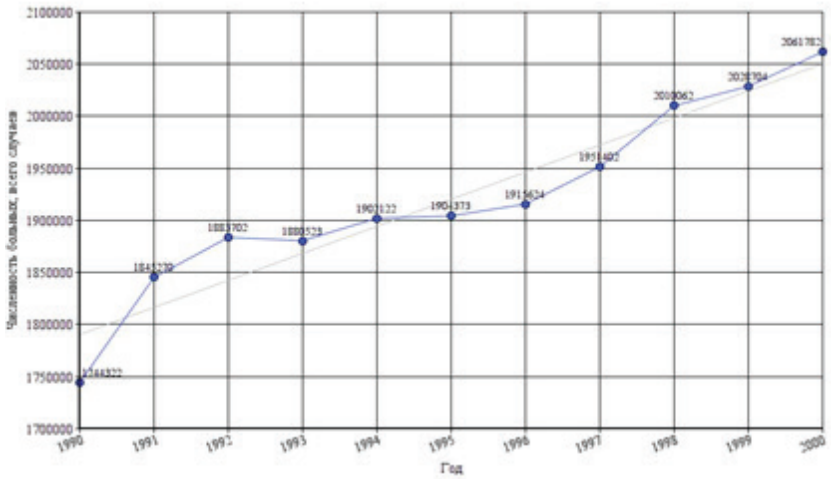


Рис. 4. Численность больных сахарным диабетом II типа, всего случаев

Были рассчитаны коэффициенты корреляции для определения связи между величинами. Коэффициент корреляции между уровнем потребления мясопродуктов и численностью больных злокачественными новообразованиями ρ = –0,954. Коэффициент корреляции между уровнем потребления мясопродуктов и численностью больных болезнями системы кровообращения ρ = –0,907. Коэффициент корреляции между уровнем потребления мясопродуктов и численностью больных сахарным диабетом II типа ρ = –0,907.

Полученные коэффициенты корреляции свидетельствуют о почти полной обратной связи: чем меньше белка в рационе, тем выше заболеваемость злокачественными новообразованиями, болезнями системы кровообращения, сахарным диабетом II типа. Получен результат, противоречащий привычным представлениям о профилактике данных заболеваний.

Вывод

Полученная почти полная обратная зависимость свидетельствует о необходимости изменения питания, а именно нормализации потребления белка, в особенности животного происхождения, в соответствии с рекомендациями НИИ питания РАН, что увеличит устойчивость организма к инфекциям, а значит, снизит заболеваемость болезнями иммунодефицита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков В. Т. Хламидийная теория атеросклероза: гипотеза Ослера и современные исследования // Сиб. мед. журн. (Иркутск). 2004. №2. [Электронное издание] Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/hlamidiynaya-teoriya-ateroskleroza-gipoteza-oslera-i-sovremennye-issledovaniya [Дата обращения: 9.01.2019].
2. Юрьева Элеонора Александровна, Сухоруков Владимир Сергеевич, Воздвиженская Екатерина Сергеевна, Новикова Наталья Николаевна Атеросклероз: гипотезы и теории // Рос вестн перинатол и педиат. 2014. №3. [Электронное издание] Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/ateroskleroz-gipotezy-i-teorii [Дата обращения: 9.01.2019].
3. Фархутдинова Л.М. Новые возможности иммунологии в прогнозе течения сахарного диабета // Вестник Академии наук Республики Башкортостан. 2016. №3 (83). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/novye-vozmozhnosti-immunologii-v-prognoze-techeniya-saharnogo-diabeta [Дата обращения: 10.01.2019].
4. Федеральная служба государственной статистики, Российский статистический ежегодник: Стат.сб./ Госкомстат России. – Р 76 М., 2001. – 679 с.
5. Европейский портал информации здравоохранения [Электронный ресурс]: Путеводитель по базе данных "Здоровье для всех".Режим доступа: https://gateway.euro.who.int/ru/hfa–explorer/. [Дата обращения: 05.01.2019].

SUMMARY

MEAT CONSUMPTION AND IMMUNODEFICIENCY DISEASES

Avdyukhin I.G., Kozlov D.A., 5th year students
Tver State Medical University;
4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russian Federation

The relation between meat consumption and morbidity of immunodeficiency diseases with the help of Spearman rank correlation method.

Key words: *immunodeficiency diseases, meat consumption, prevention of immunodeficiency diseases.*

REFERENCES

1. Volkov V. T. Hlamidijnaja teorija ateroskleroza: gipoteza Oslera i sovremennye issledovanija // Sib. med. zhurn. (Irkutsk). 2004. №2. Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/hlamidiynaya-teoriya-ateroskleroza-gipoteza-oslera-i-sovremennye-issledovaniya [Accessed 9 January, 2019] (in Russian)
2. Jur'eva Jeleonora Aleksandrovna, Suhorukov Vladimir Sergeevich, Vozdvizhenskaja Ekaterina Sergeevna, Novikova Natal'ja Nikolaevna Ateroskleroz: gipotezy i teorii // Ros vestn perinatol i pediat. 2014. №3. Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/ateroskleroz-gipotezy-i-teorii [Accessed 9 January, 2019] (in Russian)
3. Farhutdinova L.M. Novye vozmozhnosti immunologii v prognoze techenija saharnogo diabeta // Vestnik Akademii nauk Respubliki Bashkortostan. 2016. №3 (83). Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/novye-vozmozhnosti-immunologii-v-prognoze-techeniya-saharnogo-diabeta [Accessed 10 January, 2019] (in Russian)
4. Federal'naja sluzhba gosudarstvennoj statistiki, Rossijskij statisticheskij ezhegodnik: Stat.sb./Goskomstat Rossii. – R 76 M., 2001. – 679 s. (in Russian)
5. Evropejskij portal informacii zdravoohranenija: Putevoditel' po baze dannyh "Zdorov'e dlja vseh". Available at: https://gateway.euro.who.int/ru/hfa–explorer/. [Accessed 5 January, 2019].

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ И ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ СУХОГО ЭКСТРАКТА ТИМЬЯНА ЧАСТОЛИСТОГО

Ахметалимова А.М.[1], соискатель; Бокаева А.Б.[1], докторант PhD 2 курса
Руководители: **Ивасенко С.А.**[1], докт. фарм. наук, проф.,
Ахметова С.Б.[1], канд. мед. наук, **Людвичук А.**[2], доктор PhD, проф.
[1]Медицинский университет Караганды;
100008, Караганда, ул. Гоголя, д. 40, Республика Казахстан
[2]Медицинский университет в Люблине;
20-059, Люблин, Al. Рацлавицкий 1, Польша

***E-mail**:* kirra_777@mail.ru

Сухой экстракт тимьяна частолистого (*Thymus crebrifolius* Klok.), эндемичного растения флоры Казахстана, полученный экстракцией растительного сырья ультразвуком, обладает широким спектром антимикробного действия, в том числе в отношении *Helicobacter pylori*, при этом не токсичен.

Ключевые слова: *Тимьян частолистый, ультразвуковой экстракт, антимикробная активность, острая токсичность.*

Возможное сокращение запасов лекарственного растительного сырья *Thymus serpyllum* L. и *Thymus vulgaris* L. приводит к необходимости расширения сырьевой базы официальных лекарственных растений за счет дополнительных растительных источников. Флора Центрального Казахстана включает 12 видов растений рода Тимьян, из них 5 видов являются эндемичными, в том числе, тимьян частолистый (*Thymus crebrifolius* Klok.) [1]. Ранее были изучены только компонентный состав и биологические свойства эфирного масла тимьяна частолистого [2].

Поэтому целью нашей работы является ультразвуковая экстракция травы тимьяна частолистого, произрастающего в природе Центрального Казахстана, исследование антимикробной активности и острой токсичности полученного сухого экстракта.

Экспериментальная часть

Надземная часть тимьяна частолистого была собрана в окрестностях города Жезказган в горах Улытау (N 48°4213′; E 66°5910′), в июне–июле 2016 г., в фазу полного цветения.

Сухой экстракт травы тимьяна частолистого получен двукратной экстракцией воздушно-сухого сырья (листья, цветочные корзинки и тонкие стебли), измельченного до размера 2-3 мм, смесью этанол:вода в соотношении 7:3, без замачивания, соотношение сырья и растворителя 1:20, на ультразвуковой установке при частоте излучения 40 кГц, при комнатной температуре (20-22°С), в течение 30 минут, после ультразвуковой обработки жидкие экстракты фильтруют, объединяют и упаривают на роторном испарителе при температуре 50ºС досуха. Выход сухого экстракта тимьяна частолистого составляет 5,76±0,12 % в пересчете на воздушно-сухое сырье.

Исследование антимикробной и противогрибковой активности проводили по методикам [3, 4], методом разведений с использованием бульона Мюллера-Хинтона. Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) тестируемого экстракта оценивались в отношении контрольных штаммов микроорганизмов из Американской коллекции типовых культур (АТСС), включая 9 штаммов грамположительных бактерий, 6 штаммов грамположительных бактерий и 5 штаммов грибов. Минимальные бактерицидные концентрации (МБК) определяли по методике [5]. Соотношения МБК/МИК рассчитывали для определения бактерицидного или бактериостатического эффекта исследуемого экстракта. Полученные результаты представлены в таблице.

Таблица

Результаты изучения антимикробной активности сухой экстракта тимьяна частолистого

Микроорганизмы	МИК мг/мл	МБК мг/мл	МБК/МИК соотношение
Грамположительные бактерии			
Staphylococcus aureus ATCC6538	0.625	1.25	2

Микроорганизмы	МИК мг/мл	МБК мг/мл	МБК/МИК соотношение
Staphylococcus epidermidis ATCC12228	0.313	0.313	1
Staphylococcus aureus ATCC25923	1.25	2.5	2
Micrococcus luteus ATCC10240	1.25	2.5	2
Bacillus subtilis ATCC6633	0.625	1.25	2
Bacillus cereus ATCC10876	2.5	>20	
Streptococcus pneumoniae ATCC 49619	1.25	1.25	1
Streptococcus pyogenes ATCC 19615	**1.25**	10	8
Streptococcus mutans ATCC 25175	5	10	2
Грамотрицательные бактерии			
Salmonella typhimurium ATCC14028	5	5	1
Klebsiella pneumoniae ATCC13883	2.5	2.5	1
Proteus mirabilis ATCC12453	1.25	1.25	1
Escherichia coli ATCC25922	5	5	1
Pseudomonas aeruginosa ATCC9027	5	5	1
Helicobacter pylori ATCC43504	**0.0625**	**0.250**	4
Грибы			
Candida albicans ATCC102231	**2.5**	10	4
Candida albicans ATCC2091	5	5	1
Candida parapsilosis ATCC22019	5	10	2
Candida glabrata ATCC90030	5	10	2
Candida krusi ATCC14243	**2.5**	10	4
Примечание: > 10 – отсутствие активности, 5-10 – слабая активность, 2,5-5 – умеренно выраженная активность, < 2,5 – выраженная активность.			

Впервые установлено, что сухой экстракт тимьяна частолистого обладает выраженным антибактериальным действием в отношении *Helicobacter pylori*, минимальная ингибирующей концентрации (МИК) составляет 0,0625 мг/мл, минимальная бактерицидная концентрация (МБК) – 0,250 мг/мл. Также сухой экстракт тимьяна частолистого, проявляет выраженную антимикробную активность в отношении 8 штаммов грамположительных бактерий: двух линий штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC6538 и ATCC25923, *Staphylococcus epidermidis* ATCC12228, *Micrococcus luteus* ATCC10240, *Bacillus subtilis* ATCC6633, *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 в концентрациях от 0,313 до 2,5 мг/мл, и вызывает задержку роста культур *Bacillus cereus* ATCC10876, *Streptococcus pyogenes* ATCC19615 в концентрациях от 1,25 до 2,5 мг/мл. Обладает выраженным антимикробным действием в отношении 2 штаммов грамотрицательных бактерий: *Klebsiella pneumoniae* ATCC13883, *Proteus mirabilis* ATCC12453 в концентрациях от 1,25 до 2,5 мг/мл, также вызывает задержку роста 2 штаммов грибов *Candida albicans* ATCC102231 и *Candida krusi* ATCC14243 в концентрации 2,5 мг/мл [6].

Изучение острой токсичности сухого экстракта тимьяна частолистого в эксперименте *in vivo* проводили согласно «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ». На основании полученных данных, сухой экстракт тимьяна частолистого отнесен к группе «Практически нетоксично» (V класс токсичности) по классификации Е.А. Лужникова. Средняя доза сухого экстракта тимьяна частолистого, вызывающая гибель половины членов испытуемой группы (LD_{50}), в опытах не установлена, так как введение максимально технически достижимой концентрации 5 г в 5 мл ДМСО (16.7 г/кг), гибели животных не вызывала.

Выводы

Впервые получен сухой экстракт тимьяна частолистого (*Thymus crebrifolius* Klok.), эндемичного растения флоры Казахстана, полученный экстракцией растительного сырья ультразвуком, который обладает широким спектром антимикробного действия, в том числе в отношении *Helicobacter pylori*, при этом не токсичен. Сухой экстракт тимьяна частолистого может найти применение в медицине в качестве антимикробного средства широкого спектра действия, как индивидуально, так и в комплексной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Флора Казахстана. Под редакцией Н.В. Павлова. Алма-Ата., АН Каз ССР, 1964: Т. 7: 515.

2. Атажанова Г.А. Состав и биологическая активность эфирных масел эндемичных растений Казахстана. Химия природных соединений. 2008; №2: 209-211.

3. Malm A et al. Anti-*Helicobacter pylori* activity *in vitro* of chamomile flowers, coneflower herbs, peppermint leaves and thyme herbs – a preliminary report. *Curr. Issues Pharm. Med. Sci.* 2015; 28: 30-32.

4. French GL. Bactericidal agents in the treatment of MRSA infections – the potential role of daptomycin. *J. Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1107-1117.

5. Grebneva N. Some pharmacological properties of water extracts of the plant collection "Polestell" for the treatment of pulmonary diseases. *Plant resources* 1999; 35: 25-34.

6. Заявка на патент РК № 2018/0531.1 от 31.07.2018. Антимикробное средство растительного происхождения широкого спектра действия / Ахметалимова А.М., Бокаева А.Б., Ивасенко С.А., Ахметова С.Б., Лосева И.В.

SUMMARY

ANTIMICROBIAL ACTIVITY AND ACUTE TOXICITY OF DRY EXTRACT THYMUS CREBRIFOLIUS KLOK

Akhmetalimova A.M., researcher; Bokayeva A.B., 2nd year PhD student
Karaganda Medical University;
10008, Karaganda, st. Gogol, 40, Republic of Kazakhstan

Dry extract *Thymus crebrifolius* Klok., endemic plant of the flora of Kazakhstan, obtained by ultrasound – assisted extraction of plant materials, had wide spectrum of antimicrobial action, including towards *Helicobacter pylori*, while not toxic.

Key words: *Thymus crebrifolius* Klok*., ultrasound extract, antimicrobial activity, acute toxicity.*

REFERENCES

1. Flora Kazakhstana. Pod redakciei N.V. Pavlova. Alma – Ata., AN Kaz SSR, 1964: T. 7: 515.

2. Atazhanova G.A. Sostav i biologicheskaya aktivnost efirnyh masel endemichnyh rastenii Kazakhstana. Himija prirodnyh sodinenii. 2008; №2: 209-211.

3. Malm A et al. Anti-*Helicobacter pylori* activity *in vitro* of chamomile flowers, coneflower herbs, peppermint leaves and thyme herbs – a preliminary report. *Curr. Issues Pharm. Med. Sci.* 2015; 28: 30-32.

4. French GL. Bactericidal agents in the treatment of MRSA infections – the potential role of daptomycin. *J. Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1107-1117.

5. Grebneva N. Some pharmacological properties of water extracts of the plant collection "Polestell" for the treatment of pulmonary diseases. *Plant resources* 1999; 35: 25-34.

6. Zajavka na patent RK № 2018/0531.1 ot 31.07.2018. Antimikrobnoe sredstvo rastitelnogo proishojdeniya shirokogo spectra deistviya / Akhmetalimova A.M., Bokayeva A.B., Ivasenko S.A., Akhmetova S.B., Loseva I.V.

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОЗВОДНЫХ ДИАЗИНОВ И ТИАЗИНОВ

Бадажкова В.Д., магистрант 1 года обучения, Щукина А.В., магистрант 2 года обучения
Руководитель: **Лалаев Б.Ю.,** к.х.н., заведующий кафедрой ХТЛВ, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет;
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

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

Изучено влияние производных 1,3-диазинов и 1,3-тиазинов, содержащих различные заместители на острое экссудативное воспаление у мышей, вызванное субплантарным введением формалина, и хроническое пролиферативное воспаление у крыс, вызванное имплантацией ватных дисков под кожу.

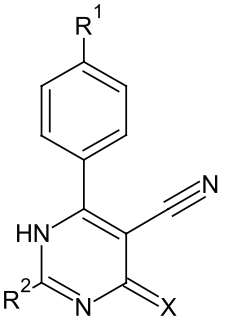
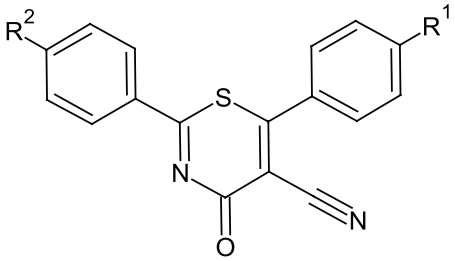
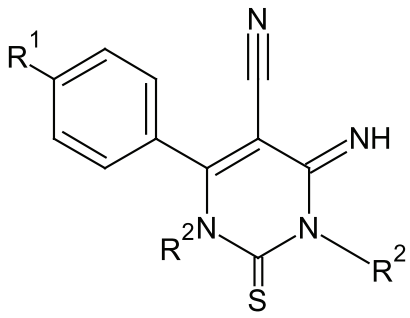
***Ключевые слова:** 1,3-диазины, 1,3-тиазины, формалиновый отек, ватная гранулема.*

Введение

R. Leino и др. коллегами из Laboratory of Organic Chemistry, Åbo Akademi, Finland, были получены различные производные 1,3-диазинов и 1,3-тиазинов, строение двадцати полученных производных приведено в таблице 1.

Таблица 1

Строение исследуемых веществ

	**1**: R^1 = H, R^2 = фенил, X = NH; **2**: R^1 = H, R^2 = 3-нитрофенил, X = NH; **3**: R^1 = метил, R^2 = фенил, X = NH; **4**: R^1 = H, R^2 = 3-нитрофенил, X = NH; **5**: R^1, R^2 = фенил, X = O; **6**: R^1 = метил, R^2 = фенил, X = O; **12**: R^1 = H, R^2 =NH, X = NH; **13**: R^1 =метил, R^2 = NH, X = NH;
	**7**: R^1, R^2 = H; **8**: R^1 = H, R^2 = метил; **9**: R^1, R^2 = метил; **10**: R^1 = NO_2, R^2 = H; **11**: R^1 = NO_2, R^2 = метил;
	**14**: R^1 = метил, R^2 = этил; **15**: R^1 = H, R^2 = метил; **16**: R^1 = H, R^2 = этил; **17**: R^1 = метил, R^2 = метил; **18**: R^1 = H, R^2 = аллил; **19**: R^1 = H, R^2 = бензоил; **20**: R^1 = метил, R^2 = бензоил

Из литературы известно, что производные пиримидина и тиазина обладают широким спектром биологической активности: антимикробной, анальгетической, противовоспалительной и др. [1,2]. Целью данной работы являлось изучение противовоспалительной активности полученных производных. Для этого

у лабораторных животных (крыс и мышей) вызывают патологию (воспаление) и вводят исследуемые вещества, после чего сравнивают изменение воспаления у животных, получающих вещества, и у контрольной группы. После обработки полученных результатов делают вывод об активности вводимого вещества.

Экспериментальная часть

Моделирование патологий – острого и хронического воспаления проводили по методикам, описанным в руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств. [3]

Оценка влияния на острое экссудативное воспаление

Для оценки влияния на острое экссудативное воспаление пяти мышам в желудок вводили 0,5 мл суспензии исследуемого вещества в концентрации 4мг/мл. Через час онкометрически оценивали объём лапы (в мм) и вводили 0,1 мл 2% раствора формалина. Через 3 ч и 24 ч после введения формалина повторяли измерение объёма лапы. Изменение отека рассчитывали по формуле:

$$\Delta = \frac{\text{средний размер после формалина} - \text{средний размер до формалина}}{\text{средний размер до формалина}} \cdot 100\%$$

Всего было исследовано 19 веществ. Вещество 17 перешло в жидкую фазу и в исследованиях не использовалось. Подробные результаты для вещества 1 представлены на рисунке 1, результаты для всех веществ и контроля представлено в таблице 2.

1			
t / №	до	3 ч	24 ч
1	1,54	2,27	2,16
2	1,76	2,39	2,3
3	1,27	2,2	2,07
4	1,84	2,48	2,5
5	1,1	2,27	2,36
среднее	1,502	2,322	2,278
Δ, %		54,59	51,66

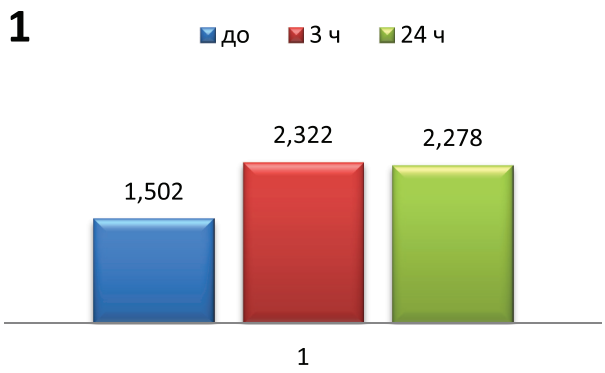


Рис. 1. Результаты изучения влияния вещества 1 на острый отек

Таблица 2

Изменение отека (δ,%) для всех групп мышей

Вещество:	1	2	3	4	5	6	7
Δ 3ч, %	54,59	89,81	106,46	66,77	73,68	74,40	76,48
Δ 24ч, %	51,66	72,93	91,81	118,78	129,53	141,97	132,52
Вещество:	8	9	10	11	12	13	14
Δ 3ч, %	71,71	97,84	93,77	61,00	97,82	88,47	100,97
Δ 24ч, %	111,80	155,56	135,05	131,23	95,64	84,18	147,90
Вещество:	15	16	17	18	19	20	контроль
Δ 3ч, %	100,95	113,64	-	121,78	78,58	102,62	36,1
Δ 24ч, %	97,14	95,89	-	119,31	112,48	94,21	51

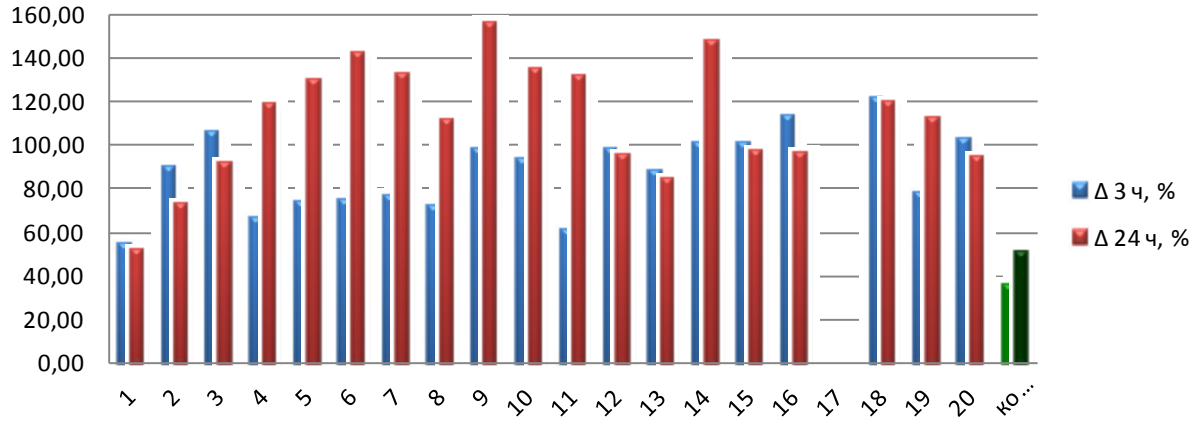


Рис. 2. Сравнительная диаграмма для всех исследуемых веществ

Для всех веществ относительное изменение отека превосходит контрольные данные: разница составляет от 22% (вещество 2) до 105% (вещество 9). Это говорит о том, что вещества обладают провоспалительной активностью.

Оценка влияния на хроническое пролиферативное воспаление

Для оценки влияния на хроническое пролиферативное воспаление крысам имплантировали 5 ватных дисков под кожу вдоль позвоночника. После имплантации крысам в желудок вводили 1 мл суспензии исследуемого вещества в концентрации 10 мг/мл в течение 7 дней. На восьмой день ватные диски извлекли, взвесили, высушили и взвесили еще раз. Влияние веществ на воспаление оценивали по разнице массы дисков до и после высушивания. Расчет проводили по формуле:

$$\Delta = \frac{\text{разница массы для вещества} - \text{разница массы для контроля}}{\text{разница массы для контроля}} \cdot 100\%$$

Были исследованы вещества 1, 2, 3, 16, 18. Контрольный диск 4 целым извлечь не удалось. Данные эксперимента приведены в таблице 3.

В этом опыте так же не была выявлена противовоспалительная активность, данные контроля показывают лучший результат, чем проверяемые вещества.

Таблица 3

Значения средней разницы массы дисков и значение относительного изменения воспаления

	разница масс шариков до и после высушивания					
вещество / Диск	1	2	3	16	18	контроль
1	86,30	26,55	28,90	38,15	23,55	50,35
2	38,85	25,40	53,15	15,00	46,70	26,75
3	39,65	41,55	48,20	32,25	53,50	28,40
4	46,20	66,10	41,85	44,00	28,35	-
5	32,30	29,00	32,40	32,40	39,80	17,00
среднее	48,66	37,72	40,90	32,36	38,38	30,63
Δ,%	58,89	23,17	33,55	5,67	25,32	

Данные по относительному изменению воспаления для пяти веществ, проверенных по двум методам приведены на рисунке 3.

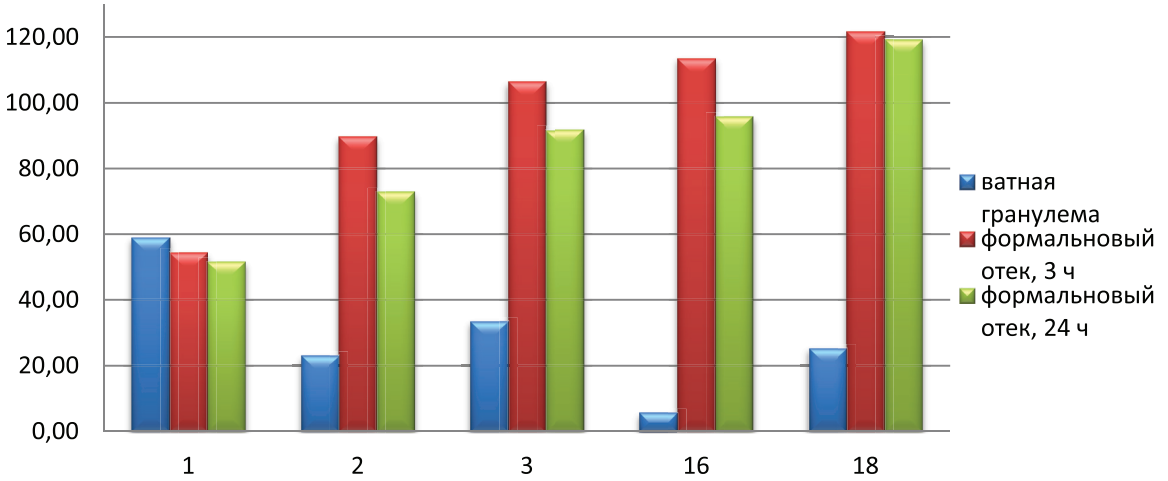


Рис. 3. Сравнительная диаграмма по двум методам оценки влияния на острое и хроническое воспаление

Выводы

В результате оценки влияния двадцати производных 1,3-диазинов и 1,3-тиазинов на острое экссудативное воспаление и хроническое пролиферативное воспаление установлено, что все вещества обладают провоспалительным эффектом, причем в случае острого отека этот эффект проявляется сильнее, чем при хроническом отеке.

ЛИТЕРАТУРА

1. El-Agrody A. et al. Heteroaromatization with 4-Hydroxycoumarin Part II: Synthesis of Some New Pyrano [2, 3-d] pyrimidines,[1, 2, 4] triazolo [1, 5-c] pyrimidines and Pyrimido [1, 6-b]-[1, 2, 4] triazine Derivatives // Molecules. – 2001. – Т. 6. – №. 6. – С. 519-527.

2. Carotti A. et al. Synthesis and monoamine oxidase inhibitory activity of new pyridazine-, pyrimidine-and 1, 2, 4-triazine-containing tricyclic derivatives //Journal of medicinal chemistry. – 2007. – Т. 50. – №. 22. – С. 5364-5371.

3. Миронов А. Н. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. – 2012. – С. 749-751.

SUMMARY

ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF DIAZINS AND TIAZINS

Badazhkova V.D., 1st year MS student
Shykina A.V., 2nd year MS student
Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
14 Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The effect of derivatives of 1,3-diazines and 1,3-thiazins containing various substitutes on acute exudative inflammation in mice caused by subplanar administration of formalin and chronic proliferative inflammation in rats caused by implantation of cotton disks under the skin was studied.

***Key words**: 1,3-diazines, 1,3-thiazins, formalin edema, cotton granuloma.*

REFERENCES

1. El-Agrody A. et al. Heteroaromatization with 4-Hydroxycoumarin Part II: Synthesis of Some New Pyrano [2, 3-d] pyrimidines,[1, 2, 4] triazolo [1, 5-c] pyrimidines and Pyrimido [1, 6-b]-[1, 2, 4] triazine Derivatives // Molecules. – 2001. – Т. 6. – №. 6. – С. 519-527.

2. Carotti A. et al. Synthesis and monoamine oxidase inhibitory activity of new pyridazine-, pyrimidine-and 1, 2, 4-triazine-containing tricyclic derivatives //Journal of medicinal chemistry. – 2007. – Т. 50. – №. 22. – С. 5364-5371.

3. Mironov, AN and others. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. – 2012. – p. 749-751

ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НАНОЧАСТИЦ, ПОЛУЧЕННЫХ МЕТОДОМ «ЗЕЛЕНОГО» СИНТЕЗА

Белова М.М., студ. 4 курса
Руководитель: **Шипунова В.О.**, к.б.н., с.н.с., **Чередниченко М.Ю.**, к.б.н. доцент
ФГБОУ ВО РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева,
127550, Москва, ул. Тимирязевская, д. 49, Российская Федерация

E-mail: belova.pavla2015@yandex.ru

Были получены серебряные наночастицы (НЧ) с использованием водных экстрактов асептических растений и каллуса *Lavandula angustifolia* Mill. Проведен анализ морфологии полученных НЧ, а также была изучена их антибактериальная активность.

Ключевые слова: *наночастицы, «зеленый» синтез, культура in vitro, лаванда*

Современные нанотехнологии открывают широкие возможности для разработки перспективных методов борьбы со многими заболеваниями. Методы, использующиеся в настоящее время для синтеза наночастиц (НЧ), часто дорогие, трудоемкие и неэкологичные. Необходим альтернативный, экономически более выгодный и экологически безопасный метод производства наноструктур. Растительные метаболиты особенно перспективны для так называемого «зеленого» синтеза благодаря низкой стоимости выращивания, короткой продолжительности синтеза, безопасности и масштабируемости производства. В таком способе создания НЧ используются вторичные метаболиты (ВМ) – органические вещества, синтезируемые организмом, но не требующиеся для его роста и развития. Многие ВМ, продуцируемые растениями, являются экономически важными продуктами, использующимися в фармацевтической, косметической, пищевой промышленности. Способы культивирования *in vitro* позволяют получать большое количество здорового растительного материала в короткие сроки, а также выделять необходимые ВМ круглый год.

Экспериментальная часть

Объектами наших исследований служили растения *Lavandula angustifolia* Mill. (лаванда узколистная) сорта Munstead (Lamiaceae Mart.).

Водные экстракты были получены из асептических растений и каллуса лаванды узколистной [1]. Серебряные наночастицы получали методом «зеленого» синтеза [1, 3]. В процессе синтеза были измерены спектры поглощения в диапазоне 350...600 нм для подтверждения формирования НЧ. Наличие пика поверхностного плазмонного резонанса является качественным критерием наличия в системе металлических частиц [2].

Для изучения формы и размеров синтезированных НЧ были получены изображения при помощи трансмиссионного электронного микроскопа [1].

Для определения бактерицидной активности полученных серебряных наночастиц использовали 5 штаммов бактерий: *Staphylococcus aureus* штамм Z 73-14, *Staphylococcus haemolyticus* штамм F 1059-16, *Klebsiella pneumoniae* штамм Ts 45-16, Acinetobacter *baumannii* штамм Ts 50-16, *Stenotrophomonas maltophilia* штамм R 363-17. Штаммы микроорганизмов были предоставлены НИЦ эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи.

Ночную культуру (5 мл) бактериального штамма разбавляли и доводили до оптической плотности OD_{600}=0,6. Полученную культуру (2 мл) осаждали центрифугированием (3000 g, 10 мин.), клетки ресуспендировали в таком же объеме 5 мМ HEPES(4-(2-гидроэксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота)-HCl pH 7,2; мутность полученной суспензии соответствовала стандарту мутности МакФарланда 0,5. Далее бактериальную культуру разбавляли в 100 раз таким же буфером (конечная плотность клеток составляла 10^6 клеток/мл). Наночастицы добавляли к клеткам в максимальной концентрации и 10-кратном разведении по оптической плотности OD_{360}=2 в буфере HEPES.

Эксперимент проводили трижды.

После ночной инкубации при 37 °C визуально оценивали наличие и размер колоний.

В опыте по синтезу металлических НЧ было показано, что интенсивность пика плазмонного резонанса в вариантах с каллусным экстрактом была выше, чем с растительным экстрактом.

При оценке морфологических показателей были получены изображения изучаемых образцов. Все серебряные НЧ имели округлую форму, их размер варьировал от 9 до 35 нм (рис.).

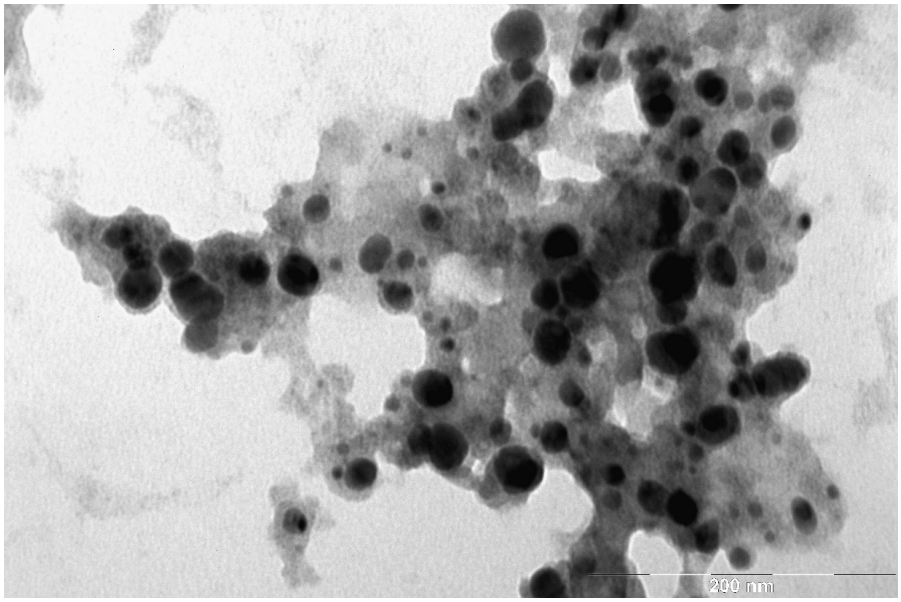


Рис. Внешний вид серебряных наночастиц, полученных из растительного экстракта. Шкала 200 нм

В опыте по исследованию бактерицидных свойств полученных экстрактов и наночастиц было предварительно установлено, что экстракты растений и каллуса *L. angustifolia*, а также серебряные НЧ, оказывают отрицательное влияние на рост большинства исследуемых в данном опыте болезнетворных микроорганизмов. При этом частицы оказывали больший эффект, нежели экстракты. Разницы между влиянием изначальной концентрации НЧ и разведенными в 10 раз НЧ не было выявлено. В нескольких вариантах с использованием экстракта из каллуса бактерии стафилококка образовывали пленку на поверхности жидкой питательной среды, что может свидетельствовать о наличии особых агрессивных для бактерий веществ в составе каллусного экстракта.

Выводы

1. Методом «зеленого» синтеза были получены серебряные наночастицы Синтез НЧ с использованием каллусного экстракта проходил эффективнее, чем с растительным экстрактом. Все серебряные НЧ имели округлую форму, их размер варьировал от 9 до 35 нм;
2. По предварительным данным можно сказать, что экстракты растений и каллуса лаванды узколистной, а также серебряные НЧ оказывают бактерицидное действие на штаммы болезнетворных бактерий.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РНФ № 17-74-20146.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белова М.М., Чередниченко М.Ю., Шипунова В.О., Деев С.М. «Зеленый» синтез наночастиц с использованием асептических растений *Lavandula angustifolia* Mill. // IV Гаммермановские чтения: сборник научных трудов 30-31 января 2019 г. М.: РУСАЙНС, 2018. С. 32-37.

2. Федорова О.А., Кулакова И.И., Сотникова Ю.А. Методы оптической спектроскопии (методическое пособие к задачам спецпрактикума кафедры химии, нефти и органического катализа). М., 2015.

3. Makarov V.V., Makarova S.S., Love A.J. Biosynthesis of Stable Iron Oxide Nanoparticles in Aqueous Extracts of *Hordeum vulgare* and *Rumex acetosa* Plants // Langmuir. 2012. Vol. 28. P. 1-5.

SUMMARY

STUDYING THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF NANOPARTICLES, OBTAINED BY THE «GREEN» SYNTHESIS METHOD

Belova M.M., 4th year student
Russian Timirjazev State Agrarian University,
127550, Moscow, st. Timiryazevskaya, 49, Russian Federation

Silver nanoparticles (NPs) were obtained using aqueous extracts of aseptic plants and callus of *Lavandula angustifolia* Mill. The morphology and antibacterial activity of NPs were studied.

Key words: *nanoparticles, «green» synthesis, in vitro culture, lavender.*

REFERENCES

1. Belova M.M., Cherednichenko M.Yu., Shipunova V.O., Deev S.M. "Green" synthesis of nanoparticles using aseptic plants *Lavandula angustifolia* Mill. // IV Hammerman readings: a collection of scientific papers January 30-31, 2019, M.: RUSAINS, 2018. P. 32-37.

2. Fedorova, O.A, Kulakova, I.I., Sotnikova, Yu.A. Optical spectroscopy methods (methodological manual for the tasks of the special practical work of the Department of Chemistry, Petroleum and Organic Catalysis). M., 2015.

3. Makarov V.V., Makarova S.S., Love A.J. Biosynthesis of Stable Iron Oxide Nanoparticles in Aqueous Extracts of *Hordeum vulgare* and *Rumex acetosa* Plants // Langmuir. 2012. Vol. 28. P. 1-5.

БЕЛКОВЫЙ ПРОФИЛЬ МИКРОВЕЗИКУЛ, ПРОДУЦИРУЕМЫХ ЕСТЕСТВЕННЫМИ КИЛЛЕРАМИ ЛИНИИ NK-92

Березкина М.Э., студ. 4 курса, Александрова Е.П., студ. 4 курса
Руководитель: **Кореневский А.В.,** д.б.н., ст.н.с.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»,
199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3, Российская Федерация

E-mail: mari-xari@list.ru

NK-клетки и продуцируемые ими микровезикулы играют важную роль в системе врожденного иммунитета. В данном исследовании мы сравнили белковые профили NK-клеток и их микровезикул. Были идентифицированы возможные белки и определены их функции.

Ключевые слова: *естественные киллеры, микровезикулы, протеомный профиль.*

Способность клеток передавать биоактивные молекулы клеткам реципиента и внеклеточной среде является фундаментальным требованием как для нормальной физиологии, так и для патогенеза заболевания. Традиционно считалось, что за клеточную передачу сигналов ответственны растворимые факторы, высвобождаемые из клеток. Но недавние исследования выявили фундаментальную роль микровезикул (МВ) в этих процессах [1]. МВ являются гетерогенными мембранными образованиями, которые выделяются с поверхности клеток во внеклеточную среду в строго регулируемом процессе [2]. Благодаря их способности переносить биоактивные молекулы, включая белки, ДНК, мРНК и микроРНК, а также наличию специфических рецепторов на поверхности, МВ показывают большие перспективы как инструмент для продвинутой диагностики и терапии [3]. Естественные киллеры (NK-клетки) являются ключевыми клетками системы врожденного иммунитета. В регуляторной и цитотоксической активности NK-клеток могут участвовать вырабатываемые ими МВ.

В связи с вышеизложенным, цель данной работы – изучение белковых профилей NK-клеток и их МВ.

Экспериментальная часть

Клетки линии NK-92, воспроизводящие основные характеристики NK-клеток, культивировали в полной ростовой среде на основе α-МЕМ. Для выделения клеток и их МВ культуру подвергали дифференциаль-

ному центрифугированию (200g, 9900g, 19800g). Полученные пробы лизировали в буфере ReadyPrep 2-D Sample buffer и освобождали от мембран, удаляли соли в колонках Vivaspin 500. Суспензию белков подвергали двумерному электрофорезу в камерах Protean i12 IEF Cell и Mini-Protean TGX™ Stain-Free PrecastGel, после чего окрашивали Кумасси G250 (Диаэм). Белковые пятна трипсинолизировали и экстрагировали пептиды, растворяли их в 5% фазе А и анализировали на масс-спектрометре ESI-Q-TOF 6538 UHD (Agilent Technologies), совмещенном с хроматографической системой Agilent. Идентификацию белков осуществляли относительно баз данных SwissProt и NCBI таксономическим ограничением для вида *Homo Sapiens* при помощи программы Spectrum Mill MS Proteomic Workbench (Rev B.04.00.127; Agilent Technologies).

В ходе электрофоретического разделения белков в двух направлениях были получены электрофореграммы, соответствующие белковому профилю клеток и их МВ (рис.), которые свидетельствуют о значительных различиях в мажорных и минорных компонентах протеома клеток и их МВ. Для выяснения причин этих различий нами была предпринята попытка изучить частичный протеом МВ и сравнить его с протеомом продуцирующих их клеток.

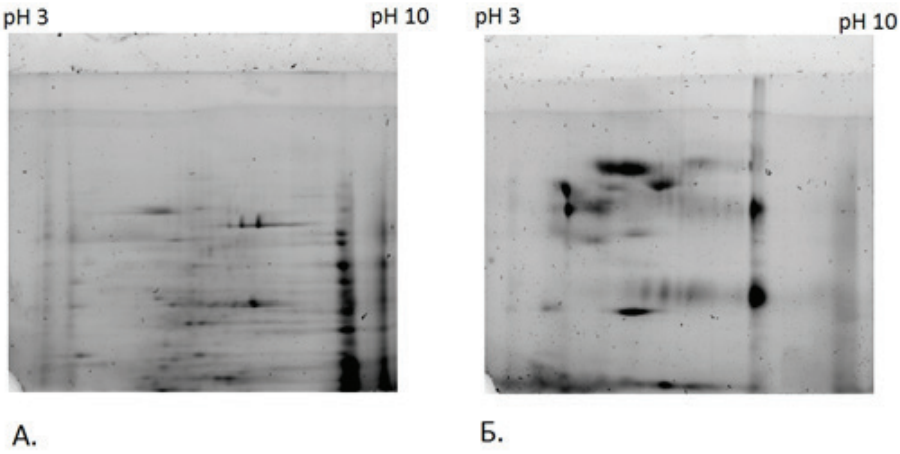


Рис. Электрофореграммы, полученные в результате двумерного электрофоретического разделения белков: (А) в NK-клетках линии NK-92; (Б) в микровезикулах, образованных NK-клетками линии NK-92

Суммарно в клетках и образованных ими МВ было идентифицировано 52 белка. NK-клетки линии NK-92 и образуемые ими МВ характеризуются широким спектром белков с границами молекулярных масс от 10 до 125 кДа и диапазоном изоэлектрических точек от 3,0 до 10,0. С помощью масс-спектрометрического анализа были идентифицированы белки с различными функциями и свойствами, обеспечивающими возможность многосторонней регуляции клеточного метаболизма.

В соответствии с путями биогенеза МВ их протеом представляет собой белковые молекулы клеточного происхождения. Независимо от типа клетки в МВ присутствуют белки, вовлеченные в сам процесс формирования везикул. В нашей работе из таких белков в исследуемых МВ были обнаружены белки теплового шока, актин, виментин и другие компоненты цитоскелета, белки-участники метаболизма. Нам, кроме того, удалось идентифицировать некоторые специфические для NK-клеток белки, в частности гранзим А, а также ядерные белки.

Полученные данные масс-спектрометрического анализа позволяют предположить, что выделенные нами МВ имеют эктосомальную природу. Так, нами были идентифицированы различные изоформы белков цитоскелета, а также ядерные белки (гистоны и гетерогенные ядерные рибонуклеопротеины), белки митохондрий (β-субъединица митохондриальной АТФазы), эндоплазматического ретикулума (кальретикулин) и аппарата Гольджи, которые не идентифицируются в экзосомах. В пользу данного предположения также можно отнести наличие в выделенных МВ хлоридного внутриклеточного ионного канала 1. Однако известно, что идентифицированный нами в МВ цитотоксический белок гранзим А не имеет цитоплазматической изоформы, которые преимущественно содержатся в эктосомах. Таким образом, обнаружение гранзимов в составе МВ не позволяет однозначно указать на происхождение этих частиц.

Выводы

Белковые профили клеток линии NK-92 и их МВ различаются: в МВ определяется меньшее количество групп белков по молекулярной массе и большее разнообразие индивидуальных белков. Полученные нами предварительные данные могут расширить имеющиеся представления о коммуникации клеток и указывают на новые механизмы взаимодействия NK-клеток и клеток-мишеней, что может способствовать выработке стратегии поиска фармацевтических субстанций, обладающих точечным терапевтическим эффектом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tricarico C., Clancy J., D'Souza-Schorey C. Biology and biogenesis of shed microvesicles. Small GTPases, 2016; 8(4): 220–232. DOI:10.1080/21541248.2016.1215283

2. Sokolov D. I., Ovchinnikova O. M., Korenkov D. A., Viknyanschuk A. N., Benken K. A., Onokhin, K. V., & Selkov, S. A. Influence of peripheral blood microparticles of pregnant women with preeclampsia on the phenotype of monocytes. Translational Research, 2016; 170: 112–123. DOI:10.1016/j.trsl.2014.11.009

3. Fleissner F., Goerzig Y., Haverich A., Thum T. Microvesicles as Novel Biomarkers and Therapeutic Targets in Transplantation Medicine. American Journal of Transplantation, 2011; 12(2): 289–297. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03790.x

SUMMARY

PROTEIN PROFILE OF MICROVESICLES PRODUCED BY THE NK-92 CELL LINE

Berezkina M.E., 4th year student, Alexandrova E.P., 4th year student
D. O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology
3, Mendeleevskaya line, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation

Natural killer cells and the microvesicles they produce play an important role in the innate immune system. In this study, we compared the protein profiles of natural killer cells and their microvesicles. Possible proteins have been identified and their functions defined.

Keywords: *natural killer cells, microvesicles, proteome profile.*

REFERENCES

1. Tricarico C., Clancy J., D'Souza-Schorey C. Biology and biogenesis of shed microvesicles. Small GTPases, 2016; 8(4): 220–232. DOI:10.1080/21541248.2016.1215283

2. Sokolov D. I., Ovchinnikova O. M., Korenkov D. A., Viknyanschuk A. N., Benken K. A., Onokhin, K. V., & Selkov, S. A. Influence of peripheral blood microparticles of pregnant women with preeclampsia on the phenotype of monocytes. Translational Research, 2016; 170: 112–123. DOI:10.1016/j.trsl.2014.11.009

3. Fleissner F., Goerzig Y., Haverich A., Thum T. Microvesicles as Novel Biomarkers and Therapeutic Targets in Transplantation Medicine. American Journal of Transplantation, 2011; 12(2): 289–297. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03790.x

ИЗУЧЕНИЕ АКТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНОГО ЭТИЛТИОБЕНЗИМИДАЗОЛА С ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТОЙ

Болотина Ю.Д., студ. 3 курса
Руководитель**: Болотова В.Ц.,** канд.фарм.наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.14, лит. А

***E-mail*:** yulia.bolotina.98@mail.ru

Проведена оценка влияния нового соединения этилтиобензимидазола фумарат на физическую работоспособность нетренированных животных при однократном пероральном введении. Установлено, что

изучаемое средство увеличивает выносливость животных в 2 раза по сравнению с этилтиобензимидазола гидрохлоридом.

Ключевые слова: *физическая работоспособность, челночное плавание, этилтиобензимидазола фумарат, актопротекторная активность.*

Выполнение длительных и интенсивных физических нагрузок вызывает развитие утомления, характеризующегося нарушением энергетического обмена в клетках, включая скелетную мышцу. В патогенезе утомления одно из важных мест занимает гипоксия [1]. Именно поэтому одним из перспективных направлений нормализации энергетического обмена и повышения физической работоспособности является поиск новых средств, способных устранять все уровни гипоксического повреждения клеток. Среди них достаточно эффективными являются препараты на основе интермедиатов цикла трикарбоновых кислот [2].

Экспериментальная часть

Исследования проводились на 48 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 содержались в стандартных условиях сертифицированного вивария на обычном пищевом рационе, со свободным доступом к воде и корму.

Лабораторные животные были рандомизированы на 3 группы (n = 8). Первая группа получала новое соединение этилтиобензимидазола фумарат (ЭТБИФ) в дозе 25 мг/кг, вторая группа получала референсный препарат из группы актопротекторов – этилтиобензимидазола гидрохлорид (ЭТБИГХ), предназначенный для сохранения и повышения работоспособности в обычных и осложненных условиях, в дозе 25 мг/кг. **Животным контрольной группы вводили 0,9% натрия хлорид (NaCl) в эквиобъемных количествах.**

Тест челночного плавания осуществлялся в специальном плавательном бассейне длиной 1,5 м, шириной не менее 20 см и глубиной 40 см. Бассейн заполнялся на половину своей глубины десатурированной водой температуры 22 – 24° С. Для формирования стимула к плаванию животных в заданном направлении, в финишной зоне бассейна над его торцевой стенкой в недоступной для находящихся на уровне воды животных закреплялась проволочная кормушка с запахом привлекательного корма. Не менее чем за 2 часа до начала исследования животных лишали воды и корма. За 30 минут до начала эксперимента, после взвешивания, животному в области межреберья фиксировалось утяжеление (7,5% от массы тела). Предварительно обученные плаванию в бассейне животные помещались в воду в стартовой зоне головой по направлению к финишной зоне. Секундомер включали при начале перемещения животного в сторону финишной зоны и выключали при ее достижении. После этого животное без какого-либо периода отдыха сразу же возвращали в стартовую зону для нового заплыва. Оценивали скорость плавания, время удержания высокой работоспособности, суммарную дистанцию и время плавания до отказа. Эксперимент прекращали, если продолжительность плавания животного превышало 60 с, после чего животное извлекали из воды, обсушивали мягкой тканью и помещали в стандартную клетку [3, 4].

Статистическую обработку полученных данных проводили в программе Statistica 6.0 с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Числовые данные, приводимые в таблице, представлены в виде: средняя арифметическая (M) ± стандартная ошибка среднего (m). Уровень доверительной вероятности был задан равным 95%.

В настоящем исследовании было установлено, что в группе мышей, которым вводили ЭТБИГХ, достоверно увеличивалось время удержания высокой работоспособности, суммарная дистанция плавания до отказа и суммарное время плавания их до отказа в 2,2 раза, в 4 раза и 3,7 раза соответственно по сравнению с контрольной группой животных. Соединение ЭТБИФ достоверно увеличивало время удержания высокой работоспособности, суммарную дистанцию плавания до отказа и суммарное время плавания до отказа животных в 1,12 раза, в 7,4 раза и 5,75 раза соответственно по сравнению с контрольной группой мышей. Результаты наших исследований коррелируют с таковыми, полученными в серии экспериментов, ранее проведённых Дулеповым А. Д. и Радько С. В. [5].

Таблица

Влияние однократного перорального введения ЭТБИФ на физическую работоспособность мышей в тесте «челночного плавания»

№ n/n	Показатель	Контрольная группа	ЭТБИГХ 25 мг/кг	ЭТБИФ 25 мг/кг
1.	Скорость плавания, стартовая фаза, м/мин	6,1±2,5	7,5±2,5[1]	11,0±3,7[1,2]
2.	Время удержания высокой работоспособности, сек	250,0±34,6	541,0±40,0[1]	281,0±25,3[1,2]
3.	Суммарная дистанция плавания до отказа, м	35,4±2,8	142,0±23,5[1]	262,0±28,2[1,2]
4.	Суммарное время плавания до отказа, мин	11,4±1,3	41,9±6,2[1]	65,5±16,5[1,2]

Примечание: 1 – достоверные отличия от группы контроля (P<0,05); 2 – достоверные отличия от группы ЭТБИГХ (P<0,05).

Выводы

1. Исследуемое соединение этилтиобензимидазола фумарат (доза 25 мг/кг) при однократном пероральном введении повышает выносливость и работоспособность мышей.

2. Актопротекторная активность этилтиобензимидазола фумарата превосходит актопротекторную активность препарата сравнения этилтиобензимидазола гидрохлорида (доза 25 мг/кг), повышая выносливость и работоспособность животных в 1,6 раза и в 2 раза соответственно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лукьянова. Л.Д Митохондриальная дисфункция – типовой патологический процесс, молекулярный механизм гипоксических состояний. В Моногр: Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и клинические аспекты. П/ред. Лукьяновой Л.Д., Ушакова И.Б. – Москва. – 2004. – С. 8-50.

2. Оковитый С.В., Радько С.В. Влияние различных фармакологических веществ на восстановление физической работоспособности после нагрузок в эксперименте. Эксперим. клин фармакол. − 2018; 81(4): 28-32.

3. Шустов Е.Б., Болотова В.Ц. Биологическое моделирование процесса формирования утомления при выполнении физических нагрузок. Биомедицина № 3, 2013, С. 95–104.

4. Каркищенко В.Н., Каркищенко Н.Н. Методы доклинических исследований в спортивной фармакологии // Спортивная медицина, 2013, No1, с. 7-17.

5. Дулепов А. Д., Радько С. В. Острая токсичность и влияние на физическую работоспособность нового производного этилтиобензимидазола при однократном и курсовом введении. //Фундаментальная наука в современной медицине 2018: материалы сателл. Дистанционной науч.- практич. конф. студентов и молодых ученых /под. ред. А.В. Сикорского, О.К. Дорониной, Т.В., Т.В. Горлачёвой, Ф.И. Висмонта – Минск: БГМУ, 2018 – С.109-113.

SUMMARY

INVESTIGATION OF ACTOPROTECTIVE ACTIVITY OF A NEW BENZIMIDAZOLE AND DICARBOXYLIC ACID DERIVATIVE

Bolotina Yu.D., 3rd year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Evaluation of the influence of a new compound ethylthiobenzimidazole fumarate on the physical performance of untrained animals with a single oral administration was carried out. It was established that the studied pharmacological agent at dose of 25 mg/kg increases the endurance of animals by 2 times compared to ethylthiobenzimidazole hydrochloride.

Key words: *physical working capacity, ethylthiobenzimidazole fumarate, actoprotective activity, shuttle swimming test.*

REFERENCES

1. Luk'janova. L.D Mitohondrial'naja disfunkcija – tipovoi patologicheskii process, molekuljarnyi mehanizm gipoksicheskih sostojanii. V Monogr: Problemy gipoksii: molekuljarnye, fiziologicheskie i klinicheskie aspekty. P/red. Luk'janovoi L.D., Ushakova I.B. – Moskva. – 2004. – Pp. 8-50 (In Russian).

2. Okovityj S.V., Rad'ko S.V. Vlijanie razlichnyh farmakologicheskih veshhestv na vosstanovlenie fizicheskoj rabotosposobnosti posle nagruzok v eksperimente. Eksperim Klin Farmakol. 2018; 81(4): 28-32 (In Russian).

3. Shustov E.B., Bolotova V.C. Biologicheskoe modelirovanie processa formirovanija utomlenija pri vypolnenii fizicheskih nagruzok. Biomedicina № 3, 2013, C. 95–104 (In Russian).

4. Karkishhenko V.N., Karkishhenko N.N. Metody doklinicheskih issledovanii v sportivnoi farmakologii // Sportivnaja medicina, 2013, No.1, Pp. 7-17 (In Russian).

5. Dulepov A. D., Rad'ko S. V. Ostraja toksichnost' i vlijanie na fizicheskuju rabotosposobnost' novogo proizvodnogo etiltiobenzimidazola pri odnokratnom i kursovom vvedenii. //Fundamental'naja nauka v sovremennoj medicine 2018: materialy satell. Distancionnoj nauch.- praktich. konf. studentov i molodyh uchenyh /pod.red. A.V. Sikorskogo, O.K. Doroninoj, T.V., T.V. Gorlachjovoj, F.I. Vismonta – Minsk: BGMU, 2018 – Pp.109-113 (In Russian).

ВЛИЯНИЕ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА НА РАЗВИТИЕ И ТЕЧЕНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У КРЫС

Бунят А.В., асп. 2 года обучения

Руководитель: **Оковитый С.В.**, докт. мед. наук, профессор

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

***E-mail**:* anna.tkacheva@pharminnotech.com

Оценено влияние ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2) эмпаглифлозина на развитие и течение неалкогольной жировой болезни печени на модели ожирения у крыс.

Ключевые слова: *эмпаглифлозин, ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, гиперкалорийная диета, гиподинамия.*

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – мультисистемное метаболическое заболевание с избыточным отложением триглицеридов и других производных холестерина в гепатоцитах в основе патогенеза которой лежат инсулинорезистентность и гиперинсулинемия.

В Российской Федерации частота НАЖБП составляет 27%, что выводит ее на первое место среди заболеваний печени – 71.6% [1].

По результатам исследования EMPA-REG OUTCOME, применение эмпаглифлозина у пациентов с СД 2 типа способствовало снижению избыточной массы тела, систолического артериального давления, уровня HbA1c, триглицеридов, альбуминурии [2].

Целью исследования являлось изучение влияния ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT-2) эмпаглифлозина на развитие и течение неалкогольной жировой болезни печени у крыс.

Экспериментальная часть

Исследование проводилось согласно Национальным стандартам РФ ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», содержание и обращение с животными в эксперименте соответствовали требованиям приказа Министерства РФ от 01.04.16 г. №199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

Эксперимент проведен на 52-х беспородных белых крысах-самцах одного возраста, массой 250-300 г, полученных из питомника ФГУП «Рапполово» и прошедших 14-дневный карантин.

Все животные были разделены на 2 группы, сопоставимые по возрасту и массе тела. Группа №1 (интактные) включала 11 особей, содержащихся в стандартных условиях вивария на обычном пищевом раци-

оне со свободным доступом к воде. Группа №2 (контроль) включала 41 особь, содержащихся в условиях гиподинамии на гиперкалорийной диете.

Моделирование ожирения проводили в течение 6 месяцев. Далее группу 2 разделили на две подгруппы: группа 2б стала получать внутрижелудочно ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2) эмпаглифлозин (Джардинс) в дозе 1 мг/кг, а группе 2а давали эквиобъемное количество воды очищенной. Введение препарата продолжалось 6 месяцев.

В ходе исследования всем животным измерялась масса тела, оценивалась физическая работоспособность на тредмиле, производился анализ уровня триглицеридов натощак.

Физическую выносливость изучали с помощью аппарата Treadmill System for rats (TSE, Германия) [3].

В качестве объекта исследования был выбран ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT-2) эмпаглифлозин в дозе 1 мг/кг, который вводился перорально.

Статистическую обработку полученных данных проводили в программе Statistica 6.0 (критерий Вилкоксона-Манна-Уитни, при $p<0,05$ и ниже).

В ходе эксперимента установлено, что пребывание крыс в условиях гиподинамии в сочетании с гиперкалорийной диетой сопровождается значимым повышением их массы тела. Так, средняя масса тела у контрольной группы животных после 6-ти месячного моделирования в 1,2 раза превышала значения интактной группы ($p <0,05$) (Табл. 1).

На второй контрольной точке эксперимента средняя масса животных опытных подгрупп была значимо выше интактной группы в 1,28 и 1,29 раза ($p <0,05$), однако достоверных различий между самими подгруппами (2а и 2б) по этому показателю не наблюдалось.

Таблица 1

Средняя масса животных в исследуемых группах

Показатель/ группа	Группа №1 (интактные)			Группа №2(контроль)			
	Исходно	1 КТ	2 КТ	Исходно	1 КТ	2 КТ	
						Подгруппа 2а	Подгруппа 2б
Вес (г)	233,80±9,84	362,20±23,52	334,50±23,46	250,81±6,42	436,05±7,67[1]	431,67±4,08[2]	431,89±10,15[2]

Примечание: 1 – достоверные различия ($p<0,05$) по сравнению с интактной группой (1-я точка); 2 – достоверные различия ($p<0,05$) по сравнению с интактной группой (2-я точка).

В результате исследования установлено, что развитие ожирения у крыс сопровождается значимым снижением физической работоспособности. Среднее время нахождения животного на дорожке у контрольной группы после 6-ти месячного моделирования ожирения снизилось в 1,93 по сравнению с интактными ($p <0,05$). Помимо этого, у контрольной группы животных наблюдалось значимое ($p <0,05$) снижение расстояния, пройденного животными на беговой дорожке в 1,66 раза, по сравнению с интактными (табл. 2) ($p <0,05$).

Работоспособность подгруппы без фармакотерапии (2а) прогрессивно ухудшалась ($p<0,05$) и к концу эксперимента среднее расстояние, пройденное животными снизилось в 1,3 раза. Тот же показатель в группе, получающей фармакотерапию эмпаглифлозином (подгруппа 2б) не снижался, и даже несколько вырос, однако по сравнению с интактной группой оставался достоверно ниже ($p<0,05$).

Таблица 2

Влияние ожирения и эмпаглифлозина на некоторые показатели физической работоспособности животных

Группа	1 КТ (6-й месяц)		2 КТ (12-й месяц)		
	Т (с)	S (м)	Т (с)		S (м)
Группа №1 (интактная)	141,8±5,5	284±8,15	146,17±6,45		276,17±9,68
Группа №2 (контрольная)	73,43±3,98[1]	171,67±8,22[1]	Группа 2а:	81,8±7,43[1]	132,0±11,7[1,2]
			Группа 2б:	78,0±7,32[1]	181,0±13,9[1,3]

Примечание: 1 – достоверные различия (p<0,05) по сравнению с интактной группой; 2–достоверные различия (p<0,05) по сравнению с контрольной группой (1-я точка); 3 – достоверные различия (p<0,05) по сравнению с группой 2а. Т – время бега (с); S – расстояние (м).

На 1-й и 2-й контрольных точках исследования измерялся уровень триглицеридов (далее –ТГ) в сыворотке крови исследуемых животных.

Отмечено, что средний уровень ТГ контрольной группы животных через 6 месяцев моделирования значимо вырос и в 1,8 раза превышал таковой уровень у интактной группы (p<0,05) (Табл.3.).

После проведенного 6-ти месячного лечения уровень ТГ в подгруппе получавшей фармакотерапию эмпаглифлозином (2б) в дозе 1 мг/кг снизился в 1,9 раза (p<0,05) и установился на одинаковом уровне со здоровыми животными интактной группы. В подгруппе 2а, получавшей воду очищенную, достоверного снижения данного показателя не наблюдалось.

Таблица 3

Средние показатели концентрации триглицеридов в сыворотке крови у исследуемых групп животных

Показатель/ группа	Группа №1 (интактные)		Группа №2 (контроль)		
	1 КТ	2 КТ	1 КТ	2 КТ	
				Подгруппа 2а	Подгруппа 2б
ТГ (ммоль/л)	1,15±0,05	1,14±0,19	2,06±0,06[1]	1,90±0,23[2]	1,06±0,17[3,4]

Примечание: 1 – достоверные различия (p<0,05) по сравнению с интактной группой (1-я точка); 2 – достоверные различия (p<0,05) по сравнению с интактной группой (2-я точка); 3 – достоверные различия (p<0,05) по сравнению с контрольной группой (2-я точка);4 – достоверные различия (p<0,05) по сравнению с подгруппой 2а (2-я точка).

ВЫВОДЫ

В ходе исследования выявлено, что модель ожирения, включающая гиперкалорийную диету и гиподинамию, приводит к достоверному увеличению массы тела лабораторных животных, а влияние эмпаглифлозина в дозе 1 мг/кг на динамику массы тела отсутствует. Определено, что развитие ожирения у крыс сопровождается выраженным (почти в 2 раза) снижением физической работоспособности, а терапия эмпаглифлозином предотвращает ее снижение. Выяснено, что используемая нами модель ожирения вызывает статистически значимое повышение уровня ТГ в сыворотке крови опытных групп по сравнению с интактными, а терапия эмпаглифлозином приводит к его нормализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Драпкина О.М Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол, 2014; 24(4): 32-38.

2. Zinman B. Wanner C. Lachin J. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med., 2015; 22: 2117–2128.

3. 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.

SUMMARY

THE INFLUENCE OF EMPAGLIFLOZIN ON THE DEVELOPMENT AND COURSE OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN RATS

Bunyat A.V., 3d year post-graduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The effect of the sodium type-glucose cotransporter type 2 inhibitor (SGLT2) empagliflozin on the development and course of non-alcoholic fatty liver disease in the model of obesity in rats was evaluated.

Key words: *empagliflozin, obesity, non-alcoholic fatty liver disease, hypercaloric diet, hypodynamia.*

REFERENCES

1. Drapkina O.M. Ivashkin V.T. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia. Ros Journal gastroenterol hepatol Coloproctol, 2014; 24 (4): 32-38. (in Russian).

2. Zinman B. Wanner C. Lachin J. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med., 2015; 22: 2117–2128.

3. Kulikov A.N. Okovity S.V. Ivkin D.Y. et al. Effects of empagliflozin in an experimental model of chronic heart failure in rats with normoglycemia. Heart failure, 2016; 6: 454-460. (in Russian)

ОЦЕНКА СИСТЕМЫ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ НА ОСНОВЕ ПЕКТИНА СМОЛЕВКИ ОБЫКНОВЕННОЙ *IN VIVO*

Волкова М.В., магистр 2-го года обучения
Руководитель: **Марков П.А.**, к.б.н., ст.н.с.
Вятский государственный университет
610000, г. Киров, ул. Московская, д. 36, Российская Федерация

E-mail: biotech.volkova@list.ru

Разработаны и провалидированы методики количественного определения 5-аминосалициловой кислоты (месалазина) в плазме крови и тканях крыс. С помощью разработанных методик произведена оценка распределения месалазина в организме крыс при его пероральном введении в составе гелевых гранул из пектина смолевки (SVc). Пектиновые гели SVc удерживают месалазин и предотвращают его высвобождение в полости желудка и тонкого кишечника.

Ключевые слова: *пектин, гель, хромато-масс-спектрометрия, крысы.*

Одной из медицинских проблем являются воспалительные заболевания кишечника (ВЗК). Терапия ВЗК включает использование пероральных лекарственных форм. В качестве носителя для адресной доставки в толстый кишечник можно рассмотреть использование гелевых гранул из пектината кальция. Пектины являются естественными, биосовместимыми, биоразлагаемыми и возобновляемыми полимерами, имеющими низкую стоимость и гибкость в использовании, которая обусловлена возможностью целенаправленной модификации структуры с целью достижения желаемой функциональности пектинового полисахарида.

Деструкция пектиновых гелей в верхних отделах желудочно-кишечного тракта ограничивает их применение. Замедлить высвобождение лекарства и улучшить его терапевтическую эффективность можно путем создания композитных гелей, состоящих из биополимера и неорганического соединения.

Цель работы – оценить распределение месалазина из модифицированных силикат ионами пектиновых гелей в организме *in vivo*.

Экспериментальная часть

Для количественного определения лекарства в тканях и плазме крови был выбран метод жидкостной хромато-масс-спектрометрии с электрораспылительной ионизацией (LCMS-8040, Shimadzu, Japan). По результатам предварительных исследований *in vitro* были выбраны гели из охарактеризованного пектина смолевки обыкновенной (*Silene vulgaris),* которые эффективно удерживают лекарственное средство в искусственных средах.

Для оценки распределения лекарства в организме гели SVc изготавливали методом ионотропного желирования 3% раствора пектина смолевки (SVc) с месалазином (30 мг/мл) и Na_2SiO_3 (22,2 мг/мл) в 0,34 М $CaCl_2$ при комнатной температуре в течение часа. Сушили 12 ч при 37 °С. Месалазин вводили крысам перорально в составе SVc гранул или в составе 1% водного раствора карбоксиметилцеллюлозы (контроль), из расчета 10 мг/кг.

Для пробоподготовки биологических образцов использовались следующие разработанные методики:

1. Для определения месалазина в тканях, образец (200 мг) гомогенизировали с добавлением внутреннего стандарта (400 мкл, 500 нг/мл) и фосфатного буферного раствора pH 7,2. Отбирали аликвоту гомогената

(300 мкл) и смешивали с пропионовым ангидридом (дериватизирующий агент, 20 мкл) и ацетонитрилом (1 мл). Пробу инкубировали при комнатной температуре 30 минут, после этого центрифугировали и фильтровали. Затем выпаривали (вакуум, 60 °С) и перерастворяли в меньшем объеме.

2. Для определения месалазина в плазме крови, образец (300 мкл) смешивали с внутренним стандартом (50 мкл, 500 нг/мл) и ацетонитрилом (900 мкл). Выдерживали 5 минут и центрифугировали, после этого отбирали супернатант (1 мл), добавляли к нему пропионовый ангидрид (20 мкл) и инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут. После фильтрования пробу выпаривали (вакуум, 60 °С) и перерастворяли в меньшем объеме.

Выводы

В случае использования раствора КМЦ происходит быстрое высвобождение и абсорбция лекарства в течение первых трех часов. При использовании пектиновых гелей более высокая концентрация в плазме крови отмечена через 6 часов, что свидетельствует о медленном высвобождении месалазина. За 24 часа количество высвободившегося в желудке лекарства из гранул составляет менее 10% от количества введенного в виде раствора КМЦ.

Ключевое отличие при использовании гелей или раствора КМЦ отмечено через 6 часов после введения лекарственных препаратов. При введении раствора лекарства с КМЦ, абсорбция месалазина происходит преимущественно в подвздошной кишке. В случае использования пектиновых гелей установлено значительное увеличение концентрации лекарства в ткани толстой кишки.

Модифицирование пектиновых гелей с помощью метасиликата натрия позволяет увеличить устойчивость гелевых гранул к химической деструкции в условиях *in vivo*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Banda, J., Lakshmanan, R., Katepalli, R. B., Venati, U. K. R., Koppula, R., & Prasad, V. S. Determination of mesalazine, a low bioavailability olsalazine metabolite in human plasma by UHPLC–MS/MS: Application to a pharmacokinetic study. Journal of Chromatography B. 2016; 1008: 1-10.

2. Günter, E. A., Markov, P. A., Melekhin, A. K., Belozerov, V. S., Martinson, E. A., Litvinets, S. G., & Popov, S. V. Preparation and release characteristics of mesalazine loaded calcium pectin-silica gel beads based on callus cultures pectins for colon targeted drug delivery. International journal of biological macromolecules. 2018; 120: 2225-2233.

3. Kandula, M., Kumar, K. S., Palanichamy, S., & Rampal, A. Discovery and preclinical development of a novel prodrug conjugate of mesalamine with eicosapentaenoic acid and caprylic acid for the treatment of inflammatory bowel diseases. International immunopharmacology. 2016; 40: 443-451.

4. DHHS U.S., FDA C. Guidance for industry: bioanalytical method validation. US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CV). 2015.

5. European Medicines Agency. Guideline on bioanalytical method validation. Committee for Medicinal Products for Human Use. 2011.

SUMMARY

ASSESSING OF DRUG DELIVERY SYSTEM BASED ON SILENE VULGARIS PECTIN IN VIVO

Volkova M.V., 2nd year master student
Vyatka State University;
36, Moskovskaya str., Kirov, 610000, Russian Federation

Methods for the quantitative determination of 5-aminosalicylic acid in plasma and tissues of rats have been developed and validated. Using the developed techniques produced assessment of the distribution of mesalazine in the rat organism after its oral administration as a part of gel granules SVc. SVc pectin gels retain mesalazine and prevent its release in the cavity of the stomach and small intestine.

Key words: *pectin, gel, chromatography-mass spectrometry, rats.*

REFERENCES

1. Banda, J., Lakshmanan, R., Katepalli, R. B., Venati, U. K. R., Koppula, R., & Prasad, V. S. Determination of mesalazine, a low bioavailability olsalazine metabolite in human plasma by UHPLC–MS/MS: Application to a pharmacokinetic study. Journal of Chromatography B, 2016; 1008: 1-10.

2. Günter, E. A., Markov, P. A., Melekhin, A. K., Belozerov, V. S., Martinson, E. A., Litvinets, S. G., & Popov, S. V. Preparation and release characteristics of mesalazine loaded calcium pectin-silica gel beads based on callus cultures pectins for colon-targeted drug delivery. International journal of biological macromolecules, 2018; 120: 2225-2233.

3. Kandula, M., Kumar, K. S., Palanichamy, S., & Rampal, A. Discovery and preclinical development of a novel prodrug conjugate of mesalamine with eicosapentaenoic acid and caprylic acid for the treatment of inflammatory bowel diseases. International immunopharmacology, 2016; 40: 443-451.

4. DHHS, U., & FDA, C. Guidance for industry: bioanalytical method validation. US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CV), 2015.

5. European Medicines Agency. Guideline on bioanalytical

МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО НАРУШЕНИЯ ЖИРОВОГО ОБМЕНА

Демакова Н.В., студ. 3 курса Краснова М.В., аспирант 1 года обучения
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 моделирование алиментарного ожирения у лабораторных животных со сравнительной оценкой работоспособности, прироста массы тела и уровня глюкозы в плазме крови в сравнении с контролем и группой животных с ожирением, получавших в качестве терапии лираглутид.

Ключевые слова: *алиментарное ожирение, лираглутид, толерантность к физическим нагрузкам.*

Ожирение является патологическим состоянием хронического характера, характеризуется избыточными жировыми отложениями в подкожной клетчатке, органах и тканях. Главная причина данного заболевания – нарушение энергетического баланса, при котором калорийность рациона превышает потребности организма. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения в 2016 году более 1,9 миллиарда взрослых имели избыточный вес и свыше 650 миллионов страдали ожирением [1]. В период с 1975 по 2016 гг число людей, страдающих данным заболеванием, во всем мире выросло более, чем втрое. Все это свидетельствует об острой и актуальной проблематике ожирения на сегодняшний день. Вопрос чрезмерной полноты для человечества носит очень серьезный характер, так как слишком большой вес вызывает нарушение функций систем кровообращения, дыхания, мочевыделения, провоцирует боли в области спины, поясницы, различные гормональные нарушения.

В связи с этим очень важно найти грамотный подход к лечению данного заболевания. Воспроизведение модели алиментарного ожирения на лабораторных животных способствует изысканию новых фармакологических агентов для решения этой проблемы.

Целью настоящей работы явилось воспроизведение алиментарного ожирения у лабораторных животных. **Задачами** настоящей работы стали отработка модели ожирения, а также оценка эффективности препарата лираглутида и возможности его использования в качестве референсного лекарственного средства.

Материалы и методы

Для моделирования алиментарного ожирения была использована гиперкалорийная высокожировая диета с избытком легкоусвояемых углеводов, которая воссоздавалась путём добавления к стандартному корму (63%) топленого свиного жира (19%), сахарозы (10%) и изолированного соевого белка (8%) [2]. Такая диета оказывает влияние на жировой и углеводный обмены животных, способствуя развитию у них

в т.ч. стеатоза печени. В качестве тест-системы были использованы аутбредные крысы-самцы начальной массой 181±38 г.

Животные были распределены на следующие экспериментальные группы (n=10):

1. Контрольная группа, получавшая стандартный корм (группа №1);
2. Группа, получавшая гиперкалорийный корм (группа №2);
3. Группа с гиперкалорийной диетой и подкожным введением лираглутида в дозе 0,024 на 1 мл раствора NaCl 0,9% (группа №3).

Перед началом приема гиперкалорийного корма и через 6 месяцев диеты было проанализировано изменение массы тела животных, а также уровня глюкозы в крови. Физическую выносливость изучали путём 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 величину пройденной дистанции в метрах, затем животное удаляли с транспортера [3].

Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью пакета программ «Statistica for Windows 10».

Результаты

Исходя из выбранных критериев оценки модель алиментарного ожирения была успешно воспроизведена. Прирост массы тела составил 12,57 % в группе №2 и -22,41% в группе №3 в сравнении с контролем (табл.1). Лираглутид как референсный препарат продемонстрировал достаточную эффективность (табл.2; рис. 1), что позволяет рекомендовать его в качестве препарата сравнения в дальнейших исследованиях.

Таблица 1

Изменение массы тела животных

№ группы	Масса тела, г		Изменение массы тела
	исходно	6 месяцев	
Группа №1	193,11±15,06	373,00±11,24 *p=0.000010	+180,11
Группа №2	178,67±10,05	419,89±8,86 *p=0,000000 #p<0,05	+241,22
Группа №3	174,30±14,53	289,40±9,96 *p=0.000079 #p<0,05 &p<0,05	+115,10

* Парный t-критерий Стьюдента для зависимых совокупностей
# U-критерий Манна-Уитни (относительно группы №1)
& U-критерий Манна-Уитни (относительно группы №2)

Таблица 2

Изменение уровня глюкозы в плазме крови

№ группы	Уровень глюкозы в крови, ммоль/л		Изменение уровня глюкозы
	исходно	6 месяцев	
Группа №1	5,62±0,16	6,13±0,24	+0,51
Группа №2	5,57±0,25	6,88±0,41 *p=0.036559	+1,31
Группа №3	5,27±0,41	3,97±0,12 #p<0,05 &p<0,05	-1,30

* Парный t-критерий Стьюдента для зависимых совокупностей
# U-критерий Манна-Уитни (относительно группы №1)
& U-критерий Манна-Уитни (относительно группы №2)

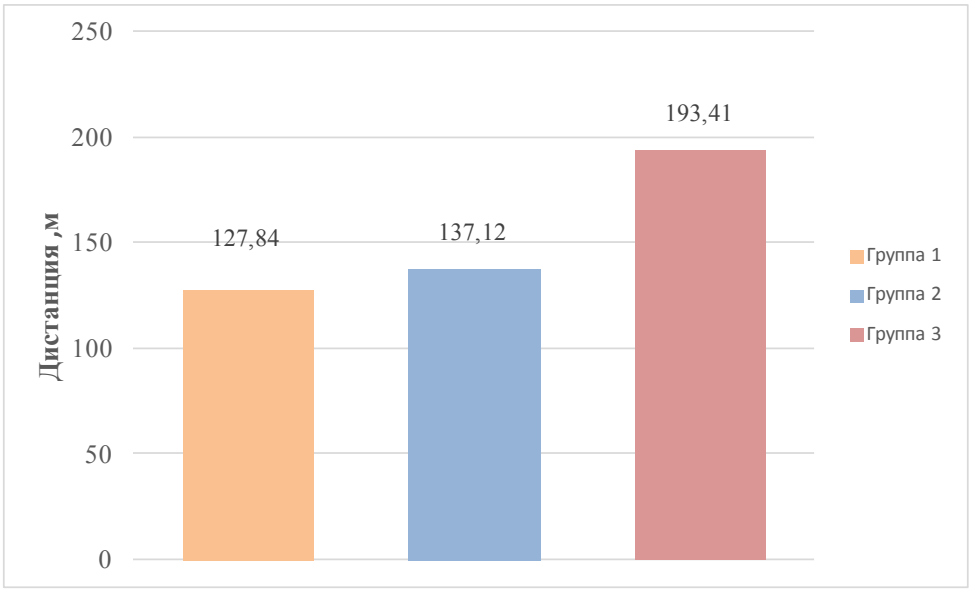


Рис. 1. Результаты оценки физической активности на тредмиле

ЛИТЕРАТУРА

1. Тарасенко Н.А., Стрелкова А.К. Ожирение как социальная проблема // Научный журнал КубГАУ. – 2017. – №133.

2. Xu X, Lu L, Dong Q et al. Research advances in the relationship between nonalcoholic fatty liver disease and atherosclerosis // Lipids Health Dis. –2015 Dec. – 3; 14:158.

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

MODELING THE EXPERIMENTAL IMPAIRED FAT METABOLISM

Demakova N.V.[1], 3rd year student, Krasnova M.V.[1], 1st year postgraduate student
[1]St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popova St., 197376, St. Petersburg, Russian Federation

Modeling the experimental alimentary obesity in laboratory animals with comparative assessment of working capacity, body weight gain and blood plasma glucose level in comparison with control and group of animals with obesity that have received liraglutide as therapy is carried out.

Key words: *alimentary obesity, liraglutide, exercise tolerance.*

REFERENCES

1. Tarasenko N. A. Strelkova, A. K. Obesity as a social problem // Scientific Journal of KubSAU. – 2017. – №133.

2. Xu X, Lu L, Dong Q et al. Research advances in the relationship between nonalcoholic fatty liver disease and atherosclerosis // Lipids Health Dis. –2015 Dec. 3; 14:158.

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

ВЛИЯНИЕ МАЛОБЕНА НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ БЕЛКОВ И АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Дзейтова Л.М., студ. 5 курса, Заблоцкая А.О., студ. 5 курса,
Белых М.А., аспирантка 3 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

Исследованы уровень окислительной модификации белков печени и активность ферментов антиоксидантной системы в сыворотке крови мышей линии C57bl/6 в норме и при неалкогольной жировой болезни печени. Изучено влияние малобена на вышеназванные показатели в группе животных с экспериментальной патологией.

***Ключевые слова**: неалкогольная жировая болезнь печени, окислительная модификация белков, ферменты антиоксидантной защиты, каталаза, супероксиддисмутаза, 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. В патогенезе неалкогольного ожирения главную роль играют нарушения углеводного и липидного обменов, дислипопротеинемии, а также инсулинорезистентность. *При прогрессировании ожирения увеличивается поступление в печень свободных жирных кислот, в результате происходит усиление процессов перекисного окисления липидов, однако процессу пероксидации подвергаются не только молекулы липидов, но и* белков. Внутриклеточный уровень окисленных белков фактически отражает баланс между прооксидантной системой и системой антиоксидантной защиты [1], что очень важно для оценки эффективности проводимой терапии.

Цель исследования: изучение влияния нового экспериментального соединения – производного малоновой кислоты (4,4'-(пропандиамидо) дибензоат натрия, малобен) на процессы перекисного окисления белков и защитные адаптационные возможности организма в виде активации системы антиоксидантной защиты.

Экспериментальная часть

Исследования выполнены на мышах-самцах линии C57bl/6 массой 18-22 г. Животные были разделены на 3 группы, в каждой из которых находилось от 7 до 12 животных. Модель НАЖБП 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 группа животных на фоне высокожировой диеты получала ежедневно внутрижелудочно растворенную в воде очищенной субстанцию малобена (10 мг/кг). Длительность эксперимента составляла 24 недели. Интактные и контрольные животные ежедневно получали воду очищенную в том же количестве, что и экспериментальные. В каждой из 3 вышеописанных групп проводили оценку количественного содержания уровня нейтральных и основных карбонильных групп, а также ферментативной активности каталазы и супероксиддисмутазы (СОД).

Метод определения уровня окислительной модификации белков печени основан на реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков белков с 2,4-динитрофенилгидразином (ДНФГ) с образованием окрашенных альдо- и кетогидразонов, интенсивность окраски которых регистрируют спектрофотометрически при длинах волн 430 нм и 370 нм [3].

Метод определения активности каталазы крови основан на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкие окрашенные комплексы желтого цвета, интенсивность которых зависит от количества перекиси водорода в растворе, не разрушенной каталазой [4].

Активность СОД определяли по скорости аутоокисления кверцетина в аэробных условиях. Непрямой спектрофотометрический метод основан на использовании реакции супероксидзависимого окисления кверцетина (флавоноид растительного происхождения), протекающей в щелочной среде, в присутствии тетраметилэтилендиаминана [5].

Таблица

Уровень карбонильных групп и активность ферментов антиоксидантной защиты в крови лабораторных животных

Биохимические показатели	Интактные мыши (стандартный корм)	Контроль, неалкогольная жировая болезнь печени (высококалорийная диета)	Высококалорийная диета+экспериментальное вещество, производное малоновой кислоты мыши линии c57bl/6
Содержание нейтральных карбонильных групп, $Д_{370}$ / мг белка	2.18±0.13	2.48±0.13	1.92±0.14
Содержание основных карбонильных групп, $Д_{430}$ / мг белка	0.62±0.05	1.43±0.06	0.66±0.04
СОД эритроцитов, усл.ед.(%)/ мл цельной крови	34.30±1.63	36.25±0.73*	30.20±1.80*
Каталаза эритроцитов, ммоль $H_2O_2 \times 10^3$/ мин×мл цельной крови	22.5±0.45	30.64±0.84	37.69±0.72

*P > 0,05

Выводы

1. Перекисное окисление белков в печени у животных с высококалорийной диетой возрастало, причем содержание в окисленных белках основных карбонильных групп возрастало более чем в 2 раза. Активность каталазы в крови у экспериментальных животных увеличивалась на 4%, а уровень активности СОД повышался незначительно.

2. Действие экспериментального вещества малобена приводило к нормализации показателей перекисного окисления белков в печени на фоне возрастания активности каталазы крови на 68% по сравнению с данным показателем у интактных животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток / Е.Е. Дубинина. – СПб.: Медицинская пресса, 2006. – С.135-151.

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. Levine R.L., Garland D., Oliver C.N. et al. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins // Methods Enzymol. – 1990. -V. 186. – P. 464-478.

4. Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г., Токарев В. Е. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.

5. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // Вопр. мед.химии. – 1990. – Т. 36. – Вып. 2. – С. 88-91.

SUMMARY

INFLUENCE OF MALOBENE ON PEROXIDE OXIDATION OF PROTEINS AND ACTIVITY OF ENZYME ANTIOXIDANT PROTECTION IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Dzeytova L.M., 5th year student, Zablotskaya A.O., 5th year student,
Belych M.A., 3th year postgraduate student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The level of oxidative modification of liver proteins and the activity of antioxidant enzymes in serum of C57bl / 6 mice in normal and non-alcoholic fatty liver disease were studied. We have considered the effect of maloben on these indicators in the group of animals with experimental pathology.

Key words: *non-alcoholic fatty liver disease, oxidative modification of proteins, antioxidant protection enzymes, catalase, superoxide dismutase, maloben.*

REFERENCES

1. Dubinina E.E. Oxygen metabolism products in cell's functional activity / E.E. Dubinina. – St. Petersburg: Medical press, 2006. – P.135-151.

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. Levine R.L., Garland D., Oliver C.N. et al. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins // Methods Enzymol. – 1990. -V. 186. – P. 464-478.

4. Korolyuk M. A., Ivanova L. I., Mayorova I. G., Tokarev V. E. Method of determination of scavenger enzyme activity // Lab. business. -1988. – № 1. – p. 16-19.

5. Kostyuk, V.A, Potapovich, A.I, Kovalev, Zh.V. A simple, sensitive assay for determination of superoxid e dismutase activity based on reaction of quercetin oxidation// Biochem. Int. – 1990. – T. 36. – Vol. 2. – P. 88-91.

ПОЛУЧЕНИЕ САМОСОБИРАЮЩИХСЯ АМФИФИЛЬНЫХ НАНОЧАСТИЦ НА ОСНОВЕ ХОЛЕСТЕРИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИТОЗАНА

Егоров А.Р., магистрант 2 курса
Руководители: **Скорик Ю.А.**, канд. хим. наук, зав. лаб. ИВС РАН;
Критченков А.С., канд. хим. наук, науч. сотр. ИВС РАН
Санкт-Петербургский национальный исследовательский
университет информационных технологий, механики и оптики,
197101, Санкт-Петербург, Кронверкский пр., д. 49, Российская Федерация

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

Получены самособирающиеся амфифильные наночастицы методом, основанном на гидрофобной модификации холестерином природного полимера хитозана. Изучено влияние мольного соотношения реагентов на их основные физико-химические параметры (размер и Z-потенциал) и степень замещения продукта.

***Ключевые слова:** хитозан, наночастицы, холестерин, природные полимеры, гидрофобная модификация.*

Введение

Хитозан является продуктом частичного дезацетилирования природного полисахарида хитина. Биодеградируемость, биосовместимость, низкая токсичность обозначают повышенный интерес к этому полимеру благодаря возможности использования материалов на его основе в различных медико-биологических применениях [1-3].

Способность гидрофильных и гидрофобных сегментов амфифильных полимеров к образованию мицелл и мицеллоподобных самоорганизующихся наноструктур с гидрофобным ядром и гидрофильной

оболочкой представляет широкий интерес. Этот вид наноструктур можно использовать в качестве лекарственного переносчика [4].

В настоящей работе был произведён синтез, получение самособирающихся амфифильных наночастиц на основе холестерин-производных хитозана и их идентификация.

Экспериментальная часть

В исследовании использовали низкомолекулярный крабовый хитозан (ЗАО «Биопрогресс», Щелково) со средневязкостной молекулярной массой 3.7×10^4, 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. Размер наночастиц и их дзета-потенциал анализировали на приборе Photocor Compact-Z.

Синтез холестерин-хитозана (ХХ). Хитозан (0,8 г) растворяли в 50 мл раствора соляной кислоты (1М). После интенсивного перемешивания проводили нейтрализацию гидрокарбонатом натрия (0,22 г), отдельно сукцинилхолестерин (0,5 г), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимида (EDAC) (0,2 г), N-гидроксисукцинимида (NHS) (0,1 г) растворяли в этаноле (12 мл). Далее сделали 4 образца по 12 мл раствора хитозана и добавили к ним полученный раствор EDC, NHS и сукцинилхолестерина (0,1; 0,15; 0,3; 0,5 экв. соответственно). Далее полученные образцы поставили на интенсивного перемешивание при 20°C на 6 часов. Осаждали этанолом, осадок центрифугировали. Очистку проводили изопропанолом, сушили на воздухе.

Получение наночастиц ХХ. Самоорганизующиеся наночастицы получали растворение в дистиллированной воде (0,5 мг/мл). Проводили перемешивание смеси в течении 24 часов при температуре 20°C. Полученную суспензию наночастиц подвергали ультразвуку при 100 Вт 2 минуты и затем проводили анализ размера полученных амфифильных частиц и их дзета-потенциала.

Результаты и их обсуждение

Синтез ХХ состоял из следующих стадий: растворение хитозана в соляной кислоте, с дальнейшей нейтрализацией гидрокарбонатом натрия, далее проводили активирование карбоксильной группы сукцинилхолестерина с помощью EDC, после чего добавляли NHS и в результате образующийся in situ N-сукцинимидный эфир взаимодействовал с хитозаном. Для разработки методик получения наночастиц ХХ с высоким значением дзета-потенциала и подходящего размера было проведено изучение влияния мольного соотношения реагентов и степени замещения продукта.

Увеличение мольного соотношения сукцинилхолестерина приводит к увеличению степени замещения продукта. Размер наночастиц при увеличении степени замещения падает (рис. 1), а дзета-потенциал после некоторого максимального значения, начинает резкое падение (рис. 2).



Рис. 1. Зависимость размера частиц холестеринхитозана от степени замещения

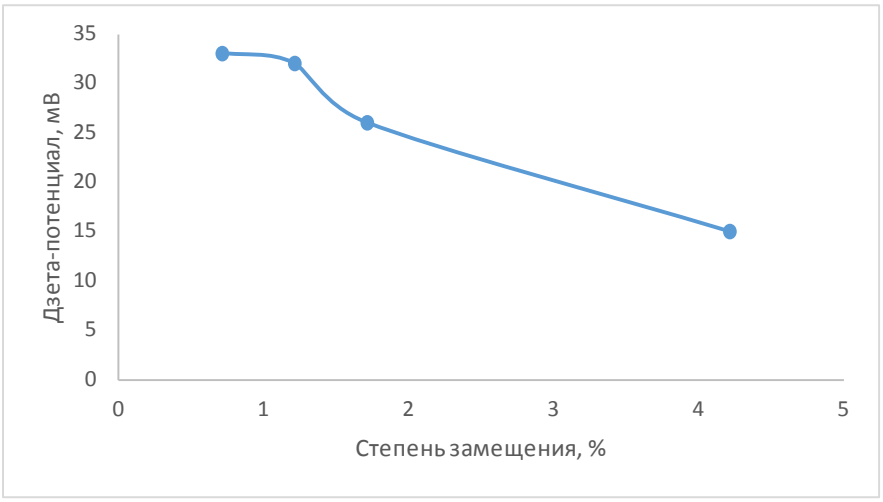


Рис. 2. Зависимость дзета-потенциала частиц холестеринхитозана от степени замещения

Структура полученных полимеров подтверждена также методом ЯМР ^{1}H спектроскопии (рис. 3).

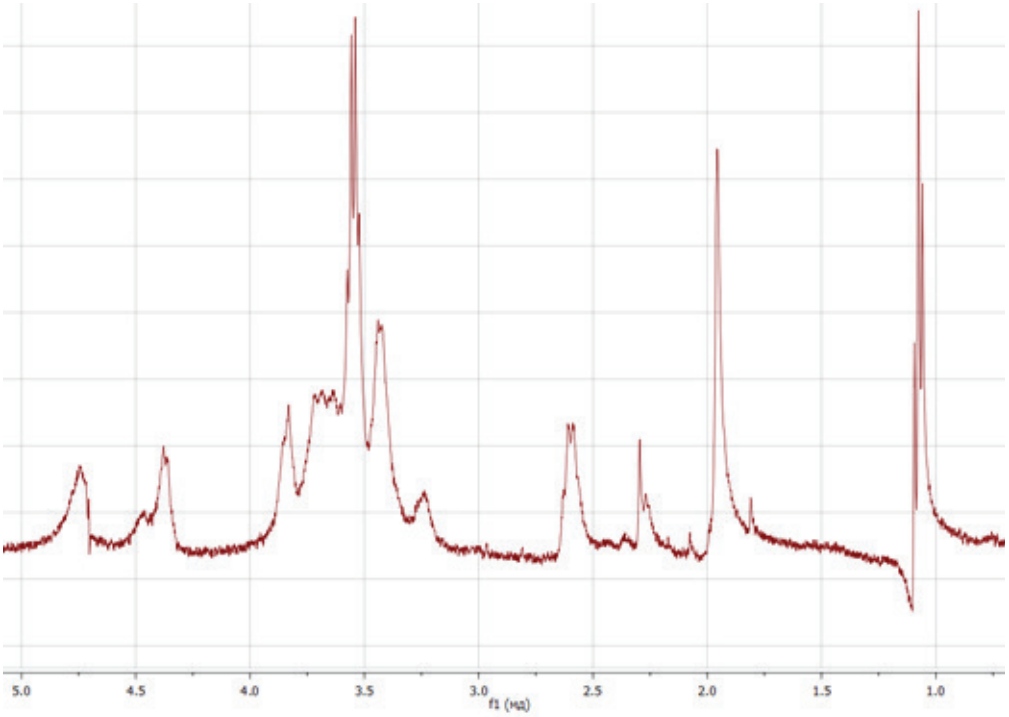


Рис. 3. Спектр ЯМР ^{1}H холестеринхитозана

Выводы

Проведённое исследование показывает, что наилучшие наночастицы данной структуры (холестеринхитозан) по физико-химическим показателям (размер и дзета-потенциал) образуются при степени замещения около 1 процента хитозана сукцинилхолестерином. Образующиеся наночастицы могут быть успешно использованы для дальнейших исследований в рамках медико-биологических применений, в частности адресной доставке лекарственных средств.

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. Liu C. H., Strobl J. S., Bane S., Schilling J. K., McCracken M., Chatterejee S. K., Rahim-Bata R. and Kingston D.G.I. Design, synthesis, and bioactivities of steroid-linked taxol analogues as potential targeted drugs for prostate and breast cancer // J. Nat. Prod. – 2004. – V. 67, № 2. – P. 152-159.

SUMMARY

OBTAINING SELF-ASSEMBLING AMPHIPHILIC NANOPARTICLES BASED ON CHOLESTEROL DERIVATIVES OF CHITOSAN

Egorov A.R., 2st year MS student

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

Self-assembled amphiphilic nanoparticles were obtained by a method based on the hydrophobic modification of natural chitosan with cholesterol. The effect of the molar ratio of reagents on their main physicochemical parameters (size and Z-potential) and the degree of product substitution was studied.

Key words: *chitosan, nanoparticles, cholesterol, natural polymers, hydrophobic 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. Liu C. H., Strobl J. S., Bane S., Schilling J. K., McCracken M., Chatterejee S. K., Rahim-Bata R. and Kingston D.G.I. Design, synthesis, and bioactivities of steroid-linked taxol analogues as potential targeted drugs for prostate and breast cancer // J. Nat. Prod. – 2004. – V. 67, № 2. – P. 152-159.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ КОРРЕЛЯЦИИ СТРУКТУРА – БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Ермакова Д.В., студ. 4 курса

Руководитель: **Морозова М.А.**, к.х.н., доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Медицинский институт

117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Российская Федерация

***E-mail**:* darya.ermakova.98@mail.ru

Показано существование линейной корреляции между структурой (индекс Балабана, J) противотуберкулезных лекарственных средств перечня ВОЗ, относящихся к *разным* химическим классам, и их физико-химическими свойствами. Рассчитаны биофармацевтические характеристики хелатных соединений цинка с потенциальной противотуберкулезной активностью. Для координационных соединений цинка (II) с аминокислотами выявлена обратная линейная зависимость (r = 0,93) между J и липофильностью (logP).

Ключевые слова: *количественные корреляции «структура-активность», индекс Балабана, дескриптор, топология, цинк, туберкулез.*

Метод количественных корреляций «структура-активность» (ККСА) широко применяется для поиска новых биологически активных молекул [1]. Ретроспективный взгляд на уже существующие ЛС с приме-

нением подходов ККСА позволяет выявить скрытые зависимости между свойствами и структурой соединения и может быть полезен для разработки новых молекул.

В настоящей работе исследовали зависимости между индексом Балабана, отражающим структуру ЛС, и биофамацевтическими характеристиками субстанций, рекомендованных ВОЗ для терапии туберкулеза.

Экспериментальная часть

Рассмотрены противотуберкулезные препараты различных химических классов: производные изоникотиновой кислоты, аминогликозиды, фторхинолоны, антибиотики группы рифампицина и беталактамы. Иные ЛС из списка ВОЗ, не отраженные в привычной фармацевтической классификации, были объединены нами в группы на основании структурного сходства молекул. Большое количество экспериментальных данных о противотуберкулезной активности цинка послужило основанием для выбора цинк-глицинатного комплекса в качестве одного из объектов исследования. Хелатные соединения цинка с другими аминокислотами (валин, аланин, фенилаланин, лейцин, метионин) рассматривали с позиции оценки их свойств как перспективных противотуберкулезных ЛС.

С использованием программного продукта собственной разработки «ChemicPen» были построены топологические графы соединений. Для расчета молекулярных дескрипторов, в том числе индекса Балабана J, сохраненные файлы экспортировали в программу «Chemic descript» [2]. Физико-химические характеристики молекул лекарственных соединений – липофильность (logP), растворимость (logS), полярность (Topological Polar Surface Area/TPSA), константы кислотной ионизации (pKa), максимальные суточные дозы – находили в базах данных Pubchem, Toxnet (National Institutes of Health, США) или Drugbank (Canadian Institutes of Health Research, Канада). Далее с помощью ПО «Origin» (OriginLab, США) были графически представлены зависимости «индекс Балабана – свойство ЛС» – одновременно для всех противотуберкулезных ЛС разных химических классов (рис. 1) и для отдельных групп соединений (рис. 2).

Из рисунка 1 видно, что единой линейной корреляции «J – logP» для противотуберкулезных ЛС в целом выявить не удается, аналогичные результаты получены и для зависимостей между J и другими биофармацевтическими характеристиками. Однако среди данных на координатной плоскости «J-свойство» в каждом случае удавалось провести линии тренда, соответствующие ЛС одной химической группы (рис. 1). Далее для каждого класса ЛС в одной системе координат были рассмотрены все зависимости типа «J-свойство молекулы». При таком подходе получены объяснимые и логичные результаты (для «J-logP» r = -0,97; «J-logS» r = -0,99, «J-TPSA» r = 0,98). Так, например, для аминогликозидов наблюдается увеличение максимальной суточной дозы с ростом полярности молекул (рис. 2).

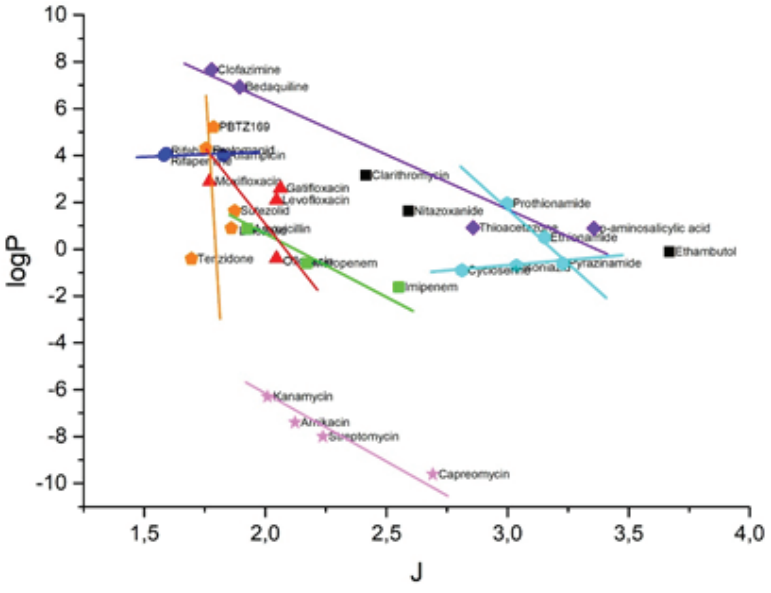


Рис. 1. Корреляция между J и logP для противотуберкулезных ЛС

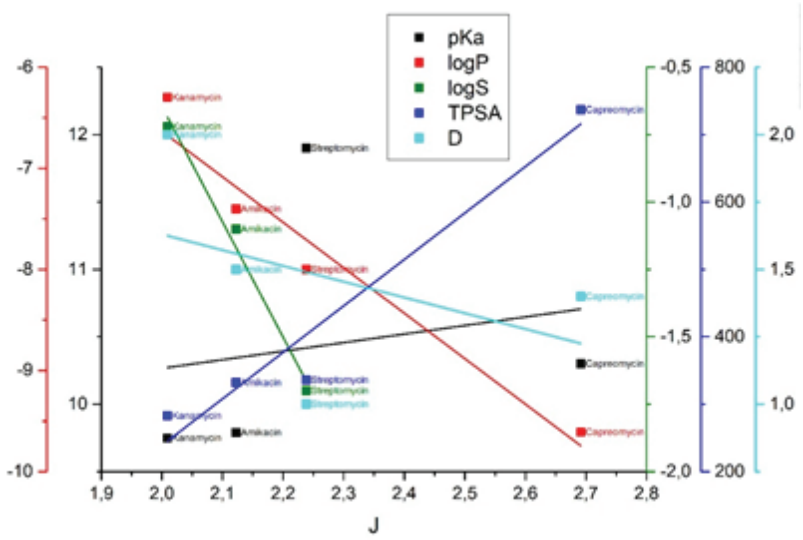


Рис. 2. Корреляция между J и биофармацевтическими характеристиками молекул аминогликозидов

Для комплексов цинка с аминокислотами индекс Балабана был рассчитан вручную, т.к. используемые ПО не содержат значений диагональных и недиагональных элементов матрицы расстояний для ионов металлов. Величины logP и TPSA для хелатных соединений цинка были рассчитаны с использованием он-лайн сервиса по прогнозированию свойств соединений – https://www.molinspiration.com/ (Molinspiration Cheminformatics, Словакия).

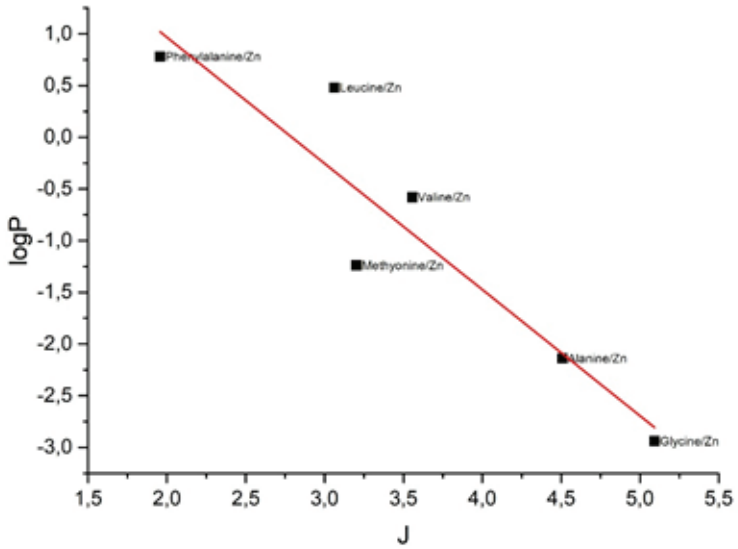


Рис. 3. Зависимость «J – logP» для комплексных соединений цинка с аминокислотами

Полученные данные использовали для построения корреляции «J – logP» (рис. 3). Выявленная обратная зависимость (r = -0,93)демонстрирует тот факт, что наибольшей липофильностью (при pH=7) характеризуется комплекс цинка с фенилаланином, который может рассматриваться как конкурент цинк-глицинатного комплкса, обладающего противотурбекулезной активностью [3].

Выводы

Наблюдается корреляция между молекулярным дескриптором (индексом Балабана) и биофармацевтическими характеристиками противотуберкулезных препаратов. Выявленная корреляция проявляется для отдельных групп ЛС, объединенных на основании их химического строения.

Для координационных соединений цинка с аминокислотами продемонстрировано возрастание липофильности при снижении значений индекса Балабана, что потенциально позволяет рассматривать эти соединения как альтернативные цинк-глицинатному комплексу, обладающему противотурбекулезной активностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. A.K. Madan, Rohit Dutt. (Q)SPR Models for Prediction of Hydrophobicity of Isatins. International Journal of Quantitative Structure-Property Relationships. 2018. 3(1): 88-99.

2. Попов П. И. ChemicDescript. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2003612305. Роспатент 2003.

3. Балышев А.В., Плетенева Т.В., Гребенникова Т.В., Каприльянц А.С., Сыроешкин А.В. К вопросу о разработке нового противотуберкулезного Zn2+-содержащего препарата. Вестник ОГУ. 2004; 4(29): 13-14.

SUMMARY

PREDICTION OF THE "STRUCTURE – PROPERTY" CORRELATION FOR ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS

Ermakova D.V., 4th year student
Peoples' Friendship University of Russia, Medical faculty
6 Miklukho-Maclay, Moscow, 117198, Russian Federation

It is shown that there is a tendency to linear correlation between the structure (Balaban index, J) of anti-TB drugs of different chemical classes specified in the WHO list and their physical and chemical properties. The characteristics of some chelated zinc compounds with potential antitubercular activity were calculated. For complex zinc-amino acid compounds, an inverse linear correlation (r = 0.93) between J and lipophilicity (logP) was found.

Key words: *quantitative "structure – activity" relationship, Balaban index, descriptor, topology, Zinc, tuberculosis.*

REFERENCES

1. A.K. Madan, Rohit Dutt. (Q)SPR Models for Prediction of Hydrophobicity of Isatins. International Journal of Quantitative Structure-Property Relationships. 2018; 3(1): 88-99.

2. Popov P. ChemicDescript. Certificate of official registration of the computer program № 2003612305. Rospatent 2003.

3. Balyshev A.V., Pleteneva T.V., Grebennikova T.V., Kaprilyants A.S., Syroeshkin A.V. Creation of a new anti-tuberculosis.

ПРОБЛЕМА ТЕСТИРОВАНИЯ КОСМЕТИКИ И БЫТОВОЙ ХИМИИ НА ЖИВОТНЫХ

Закирова Э.М., 3 курс
Руководитель: **Маймистов Д.Н.**, старший преподаватель кафедры гуманитарных наук, зам. декана по работе с иностранными студентами СПХФУ
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022 Санкт-Петербург, ул.Профессора Попова д.14, Российская Федерация

E-mail: alvira.zakirova@yandex.ru

Сегодня большинство людей намеренно игнорируют или же толерантно относятся к опытам, которым подвергают животных в лабораториях официальной науки. Самые жестокие эксперименты на животных преподносятся общественности как благо – причем не только для человечества, но и для самих животных.

Использования животных в экспериментах, тестирование на животных косметики – эта та сфера, где человечество никак не может себя оправдать необходимостью тестов ради сохранения жизни и здоровья людей ,поскольку именно животные приносятся в жертву исключительно ради человеческой прихоти.

Исследование посвящено изучению проблемы тестирования косметики и бытовой химии на животных, а также восприятие данной проблемы современным обществом.

Ключевые слова: *вивисекция, тест Дрейза, стандарт этичной косметики BUAV, законопроект на тестирование ЕС, маркировка ANIMAL-FRIENDLY, косметические бренды, Инновационная биотехнологическая фирма Hμrel, MatTek, трехмерная печать кожи.*

Введение

"Меня не интересует, производит ли вивисекция результаты, полезные для человеческого рода или нет. Даже если да, то это не изменит моего враждебного отношения к ней. Та боль, которую вивисекция причиняет невинным животным, для меня решает все." – Марк Твен.

Слово «вивисекция» происходит от двух латинских слов: «vivus» – живой и «sectio» – рассекание, буквально "резать по живому") и означает опыты на живых животных.

Экспериментальная часть

Был проведен социологический опрос (тестирование) среди 100 подростков в возрасте от 17-22 лет по следующим вопросам:

«Знаком ли вам один из знаков?»



1 2 3 4 5

«Какие косметику и бытовую химию вы чаще используете?»

«Как вы относитесь к тестированию косметики и бытовой химии на животных?»

«Видели ли вы когда-нибудь эти знаки?»



1 2 3 4

«Знаете ли вы об альтернативных методах, с помощью которых можно тестировать косметику и бытовую химию без вреда для здоровья животных?

«Знаете ли вы, что такое тест Дрейза?»

«Знаете ли вы фирмы, которые отказались от тестирования своей продукции на животных?»

Основная часть

Вся бытовая химия, произведённая на территории РФ или же ввезённая из-за границы должна быть протестирована на лабораторных животных. Такие требования описаны в «Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требованиях к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)», Раздел 5 “Требования к товарам бытовой химии и лакокрасочным материалам”, (подраздел 1.3.5). Виды испытаний товаров бытовой химии → “токсикологические показатели”.

Зачастую возникает ситуация, когда бренд этичен за границей, но при ввозе в РФ для дальнейшей продажи он обязан быть протестирован на животных.

В Государственную Думу России вносится законопроект по постепенному запрету к 2020 году всех косметических тестов с участием животных. Согласно законопроекту , с 2022 года также планируется запретить продажу косметических средств , которые прошли тестирование на животных.

Одни из первых и наиболее известных – «Американское общество по предотвращению жестокого обращения с животными» (ASPCA, 1866) и «Британский союз за отмену вивисекции» (BUAV, 1898). Сегодня в США популярна организация «Люди за этичное отношение к животным» (PETA) и ее подразделение «Красота без жестокости». Большую работу ведет «Всемирное общество защиты животных» (WSPA).

В России отстаивание прав лабораторных подопытных взяла на себя организация ВИТА – Центр защиты прав животных. Вот уже 12 лет она выступает против производства натурального меха и кожи, использования животных в различных экспериментах и в развлекательных целях, пропагандирует вегетарианство.

Компания L'Oreal, известный производитель косметических средств, заключила договор с исследовательской компанией Organovo, согласно которому вся продукция L'Oreal будет тестироваться на искусственной человеческой коже. Ее будут печатать на специальных 3D-принтерах.

Впервые о возможности печати искусственной человеческой кожи стало известно в 2013 году, когда все та же Organovo сумела распечатать на трехмерном принтере ткань, из которой состоит человеческая печень, пишет портал Slash Gear. Тогда же было заявлено о переходе к печати кожи и ориентации компании на сотрудничество с косметическими фирмами.

На текущий момент специалисты L'Oreal и Organovo проводят исследования в области печати человеческой кожи, но для этого им нужны живые образцы настоящей кожи.

Вывод

Сегодня в мире создан целый ряд центров по разработке альтернатив. В качестве альтернативы животному могут использоваться эмбрион яйца, физико-химические методы, культуры клеток, компьютерные модели и др. Эти методы более дешевы, эффективны и позволяют выявлять токсичность испытываемых препаратов на самом глубинном уровне – клеточном, а иногда и субклеточном». Образцы новой кожи могут вместо животных использоваться для тестирования медикаментов и косметики. Стандарт этичной косметики – это признанная во всем мире схема, которая дает возможность потребителям определить, какая косметика не была тестирована на животных. Чтобы быть одобренной, компания не должна тестировать свою продукцию на животных и не должна заказывать тестирование на животных другим компаниям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hans Ruesch. 1000 doctors (and many more) against vivisection// Прогрессивная наука. – 2015. – 202 с. [Электронный ресурс]/ Режим доступа:http://www.vakonda.ru/zoo/rush/1000 врачей.pdf – свободный

2. Peta 501 Front St. Norfolk, VA 23510; 757-622-7382, ext. [Электронный ресурс]Режим доступа: https://www.mediapeta.com/peta/pdf/GTAfactsheets.pdf- свободный

SUMMARY

ATTITUDE TOWARDS PEOPLE WITH DISABILITIES

Zakirova E.M., student. 367 groups, 3 courses
St. Petersburg State Chemical – Pharmaceutical Academy;
14, Prof.Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The study is devoted to the study of the problem of testing cosmetics and household chemicals on animals, as well as the perception of this problem by modern society.

***Key words**: vivisection, Draize test, BUAV ethical cosmetics standard, EU testing bill, ANIMAL-FRIENDLY marking, cosmetic brands, Innovative biotechnology company Hμrel, MatTek, three-dimensional printing of skin.*

REFERENCES

1. Hans Ruesch. 1000 doctors (and many more) against vivisection // Progressive science. – 2015. – 202 p. [Electronic resource] / Access mode: http: //www.vakonda.ru/zoo/rush/1000 doctors.pdf- free

2. Peta 501 Front St. Norfolk, VA 23510; 757-622-7382, ext. [Electronic resource] Access mode: https://www.mediapeta.com/peta/pdf/GTAfactsheets.pdf- free

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ С ИОНАМИ СЕРЕБРА НА КЛЕТОЧНЫЙ КОМПОНЕНТ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ

Затолокина Е.С., студ. 2 курса

Руководители: **Сафонова И.А.,** канд.фарм.наук, доцент;

Мишина Е.С., канд.мед. наук, ассистент

Курский государственный медицинский университет,

305004, Курск, ул. Карла-Маркса, д.3, Российская Федерация

E-mail: zatolokina_e.s@mail.ru

В работе убедительно доказана эффективность применения фармакотерапевтической системы с ионами серебра при эндопротезировании. В экспериментальной группе на более ранние сроки происходило наступление пролиферативной фазы воспаления, в поле зрения преобладали клетки фибробластического и макрофагального дифферонов, что в свою очередь приводило к быстрому образованию зрелой перипротезной капсулы и отсутствию послеоперационных осложнений.

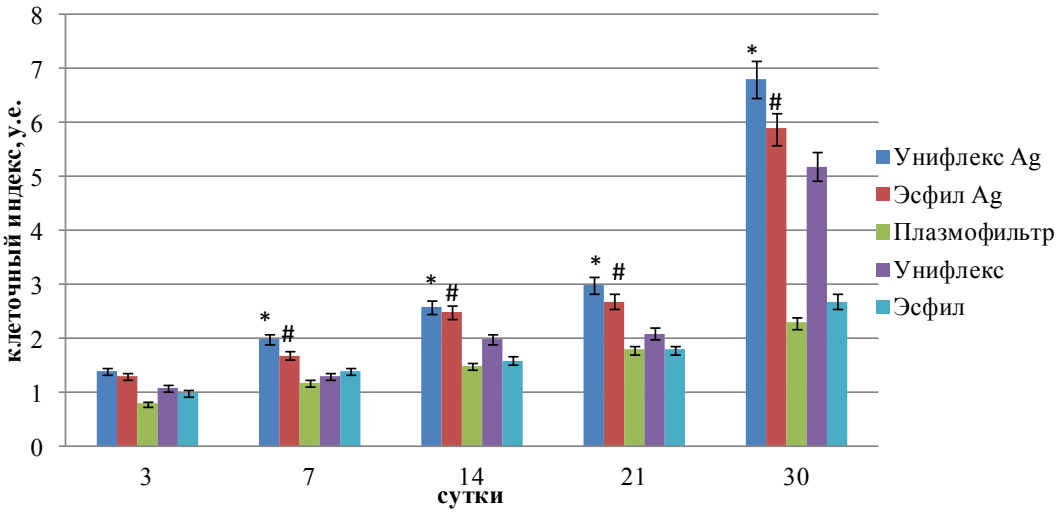
Ключевые слова: *ионы серебра, клеточный индекс, макрофаги, фибробласты, регенерация.*

Актуальность. В повседневной практике врача хирургического профиля, вот уже на протяжении нескольких десятилетий, практически рутинной манипуляцией стало применение эндопротезов для пластики различных дефектов тканей, возникших у пациентов в результате хирургических манипуляций или полученных травм. Успешное применение эндопротезов было наглядно продемонстрировано в герниопластике, в офтальмологии, гинекологии, абдоминальной хирургии и т.д.[5]. Высокие положительные результаты после применения эндопротезов свидетельствуют об их оптимальной биосовместимости. Однако до настоящего времени, продолжает оставаться высоким процент осложнений после эндопротезирования в виде сером, гематом с нагноением раны и т.д. [4]. Для предупреждения таких осложнений необходим поиск новых методов или способов и, возможно, фармакологических средств, обеспечивающих так же и снижение вероятности их возникновения. В частности, Курской школой герниологов были использованы следующие методы: для стимуляции замедленной регенерации тканей применяли аскорбиновую кислоту, оротат калия, солкосерил, для снижения гипопластической реакции соединительной ткани – аллогенные эмбриональные фибробласты [1,2,3]. При этом, большинство из этих методов обладает системным действием на организм, ответ которого уникален и строго индивидуален, а следовательно не подлежит стандартизации и обобщению, что просто необходимо в практическом здравоохранении. В связи с этим использование фармакологических средств обладающих преимущественно местным действием, но при этом ускоряющим регенерацию и приживление эндопротеза является первостепенным. Среди существующих подходов, значительно уменьшающих риск возникновения послеоперационных осложнений, является нанесение на сетчатый эндопротез, являющегося своеобразной матрицей, ионов серебра, оказывающих противомикробное действие и не обладающих цитотоксичностью для клеток живого организма.

Изучение перспективы использования протеза с нанесенными на него ионами серебра или фармакотерапевтической системы (ФТС) с ионами серебра при эндопротезировании и ее влиянии на морфофункциональные особенности клеток фибробластического и макрофагального ряда и определило цель данного исследования.

Материалы и методы. Материалом для исследования стали стандартные полипропиленовые эндопротезы «Эсфил» и «Унифлекс» производства ООО «Линтекс», «Плазмофильтр» производства ЗАО «Плазмофильтр» и ФТС, содержащая ионы серебра, нанесенные на экспериментальные образцы эндопротезов – «Эсфил Ag» и «Унифлекс Ag». Полученные результаты оценивали с помощью морфологического, морфометрического и статистического методов.

Результаты и обсуждение. Проведенное исследование выявило значительное влияние ФТС с ионами серебра на качественно количественные изменения клеток фибробластического ряда. В частности, было отмечено, что значения клеточного индекса (КИ), вычисляемого как соотношение клеток резидентов к нерезидентам имели вектор направленности находящийся в прямопропорциональной зависимости от длительности эксперимента. Через две недели после оперативного вмешательства происходило двукратное увеличение числа клеток фибробластического ряда. Значения КИ достоверно ($p \leq 0,05$) увеличивались в 1,9 раза при использовании ФТС с ионами серебра содержащей эндопротез «Эсфил Ag» и в 1,8 раза, содержащей эндопротез «Унифлекс Ag». К 30-м суткам эксперимента рост значений КИ продолжался и составил практически пятикратное увеличение в сравнении с началом эксперимента при применении ФТС с ионами серебра. При сравнении со стандартными эндопротезами применение ФТС с ионами серебра, содержащей эндопротез «Эсфил Ag» привело к увеличению значений клеточного индекса в 2,2 раза, а ФТС с ионами серебра, содержащей эндопротез «Унифлекс Ag» увеличивало значения в 1,3 раза (рис. 1).



Примечание: статистически значимые отличия при $p \leq 0,05$ ФТС, содержащей разные виды эндопротезов: * – «Унифлекс Ag» по сравнению с «Унифлекс», # – «Эсфил Ag» по сравнению с «Эсфил».

Рис. 1. Влияние ФТС с ионами серебра на динамику качественно-количественных изменений клеточного компонента перипротезной соединительной ткани (значения клеточного индекса)

Учитывая данные Алексеевой Н.Т. (2014) об индуцирующем влиянии макрофагов на колагентсинтетическую активность фибробластов, изучение их морфофункциональных особенностей так же не осталось без внимания. На начальных сроках эксперимента было выявлено преобладание в поле зрения макрофагов в активной стадии фагоцитирования частиц серебра, которые визуализировались в непосредственной близости к нитям эндопротеза (рис. 2А). Со второй половины эксперимента, на некотором расстоянии от нитей эндопротеза или между ними определялись конгломераты слившихся макрофагов или гиантские клетки инородных тел, имеющие ярко оксифильную цитоплазму, по периферии которой в один ряд располагались темно-базофильные ядра (рис. 2Б).

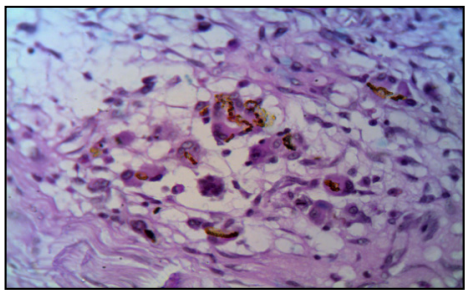
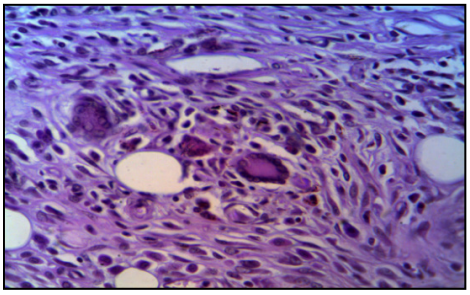
А.  Б. 

Рис. 2. Микрофотография макрофагов (А) и гигантских клеток иородных тел (Б). Окрашено гематоксилином и эозином. Ув.х400

Вывод

Применение ФТС с ионами серебра приводит к увеличению числа и активности клеток макрофагального ряда, что в свою очередь опосредованно стимулирует синтетическую активность клеток фибробластического ряда. Более раннее преобладание клеток фибробластического ряда способствует ускорению репаративных процессов, приживлению эндопротеза и препятствует развитию послеоперационных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лазаренко В.А., Иванов С.В., Иванов И.С. и др. Влияние аскорбиновой кислоты на течение раневого процесса при имплантации материалов «Эсфил», «Progrip» в эксперименте. Курск. науч.-мед. вестн., «Человек и его здоровье». 2015; 4: 93–96.

2. Иванов С.В., Лазаренко В.А., Иванов И.С. и др. Влияние оротата калия на неоколлагенез при имплантации полипропиленового эндопротеза и эндопротеза из полипропилена с молочной кислотой в эксперименте. Хирургия. 2017; 3: 50–54.

3. Иванов И.С., Лазаренко В.А., Иванов С.В. и др. Влияние экзогенных эмбриональных фибробластов на соотношение коллагена I и III типов в тканях парапротезной капсулы мышей. Цитология. 2012; 54(10): 783–789.

4. Мишина Е.С., Климова Л.Г., Нетяга А.А., Затолокина М.А. Изучение антимикробной активности новых сетчатых эндопротезов с покрытием наночастицами серебра. Фундаментальные исследования. 2015; 1(2): 307-310.

5. Мутова Т.В., Затолокина М.А., Суковатых Б.С. Результаты применения плазмы, обогащенной тромбоцитами, при эндопротезировании передней брюшной стенки. Современные проблемы науки и образования. 2017; 6.;URL: http://science-education.ru/ru/article/view?id=27192

SUMMARY

EXPERIMENTAL-MORPHOLOGICAL JUSTIFICATION OF THE IMPACT OF THE PHARMACOTHERAPEUTIC SYSTEM WITH SILVER IONS ON THE CELLULAR COMPONENT OF PERIPROTECTIC CONNECTIVE TISSUE IN ENDOPROTESIZATION

Zatolokina, E.S., 5th year student
Kursk State Medical University;
3, Karl-Marx St, Kursk, 305004, Russian Federation

The work convincingly proved the effectiveness of the use of a pharmacotherapeutic system with silver ions in endoprosthetics. In the experimental group at an earlier time, the onset of the proliferative phase of inflammation occurred, in the field of view, the cells of fibroblastic and macrophage differents prevailed, which in turn led to the rapid formation of a mature periprosthetic capsule and the absence of postoperative complications.

Key words: *silver ions, cell index, macrophages, fibroblasts, regeneration*

REFERENCES

1. Lazarenko V.A., Ivanov S.V., Ivanov I.S. i dr. Vliyaniye askorbinovoy kisloty na techeniye ranevogo protsessa pri implantatsii materialov «Esfil», «Progrip» v eksperimente. Kursk. nauch.-med. vestn., «Chelovek i yego zdorov'ye». 2015; 4: 93–96. (in Russian).
2. Ivanov S.V., Lazarenko V.A., Ivanov I.S. i dr. Vliyaniye orotata kaliya na neokollagenez pri implantatsii polipropilenovogo endoproteza i endoproteza iz polipropilena s molochnoy kislotoy v eksperimente. Khirurgiya. 2017; 3: 50–54. (in Russian).
3. Ivanov I.S., Lazarenko V.A., Ivanov S.V. i dr. Vliyaniye ekzogennykh embrional'nykh fibroblastov na sootnosheniye kollagena I i III tipov v tkanyakh paraproteznoy kapsuly myshey. Tsitologiya. 2012; 54(10): 783–789. (in Russian).
4. Mishina E.S., Klimova L.G., Netyaga A.A., Zatolokina M.A. Izucheniye antimikrobnoy aktivnosti novykh setchatykh endoprotezov s pokrytiyem nanochastitsami serebra. Fundamental'nyye issledovaniya. 2015; 1(2): 307-310. (in Russian).
5. Mutova T.V., Zatolokina M.A., Sukovatykh B.S. Rezul'taty primeneniya plazmy, obogashchennoy trombotsitami, pri endoprotezirovanii peredney bryushnoy stenki. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2017; 6.;URL: (in Russian).

ОЦЕНКА МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОГО ПОРТРЕТА КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ПАЦИЕНТА

Ковалева К.А., асп. 3 года обучения, Мотяж Н.Д., студ. 4 курса, Юрова И.В., 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: xenia.zagvozdina@pharminnotech.com

В рамках настоящего исследования проведена описательная характеристика группы пациентов, которым были проведены операции по реваскуляризации миокарда. Представлен обобщенный социальный портрет пациента, включающий анамнез жизни больного.

Ключевые слова: *ишемическая болезнь сердца, реваскуляризация миокарда.*

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из самых распространенных причин смертности населения во всем мире, при этом, по данным ВОЗ, лидирующее место (порядка 15% с 2000-2015гг.) занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС) [4]. Значительный экономический ущерб от ССЗ, достигающий 3,2% ВВП (на 2016г.) Российской Федерации (РФ), в условиях ограниченного финансирования здравоохранения определяет актуальность поиска эффективных и экономически обоснованных методов диагностики и лечения [1].

Для лечения тяжелой, быстро прогрессирующей и резистентной к медикаментозной терапии ИБС, вносящей максимальный вклад в инвалидизацию и смертность, наиболее перспективным на сегодняшний день признано сочетание оптимальной медикаментозной терапии с реваскуляризацией миокарда [2]. При выборе метода оперативного вмешательства учитываются индивидуальные особенности пациента, например, анатомия коронарного русла, особенности его поражения, состояние пациента, сопутствующие заболевания и т.д. [3].

Цель: дать описательную характеристику пациентов, страдающих ИБС, в рамках ретроспективного исследования на постоперационном этапе.

Экспериментальная часть

Базой данных исследования послужили истории болезни 368 пациентов, проходивших лечение с 2015 по 2017гг. на базе специализированной медицинской организации. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета Microsoft Excel 2017. Все зарегистрированные пациенты включены в статистический анализ.

Установлено, что возраст больных находится в пределах от 28 до 88 лет. Мужчины составляют 94% (средний возраст 65,7±7,9 лет), женщины – 6% (средний возраст – 68±6,7 лет). Определено, что 10,1% пациентов имеют инвалидность, преимущественно 2 группы (75,7%).

В зависимости от источника финансирования лечения были выделены семь групп пациентов, представленные в таблице 1. Стоит отметить, что трудовая занятость пациентов наблюдается в 32,8% случаев.

Таблица 1

Социально-экономическая характеристика пациентов

№ п\п	Источник финансирования	Трудоспособность	Доля, %
1	Военнослужащие по контракту	Работающие	2,3
2	Пенсионеры МО	Работающие	25,2
3		Неработающие	48,1
4	ОМС	Работающие	5,0
5		Неработающие	13,0
6	Члены семей офицеров отставки и запаса	Работающие	0,3
7		Неработающие	6,1

Выявлено, что в 181 (49,2%) случае ранее был зафиксирован инфаркт миокарда, а также у 17,4% пациентов был установлен ранее 1 стент, у 5,2% – 2 стента. Кроме того, у 4,1% пациентов зафиксирован инсульт в истории болезни. Как правило, у больных с ИБС наблюдается отягощенный анамнез, представленный сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, а также последствиями приема большого количества препаратов (Таблица 2).

Таблица 2

Обзор основных сопутствующих заболеваний у пациентов

Сопутствующее заболевание	Доля пациентов от общей популяции, %			
	Нет	1 стадия/класс	2 стадия/класс	3 стадия/класс
Гипертоническая болезнь	6,8	1,1	24,2	67,9
Артериальная гипертензия	26,4	23,6	19,6	30,4
Хроническая сердечная недостаточность	17,1	12,0	43,8	26,6
	Доля пациентов от общей популяции, %			
Атеросклероз аорты и коронарных артерий	100			
Атеросклероз нижних конечностей	7,1			
Сахарный диабет 2 типа	19,0			
Дисциркуляторная энцефалопатия	10,3			
Повреждения брахиоцефальных артерий	1,6			
Варикоз	6			
Нарушения желудочно-кишечного тракта	34,5			

Установлено, что пациентам проводилось шунтирование коронарных артерий (аорто-коронарное (АКШ), маммарно-коронарное или их сочетание (АКШ+МКШ)), а также баллонная ангиопластика со стентированием сосудов. При этом больных, которым выполнили чрескожное коронарное вмешательство, было абсолютное большинство – 77,4%. 15,2% пациентов, страдающих наиболее тяжелыми формами ИБС, была проведена операция АКШ+МКШ. Средняя длительность лечения в стационаре составила 5±1,6 дней.

Отмечено, у большинства пациентов восстановлена трудоспособность. 12 пациентов из всей выборки продолжили лечение в санатории.

Выводы

Таким образом, на первом этапе выбора оперативного вмешательства преобладает ангиопластика со стентированием коронарных артерий. Как правило, обобщенный портрет пациента представляет собой пенсионера, средний возраст которого 65 лет, в подавляющем большинстве случаев (более 70%) имеющего ряд сопутствующих сердечно-сосудистых патологий. Обращает внимание тот факт, что порядка 30% пациентов являются работающими людьми. Полученные данные станут основой для дальнейших исследований в области оптимизации лекарственного обеспечения больных с сердечно-сосудистыми патологиями в постоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Концевая А.В., Драпкина О.М., Баланова Ю.А. и др. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018; 14 (2): 156-166. DOI: 10.20996/1819-6446-201814-2-156-166.

2. Немятых О.Д., Ковалева К.А. Социально-экономические аспекты лекарственного обеспечения пациентов с сердечно-сосудистыми патологиями в постоперационнм периоде. Сборник материалов IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации»: Санкт-Петербург, 9-10 ноября. 2016: 445-447.

3. Ратова Л.Г., Парижская Е.Н., Ковалева К.А. и др. Обсервационное исследование по оценке исходов лечения пациентами со стабильной стенокардией после планового чрескожного коронарного вмешательства: Исходная характеристика пациентов. Российский кардиологический журнал. 2018; 12: 52-56.

4. Всемирная организация здравоохранения. Доступно на: http://www.who.int/gho/ru/ [Дата обращения: 02.02.2019].

SUMMARY

ASSESSMENT OF MEDICAL AND SOCIAL PORTRAIT OF THE CARDIAC SURDICAL PATIENT

Kovaleva K.A., 3 year post-graduate student, Motyazh N.D. 4th year student, Jurova I.V. 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The descriptive characteristic of patients, who underwent myocardial revascularization, was performed in the framework of this study. The generalized social portrait of the patient that includes an anamnesis of the patient's life was presented.

Key words: *ischemic heart disease, myocardial revascularization.*

REFERENCES

1. Koncevaya A.V., Drapkina O.M., Balanova YU.A. i dr. EHkonomicheskij ushcherb serdechno-sosudistyh zabolevanij v Rossijskoj Federacii v 2016 godu. Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2018; 14 (2): 156-166. DOI: 10.20996/1819-6446-201814-2-156-166. (in Russian).

2. Nemyatyh O.D., Kovaleva K.A. Social'no-ehkonomicheskie aspekty lekarstvennogo obespecheniya pacientov s serdechno-sosudistymi patologiyami v postoperacionnm periode. Sbornik materialov IV Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem «Innovacii v zdorov'e nacii»: Sankt-Peterburg, 9-10 noyabrya. 2016: 445-447. (in Russian).

3. Ratova L.G., Parizhskaya E.N., Kovaleva K.A. i dr. Observacionnoe issledovanie po ocenke iskhodov lecheniya pacientami so stabil'noj stenokardiej posle planovogo chreskozhnogo koronarnogo vmeshatel'stva: Iskhodnaya harakteristika pacientov. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2018; 12: 52-56. (in Russian).

4. WHO. Available at: http://www.who.int/gho/ru/[Accessed 2 February, 2019].

ИЗУЧЕНИЕ СЕКРЕЦИИ ВАСКУЛЯРНОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА, СЕКРЕТИРУМОГО МЕЗЕНХИМНЫМИ СТВОЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ ЧЕЛОВЕКА

Краснова[1] О.А., 4 курс
Кожухарова[2] И.В., К.б.н., **Котова[1] Н.В.,** К.х.н., доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197002, Санкт-Петербург. Профессора Попова, 14, лит. А
[2]Институт цитологии РАН
194061, Санкт-Петербург. Тихорецкий проспект, 4

E-mail: Olgakrasnova12@yandex.ru

В данной работе изучались особенности секреции васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF) мезенхимными стволовыми клетками человека (МСК). Было показано, что изучаемая линия МСК не секретировала VEGF, ингибиторы и активатор ключевых киназ не влияли на активацию процесса секреции VEGF, тогда как, обработка МСК антиопухолевым препаратом доксорубицином индуцировала секрецию VEGF.

***Ключевые слова*:** *мезенхимные стволовые клетки человека (МСК), васкулярный эндотелиальный фактор роста (VEGF), иммуноферментный анализ (ELISA), жизнеспособность клеток в культуре, кривая роста.*

Мезенхимные стволовые клетки (МСК) выделенные из различных тканей, имеют следующие общие признаки: 1) экспрессия поверхностных антигенов CD90, CD105, CD73, CD44 и отсутствие экспрессии CD34, CD45, HLAI,II; 2) способность к адгезии на культуральном пластике; 3) способность к самообновлению и длительному размножению *in vitro*; 4) способность к дифференцировке в остеобласты, хондроциты и адипоциты.

Показано, что МСК участвуют в поддержания гемопоэза в костном мозге *in vivo*. Были получены данные о способности МСК *in vitro* дифференцироваться в кардиомиоциты, гепатоциты и нейтральные клетки под воздействием различных индукторов. Трансплантация МСК, как один из методов клеточной терапии для замещения поврежденных тканей и клеток и восстановления функционирования органов может иметь важное терапевтическое значение. Стимуляция регенерации тканей при трансплантации МСК происходит, по-видимому, не только путем замещения поврежденных тканей, но и посредством секреторной активности МСК. Известно, что МСК секретируют многочисленные факторы роста и цитокины. Перечислив свойства МСК стоит упомянуть, что данные клетки могут не только оказывать положительный эффект для организма, но и отрицательный, так как способность к миграции и продукции ростовых факторов может приводить к взаимодействию с клетками опухоли, вызывая как подавление, так и поддержание их роста и развития. Таким неоднозначным фактором, имеющим положительное значение при регенерации мышечной и нервной ткани и отрицательное значение при неоваскуляризации опухолей, может быть васкулярный эндотелиальный фактор роста (VEGF). В результате патологического процесса ангиогенеза (ишемия миокарда, воспаление, опухоли) экспрессия VEGF реиндуцируется. VEGF связываясь с рецепторами, вызывает каскад биохимических реакций, обеспечивающих жизнеспособность, рост, миграцию и дифференцировку клеток. В задачу работы входило изучение особенностей секреции VEGF клетками МСК в культуральную среду.

Экспериментальная часть

Клеточная линия была выделена из менструальной крови здоровых доноров и идентифицирована по всем признакам мезенхимных стволовых клеток. Клетки линии 2804 культивировали *in vitro* на среде Дальбекко (модифицированная среда Игла (DMEM/F12 1:1, Gibco) с добавлением 10% эмбриональной сыворотки коров (HyClone), 1% раствора антибитиков (пенициллин и стрептомицин) и 1% раствора GlutaMax (Gibco) в инкубаторе с поддержанием 5% CO_2, 85% относительной влажности при температуре 37°C.

При достижении монослоя, проводился пересев 1:2 на свежую ростовую среду. Для диссоциации клеток использовался 0,05% раствор трипсина. В данной работе анализировались клетки 7-20 пассажей.

Жизнеспособность клеток определяли как долю погибших клеток после обработки доксорубицином, VEGF, ингибиторами и активатором киназ в течение 48 часов и анализировали на проточном цитофлуориметре (Cytoflex).

Опыт определения количества VEGF в ростовой среде проводили согласно инструкции производителя Кит Duo Set Human VEGF (R&D system).

1. **Изучение зависимости размножения мск от содержания сыворотки в среде.**

В начале в 24-луночный планшет было посеяно по 10’000, 20’000 и 30’000 клеток на лунку в объеме 0,5 мл. Площадь лунки составляет S=1,88 см^2. После 24 часов культивирования среду меняли на свежую с содержанием 1% эмбриональной телячьей сыворотки. Затем еще через 48 часов провели повторную смену среды с тем же содержанием сыворотки.

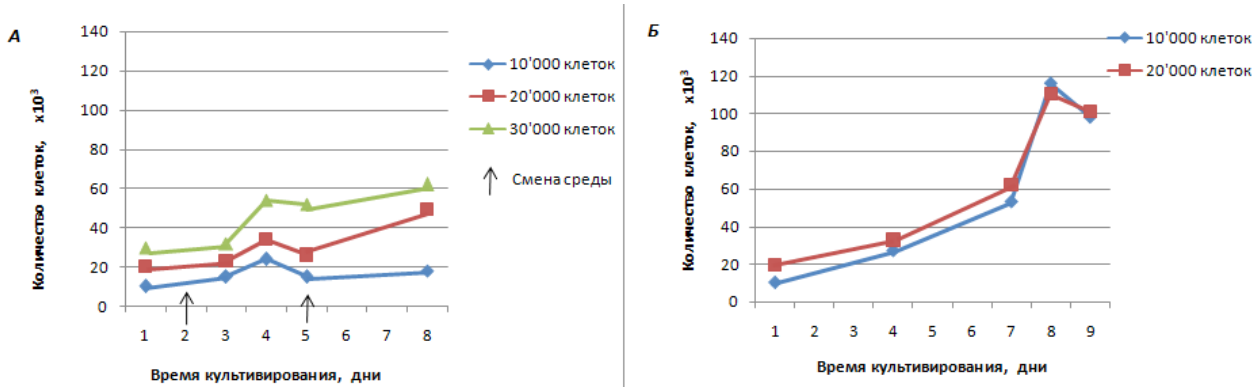


Рис. 1. Кривые роста МСК. А – среда с содержанием 1% сыворотки; Б – среда с содержанием 10% сыворотки

Выяснено, что на среде с содержанием 10% сыворотки клетки раньше достигают максимальной плотности, которая по своему численному значению больше в два раза, чем при условиях культивирования на среде с 1% сыворотки. Показано, что при культивировании МСК на среде с содержанием 1% сыворотки они сохраняют свою жизнеспособность и не утрачивают способность к размножению (рис. 1).

2. **Анализ жизнеспособности МСК после обработки различными препаратами.**

Установлено, что обработка доксорубицином, LY294002, PS48, SB203580, VEGF не вызывали гибели клеток, а препарат SP600125 вызывал гибель 16,5% МСК. Кроме того, обработка препаратами доксорубицина и LY294002 вызывала остановку делений клеток (рис. 2).

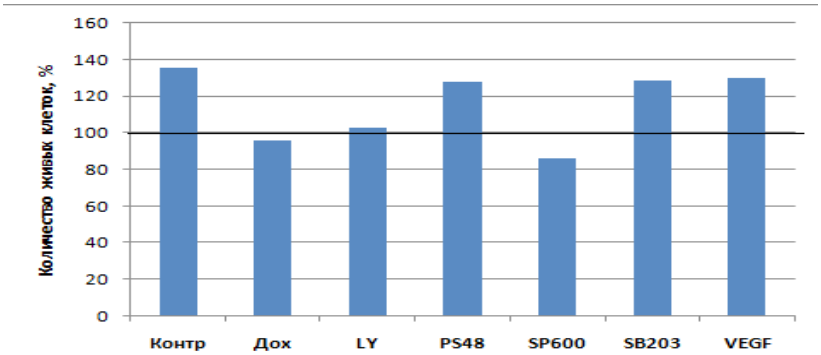


Рис. 2. Жизнеспособность МСК после обработки препаратами

Таким образом, обработка МСК препаратами VEGF в концентрации 1нг/мл, ингибитором митогенактивируемой протеинкиназы p38 (SB203580) и активатором сигнального пути PI3/AKT (PS48) не влияли на жизнеспособность МСК. Доксорубицин и ингибитор сигнального пути PI3/AKT (LY294002) вызывали остановку делений клеток, а ингибитор JNK- протеинкиназы (SP600125) вызывал гибель клеток.

3. **Изучение секреции VEGF в культуральную среду МСК после обработки препаратами.**

Определение концентрации VEGF в ростовой среде МСК показало, что клетки на 15-20 пассаже культивирования не секретировали VEGF. Обработка доксорубицином вызвала секрецию VEGF, в концентрации 93 пг/мл. А обработка всеми изученными препаратами, кроме VEGF не выявила наличия ростового фактора VEGF в культуральной среде.

Выводы

1. МСК на среде с содержанием 1% сыворотки сохраняют свою жизнеспособность и удваиваются в течение 72 часов культивирования.

2. Обработка доксорубицином МСК в течение 48 часов индуцировала секрецию VEGF в культуральную среду.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мезенхимальные стволовые клетки в процессах роста и репарации тканей / Н. И. Калинина, В.Ю. Сысоева, К.А. Рубина, Е.В. Парфенова, В.А. Ткачук // ActaNaturae. – 2011. – №4. – С.32-38.

2. Гавриленко Т.И. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение / Т.И. Гавриленко, Н.А. Рыжкова, А.Н. Пархоменко // Украинский кардиологический журнал. – 2011. – № 4. – С. 87-95.

3. Сравнительный анализ нейрогенного потенциала мезенхимных стволовых клеток человека, выделенных из костного мозга, жировой ткани и эндометрия / В.И. Земелько, И.В. Кожухарова, Л.Л. Алексеенко, А.П. Домнина и др. // Цитология. – 2013. – № 2. – С. 101-11.

SUMMARY

STUDYING THE SECRETION OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR SECRETATED BY HUMAN MESENCHEMAL STEM CELLS

Krasnova O.A., bachelor of 4th year of study
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The secretion of vascular endothelial growth factor (VEGF) by human mesenchymal stem cells (MSC) were studied. It was shown that MSC did not secrete VEGF, inhibitors and activator of key kinases did not affect the expression of the VEGF. The treatment of MSCs with the anti-tumor drug doxorubicin induced VEGF secretion.

Key words: *human mesenchymal stem cells (MSC), vascular endothelial growth factor (VEGF), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), cell viability in culture, growth curve.*

REFERENCES

1. Mesenchymal stem cells in the processes of growth and repair of tissues / N. I. Kalinina, V.Yu. Sysoeva, K.A. Rubina, E.V. Parfenova, V.A. Tkachuk // ActaNaturae. – 2011. – №4. – pp.32-38.

2. Gavrilenko T.I. Vascular endothelial growth factor in the clinic of internal diseases and its pathogenetic significance / T.I. Gavrilenko, N.A. Ryzhkov, A.N. Parkhomenko // Ukrainian Cardiology Journal. – 2011. – № 4.- P. 87-95.

3. Comparative analysis of the neurogenic potential of human mesenchymal stem cells isolated from bone marrow, adipose tissue and endometrium / V.I. Zemelko, I.V. Kozhukharova, L.L. Alekseenko, A.P. Domnina et al. // Cytology. – 2013. – № 2. – P. 101-110.

О ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Краснова М.В., аспирант 1 года обучения
Руководитель: **Оковитый С.В.** д.м.н., проф., зав. каф. фармакологии и клинической 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 исследование влияния эмпаглифлозина на течение развития постинфарктной хронической сердечной недостаточности. Препарат способствует длительному сохранению зоны повреждения сердечной мышцы с ранним образованием зрелой соединительной ткани.

Ключевые слова: *хроническая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, эмпаглифлозин.*

Результаты исследования EMPA-REG [1] свидетельствуют о высокой эффективности препарата эмпаглифлозина при хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с коморбидностью (влияние на твердые конечные точки). Ни одно из антидиабетических средств не доказало способности улучшать прогноз больных с сердечной недостаточностью, более того, некоторые из этих лекарств могут его ухудшить. Поэтому актуальным представляется оценить влияние данного препарата на процесс развития постинфарктной ХСН.

Материалы и методы

Инфаркт миокарда у 30 крыс моделировали путём перманентной перевязки левой коронарной артерии [2, 3]. Животные были разделены на две группы: контрольная группа без лечения (группа №1) и группа, получавшая эмпаглифлозин в дозе 1 мг/кг (группа №2). Через 7, 14 и 21 день после операции животным производили эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ), а также забор и анализ гистологического материала. Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) выполняли наркотизированным животным на ультразвуковой системе MyLabTouchSL 3116 (Esaote, Италия). Наркоз создавали внутрибрюшинным введением хлоралгидрата (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 ультразвуковым сосудистым линейным датчиком высокого разрешения с частотой 13 МГц. ЭхоКГ проводили в В-режиме (двумерное сканирование) и М-режиме (одномерное сканирование) [4]. Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью пакета программ «Statistica for Windows 10».

Результаты

Инфаркт миокарда был подтверждён с помощью ЭхоКГ. В группе контроля (естественное течение экспериментального острого инфаркта миокарда) патологические изменения на 10 день закономерно представлены преимущественно выраженным повреждением в виде некроза с умеренно выраженными реактивными экссудативными воспалительными изменениями и формированием умеренно или значительно выраженных грануляций. Грануляционная ткань характеризуется незрелостью (отсутствием зрелой соединительной ткани). К 20 дню эксперимента признаки повреждения (некроз) отсутствуют, сохраняется умеренно или слабо выраженная экссудативная клеточная реакция (воспаление) и преимущественно умеренные разрастания грануляционной ткани без явлений формирования грубой фиброзной ткани. К 30 дню эксперимента признаки повреждения (некроз) отсутствуют, экссудативная клеточная реакция (воспаление) выражено слабо, умеренные разрастания грануляционной ткани сочетаются с формированием умеренных или выраженных разрастаний грубой рубцовой ткани, в одном из наблюдений с формированием тяжелой сердечной недостаточности (в виде выраженных расстройств кровообращения в печени) (рис. 1А и 1В).

В группе «Эмпаглифлозин» на 10 день эксперимента признаки повреждения миокарда (в виде некроза) были значительно выражены лишь у части животных (2), у остальных были выражены умеренно и слабо или не выражены вовсе (1). Тем не менее, воспалительные экссудативные изменения наблюдались у всех животных, были выражены умеренно или значительно и сопровождались выраженными разрастаниями грануляционной ткани. Грубая соединительная ткань на этом сроке эксперимента не была сформирована. На 20 день эксперимента у части животных (2) сохранялись признаки повреждения миокарда (в виде очагов «замершего инфаркта» среди умеренно выраженной воспалительной инфильтрации и выраженных разрастаний грануляционной ткани, вместе с тем, у большинства животных при этом наблюдалось слабо выраженное образование грубой соединительной ткани. На 30 день эксперимента признаки повреждения миокарда сохранялись у одного животного, экссудативная воспалительная реакция чаще была слабо выражена, слабо и умеренно выраженные разрастания грануляционной ткани сочетались с разной степени выраженности разрастаниями грубой рубцовой ткани (рис. 1С и 1D).

Таким образом, на основании характера и с учетом степени выраженности выявленных патологических изменений, экспериментальный острый инфаркт миокарда в группе животных «Эмпаглифлозин», относительно

выявленных в контрольной группе животных, протекал со сниженной элиминацией некротического детрита и длительным сохранением зоны повреждения («замерший инфаркт»), более частой умеренной и высокой степенью выраженности экссудативного воспаления в зоне повреждения и неравномерностью формирования грануляционной ткани, а также более ранним образованием (уже к 20 дню) зрелой соединительной ткани.

Следует отметить, что в группе животных «Эмпаглифлозин» наиболее часто, по сравнению с контролем, развивался гранулематозный гепатит слабой и умеренной степени выраженности.

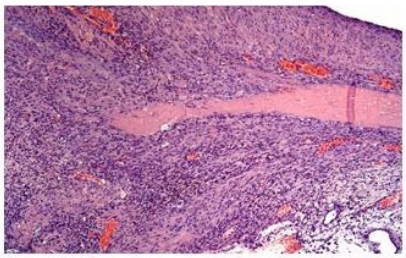


Рис. 1A

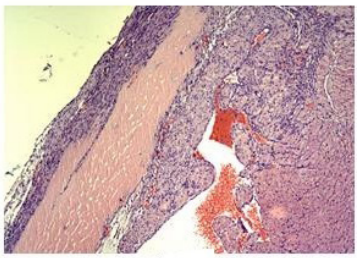


Рис. 1B

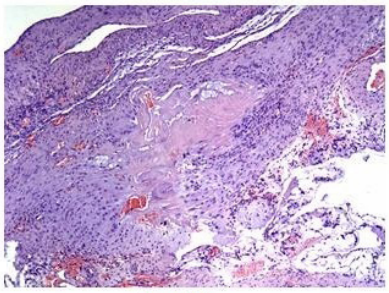


Рис. 1C

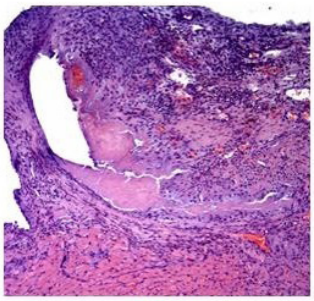


Рис. 1D

Рис 1. Гистологические изменения в зоне инфаркта миокарда

ЛИТЕРАТУРА

1. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. № 22. P. 2117–2128.

2. Казаченко А.А., Оковитый С.В., Куликов А.Н., Ивкин Д.Ю., Шустов Е.Б. Экспериментальное моделирование хронической сердечной недостаточности. Биомедицина. 2013. № 3. С. 41-48.

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.

4. 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.

SUMMARY

ABOUT A POSSIBILITY OF APPLICATION OF EMPAGLIFLOZIN IN ACUITY MYOCARDIAL INFARCTION

Krasnova M.V., 1st year postgraduate student
St. Petersburg State Chemical and 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 postinfarction chronic heart failure is conducted. Medicine promotes long preservation of a zone of injury of a cardiac muscle with early formation of mature connective tissue.

Key words: *a chronic heart failure, acuity myocardial infarction, empagliflozin.*

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. Kazachenko A.A., Okovityy S.V., Kulikov A.N., Ivkin D.Yu., Shustov E.B. Experimental modeling of chronic heart failure. Biomedicine. 2013. No. 3. P. 41-48.

5. 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.

6. 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.

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ДЕКСМЕДЕТОМИДИНА НА ПАРАМЕТРЫ КРИВЫХ СОМАТОСЕНСОРНЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ У КРЫС ПОСЛЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Крошкина К.А., студ. 5 курса, Пьянкова В.А., студ. 3 курса,
Титович И.А., ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии,
Сысоев Ю.И., ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии
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: ksenija.kroshkina@pharminnotech.com

Проведен анализ влияния дексмедетомидина на параметры кривых соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) у крыс на 7-е сутки после черепно-мозговой травмы. Выявлены характерные изменения параметров кривых ССВП, возникающие при курсовом 7-дневном введении дексмедетомидина в дозе 25 мкг/кг у крыс после травматического повреждения головного мозга.

Ключевые слова: *черепно-мозговая травма, соматосенсорные вызванные потенциалы, дексмедетомидин.*

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из ведущих причин смертности и стойкой утраты нетрудоспособности населения, как в РФ, так и за рубежом. Последствиями травматического повреждения мозга являются двигательные нарушения, ухудшение запоминания или потеря памяти, аффективные расстройства, снижение работоспособности, эпилепсия и другие нарушения [3]. Определенные перспективы в лечении последствий ЧМТ могут быть связаны с использованием агонистов альфа-2 адренорецепторов например, мета анализ, включающий в себя 9 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием 879 пациентов с ишемией головного мозга показал, что альфа-2 адреномиметик дексмедетомидин способен снижать выброс провоспалительных медиаторов и нейроэндокринных гормонов, поддерживать внутричерепной гомеостаз и снижать объем повреждения головного мозга [4]. Несомненный интерес представляет изучение нейропротекторной активности дексмедетомидина в качестве средства коррекции последствий травматического повреждения головного мозга.

Одним из методов, находящим широкое применение в клинической практике является метод вызванных потенциалов (ВП) мозга, поскольку он дает возможность получить объективную информацию о функциональном состоянии различных структур головного мозга.

Целью данной работы было изучение эффектов дексмедетомидина на функциональное состояние головного мозга с помощью соматосенсорных вызванных потенциалов на модели черепно-мозговой травмы у крыс.

Экспериментальная часть

Исследования выполнены на 20 белых беспородных крысах самцах весом 250-300 г, полученных из ФГУП ПЛЖ «Рапполово» (Ленинградская область). В интактной и контрольной группах было по 7 животных, в группе дексмедетомидина – 6.

Кортикографические электроды изготавливали из нихромовой проволоки диаметром 0,5 мм (для регистрирующих и референтного электродов) и диаметром 0,16 мм – для заземляющего электрода. Изоляцию осуществляли термоусадочной трубкой, длина регистрирующей (неизолированной) части ≈1 мм. Все электроды объединялись в гнездо на кабель BLS-8 с шагом 2,54 мм.

Для проведения хирургических манипуляций животных предварительно наркотизировали хлоралгидратом (400 мг/кг). После подготовки поверхности черепа (удаление мышечно-фасциального слоя, надкостницы и коагуляции кровоточащих участков), просверливали отверстия соответствующих диаметров для электродов и фиксирующих винтов. Координаты планируемого расположения электродов определяли с помощью стереотаксического атласа мозга крысы Paxinos G. и Watson C [2]. Электроды FP1 и FP2 располагались в области, иннервирующей передние конечности (вторичная двигательная кора, 2,0 мм ростральнее и 1,5 латеральнее брегмы), C3 и C4 – иннервирующей задние конечности (первичная двигательная кора, 1,0 мм каудальнее и 2,0 мм латеральнее брегмы), а O1 и O2 – над гиппокампом (первичная соматосенсорная кора, 4,0 мм каудальнее и 2,0 мм латеральнее брегмы).

Далее у крыс интактной группы осуществляли имплантацию кортикографических электродов и вкручивание винтов в соответствующие отверстия, а у животных второй и третьей группы предварительно моделировалась черепно-мозговая травма. Черепно-мозговую травму моделировали в соответствии с описанной ранее методикой [1]. Затем имплантировали электроды и вкручивали фиксирующие винты. Дополнительную фиксацию конструкций в черепе осуществляли с помощью стоматологической пластмассы Виллакрил С («Zhermack», Италия). Дексмедетомидин в дозе 25 мкг/кг вводили спустя час после травмы и далее в течение последующих 6 дней один раз в сутки в одно и то же время. Животным контрольной группы вводили физиологический раствор по аналогичной схеме в эквиобъемных количествах.

Тестирование животных осуществляли на 7-е сутки после травмы. Регистрацию кортикографической активности осуществляли с помощью 8-канального энцефалографа Нейрон-Спектр -1 («Нейрософт», Россия).

Перед регистрацией вызванных потенциалов животных наркотизировали внутрибрюшинным введением хлоралгидрата (400 мг/кг). Осуществляли поочередную токовую стимуляцию n. sciaticus, n. medianus и n. trigeminus с левой и правой сторон с помощью токового стимулятора «Нейро-МВП» («Нейрософт», Россия) током силой 2 мА и частотой 1 Гц. Анализ кривых вызванных потенциалов проводили с помощью программы «Нейрон-Спектр-ДВП.NET». Для каждого из стимулируемых нервов анализировали латентность и амплитуду пиков N1, P2, N2, P3 и N3, а также рассчитывали длительности и амплитуды межпиковых интервалов.

Значимость различий при нормальном распределении количественных признаков с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с пост-хок тестом по Тьюки, а при ненормальном распределении – с помощью непараметрического критерия Крускалля-Уоллиса с пост-хок тестом по Данну.

Результаты

Курсовое 7-дневное введение дексмедетомидина в дозе 25 мкг/кг крысам, перенесшим черепно-мозговую травму, приводило к достоверным изменениям ответов соответствующих областей коры при стимуляции n. sciaticus по сравнению с животными контрольной группы, приближаясь к показателям нормы (рис. 1). Так, увеличивались латентности пиков N2 и P3 травмированного полушария, а также амплитуды пика P3 и межпикового интервала N2-P3 здорового полушария. Кроме того, в здоровом полушарии наблюдалось достоверное увеличение латентности пика P3 при стимуляции с ипсилатеральной стороны. Количественные значения параметров кривых ССВП при стимуляции n. medianus и n. trigeminus между животными контрольной и опытной групп статистически значимо не различались.

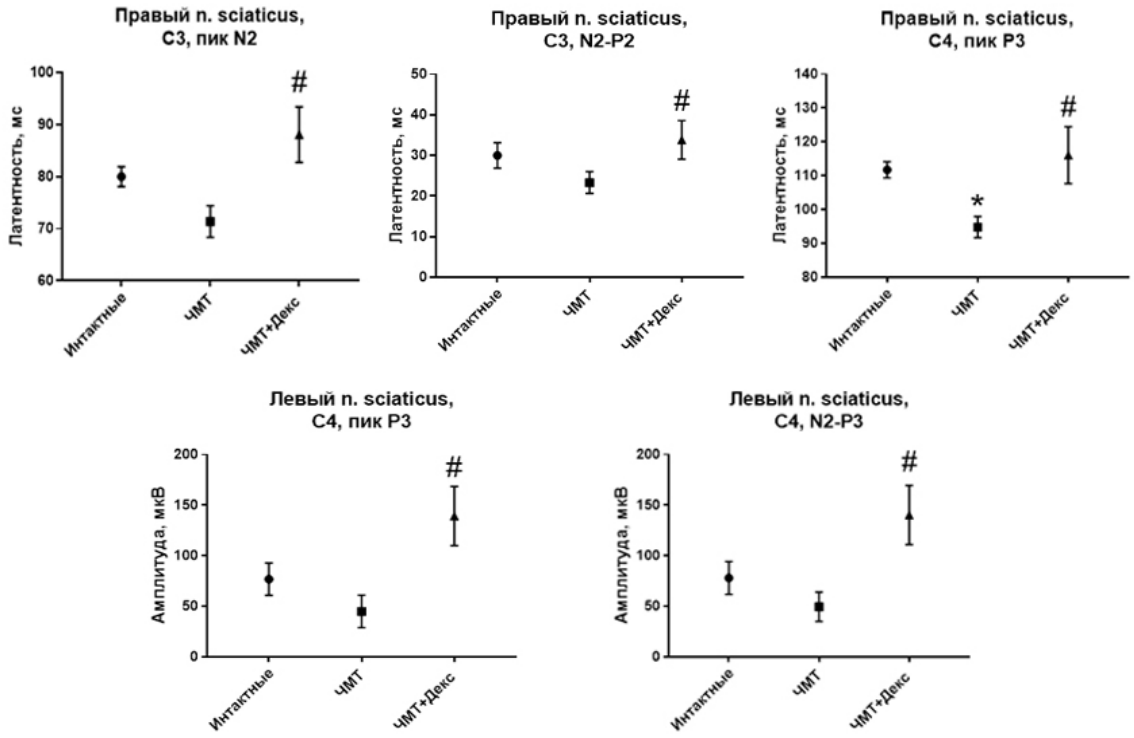


Рис. 1. Эффекты дексмедетомидина на параметры кривых ССВП.
* – достоверное отличие от интактной группы, # – достоверное отличие от группы ЧМТ.

Выводы

1) Дексмедетомидин увеличивает латентность поздних ответов первичной двигательной коры здорового и травмированного полушарий при соматосенсорной стимуляции, кроме того, увеличиваются амплитуды поздних ответов первичной двигательной коры здорового полушария;

2) 7-дневное курсовое введение дексмедетомидина не приводит к изменениям параметров ответов вторичной двигательной коры ни в здоровых, на в травмированных полушариях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сысоев Ю. И., Оковитый С.В., Узуегбунам Б.Ч. Влияние нового производного диэтиламиноэтанола на выраженность неврологического дефицита у крыс после черепно-мозговой травмы. Биомедицина. 2018; 2: 95-105.

2. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 7th edition. Academic press. 2013: 12.

3. Wilson L., Stewart W., Dams-O'Connor K. et al. The chronic and evolving neurological consequences of traumatic brain injury. Lancet Neurol. 2017; 16(10): 813-825.

4. Jiang L., Hu M., Lu Y. et al. The protective effects of dexmedetomidine on ischemic brain injury: A meta-analysis. J Clin Anesth. 2017; 40: 25-32.

SUMMARY

The analysis of the influence of dexmedetomidine on the parameters of somatosensory evoked potentials in rats on the 7th day after traumatic brain injury was carried out. The representative changes of this parameters after the usage dexmedetomidine for 7 days in dose 25 mcg/kg in rats with traumatic brain injury were revealed.

Key words: *traumatic brain injury, somatosensory evoked potentials, dexmedetomidine.*

REFERENCES

1. Sysoev Y.I., Okovityi S.V., Uzuegbunam B.C. The influence of new diethylaminoethanol compound on the neurologic deficit in rats after traumatic brain injury. Biomedicine. 2018; 2: 95-105.
2. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 7th edition. Academic press. 2013: 12.
3. Wilson L., Stewart W., Dams-O'Connor K. et al. The chronic and evolving neurological consequences of traumatic brain injury. Lancet Neurol. 2017; 16(10): 813-825.
4. Jiang L., Hu M., Lu Y. et al. The protective effects of dexmedetomidine on ischemic brain injury: A meta-analysis. J Clin Anesth. 2017; 40: 25-32.

ОПИСАНИЕ КРЫС ПОРОДЫ SHR КАК РЕЛЕВАНТНОЙ ТЕСТ-СИСТЕМЫ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Крылова А.И., студ. 4 курса, Краснова М.В., аспирант 1 года обучения
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

Произведена оценка возможности использования спонтанно-гипертензивных крыс породы SHR для изучения методов лечения хронической артериальной гипертензии (АГ), близкой к эссенциальной гипертензии человека. В качестве тестируемой субстанции выбран тиазидоподобный диуретик индапамид вследствие отнесения его к средствам первого выбора и влияния на натрийурез.

Ключевые слова: *спонтанно-гипертензивные крысы, экспериментальная модель, артериальная гипертензия, индапамид.*

Введение

Одной из распространенных патологий сердечно-сосудистой системы у человека является артериальная гипертензия. Основным проявлением болезни является стойкое повышение систолического артериального давления (САД) более 130 мм рт. ст. и/или диастолического АД более 100 мм рт. ст.. Отсутствие лечения АГ приводит к дислипидемии, сахарному диабету второго типа, сердечной недостаточности, возникновению инсультов и увеличивает риск смертности [1]. Для проведения исследования препаратов, уменьшающих АД при АГ, необходима адекватная модель. Такой моделью служит линия крыс SHR – spontaneously hypertensive rat (спонтанно-гипертензивные крысы), полученная путем инбридинга. Генетически сформированная АГ максимально близка к эссенциальной гипертензии человека, позволяет раскрыть главное звено патогенеза. Кроме основных патофизиологических механизмов, существуют предпосылки к развитию АГ, можно выделить избыточное потребления в рационе соли – NaCl (натрия хлорида). Снижение экскреции ионов натрия и задержка воды в организме приводит к повышению САД [2]. Одним из способов лечения АГ является фармакотерапия препаратом группы тиазидоподобных диуретиков – индапамидом. В терапевтических дозах препарат устраняет избыточное содержание воды и натрия, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, повышает синтез простагландинов, обладающих сосудорасширяющим действием, уменьшает отек сосудистой стенки. Поскольку проблема АГ актуальна, регулярно проводятся исследования в этой области. Целью исследование было произвести описание линии крыс SHR, как наиболее точной, и анализ действия индапамида, в качестве референсного препарата, при исследовании новых антигипертензивных препаратов.

Экспериментальная часть

Исследование проведено на взрослых крысах-самцах линии SHR массой 250-300 г (n=29), разделенных на 4 группы. Первую группу составили крысы (n=7), получавших лечение индапамидом («Равел® СР», «КРКА-Рус») перорально в дозе 10 мг/кг и стандартный пищевой рацион (0,34% NaCl). Вторая группа (n=7) получала аналогичное лечение, но рацион содержал избыточное содержание соли (8%). Третья

группа (n=8) и четвертая (n=7) лечения не получали, питались стандартным кормом и с повышенным содержанием соли соответственно. В начале исследования и на 60 день у бодрствующих крыс измеряли САД манжеточным методом. Для этого животному, помещенному в индивидуальную камеру, на хвост надевали окклюзионную манжетку, соединенную с электроманометром «ENEMA» (Швеция). Уровень АД соответствовал величине давления в манжетке в момент прекращения пульсовых колебаний. Каждому животному выполняли 4–5 замеров АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) и рассчитывали среднее значение трех последних измерений [3]. На следующий день после измерения АД крыс помещали в метаболические клетки, в которых происходил сбор суточной мочи. Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью пакета программ «Statistica for Windows 10».

Результаты

Линия крыс SHR высоко результативна в показателях повышенного АД и может широко использоваться для проведения исследований в области лечения АГ. Наибольший объем суточной мочи был достигнут при лечении индапамидом в сочетании с повышенным содержанием соли в пище. Применение индапамида в концентрации 10 мг/кг является оптимальным для использования в качестве референсного препарата при исследовании новых препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Satoh M., Ohkubo T., Asayama K. et al. EPOCH-JAPAN Research Group. Lifetime Risk of Stroke and Coronary Heart Disease Deaths According to Blood Pressure Level : EPOCH-JAPAN (Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan). Hypertension. 2019 Jan;73(1):52-59. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11635.

2. Iatrino R, Manunta P, Zagato L. Salt Sensitivity: Challenging and Controversial Phenotype of Primary Hypertension. Curr Hypertens Rep. 2016;18(9):70. DOI: 10.1007/s11906-016-0677-y

3. Куликов А.Н., Оковитый С.В., Ивкин Д.Ю., Карпов А.А., Лисицкий Д.С., Любишин М.М. и др. Эффекты эмпаглифлозина при экспериментальной модели хронической сердечной недостаточности у крыс с нормогликемией. Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17 (6):454–460. DOI: 10.18087/RHFJ.2016.6.2289

SUMMARY

SHR RAT DESCRIPTION AS RELEVANT TEST-SYSTEM WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Krylova A.I., 4th year student, Krasnova M.V., 1st year postgraduate student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The study evaluated possibility of using SHR rats for treating chronic arterial hypertension with tiazide-like diuretic indapamide.

Key words: *spontaneously hypertensive rat, experimental model, arterial hypertension, indapamide.*

REFERENCES

1. Satoh M., Ohkubo T., Asayama K. et al. EPOCH-JAPAN Research Group. Lifetime Risk of Stroke and Coronary Heart Disease Deaths According to Blood Pressure Level : EPOCH-JAPAN (Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan). Hypertension. 2019 Jan;73(1):52-59. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11635.

2. Iatrino R, Manunta P, Zagato L. Salt Sensitivity: Challenging and Controversial Phenotype of Primary Hypertension. Curr Hypertens Rep. 2016 Sep;18(9):70. DOI: 10.1007/s11906-016-0677-y

3. Kulikov A.N., Okovityj S.V., Ivkin D.Yu., Karpov A.A., Lisitsky D. S., Lyubishin M.M. et al. Effects of empagliflozin in an experimental model of chronic heart failure in normoglycemic rats. Russian Heart Failure Journal. 2016;17 (6):454-460. DOI: 10.18087/RHFJ.2016.6.2289

РАЗРАБОТКА КЛЕТОЧНОЙ МОДЕЛИ ДИАБЕТА ВТОРОГО ТИПА

Кузнецова А.С., магистрант 1 курса, Бережной А.В., аспирант 1 курса
Руководители**: Янкелевич И.А.** кандидат биологических наук, доцент;
Дубровский Я.А. кандидат биологических наук;
Соловьев Н.Д. кандидат химических наук.
Санкт-Петербургский Химико-Фармацевтический Университет,
197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* anastasiya.kuznecova@spcpu.ru

Рассмотрены основные причины возникновения диабета второго типа, имеющиеся препараты для лечения, современные способы моделирования заболевания in vivo и *in vitro*, их преимущества и недостатки.

***Ключевые слова**: инсулин, инсулинорезистентность, патогенез диабета второго типа*.

Сейчас в мире зарегистрировано 425 миллионов людей с сахарным диабетом, по прогнозам, к 2045 году эта цифра возрастет до 629 миллионов. По данным Международной диабетической ассоциации в последнем Атласе диабета для России указывается 8,5 миллионов людей, 92% из которых страдают диабетом второго типа [1].

В отличие от диабета второго типа, в инсулинзависимом диабете гибель В-клеткок поджелудочной железы происходит в раннем возрасте, синтез инсулина в результате аутоиммунной или идиопатической реакции значительно снижается, как и выработка инсулина, что ведет к абсолютной инсулиновой недостаточности. Развитие заболевания быстрое, течение тяжелое, лабильное, характерна склонность к кетоацидозу, лечение – инсулин. Инсулиннезависимый диабет встречается чаще, инсулиновая недостаточность при нем относительная. Выявлены три вида нарушений. Феномен инсулинорезистентности – нарушение реализации эффектов инсулина и возникновение устойчивости тканей на уровне рецепторов и пострецепторном уровне. Действие контринсулярных факторов – чрезмерная активация инсулиназы гепатоцитов под действием глюкокортикоидов, соматотропного гормона, недостатке цинка и меди. Секреторная недостаточность В-клеток – повышение потребности в инсулине со снижением его секреции. Развитие заболевания медленное, течение сравнительно легкое, последствия более опасные. Основа лечения – диета, физические нагрузки, пероральные сахароснижающие средства, инсулин – по показаниям. Т.о. при сахарном диабете второго типа даже при феномене инсулинорезистентности и действии контринскулярных гормнонов наблюдается недостаток эффектов инсулина при нормальном или даже повышенном его содержании в плазме крови [2].

Из-за недостаточности инсулина появляются глубокие нарушения промежуточного метаболизма и неизбежные осложнения, которые приводят к ранней инвалидизации и высокой смертности, так сердечно-сосудистая патология выявляется чаще в 3 раза, слепота – в 10 раз, гангрена конечностей – в 20 раз. Каждый 6-ой слепой в мире ослеп от сахарного диабета. По данным экспертов ВОЗ, сахарный диабет увеличивает общую смертность в 2-3 раза, уменьшает продолжительность жизни в среднем на 7%. Затраты на лечение больных составляют в развитых странах 10-15% всех расходов на здравоохранение. При неадекватном лечении сахарный диабет приводит к долгосрочным осложнениям: изменению состояния кровеносных сосудов, повреждению почек, нервной системы и глаз [3].

В настоящее время в лечении больных используются ингибиторы а-глюкозидаз, метформин, средства, стимулирующие секрецию инсулина, инсулин. Результатом действия имеющихся препаратов является снижение уровня гипергликемии или инсулинорезистентности, достижение компенсации углеводного обмена, дегрануляция и секреция инсулина, сахароснижающий эффект. Однако, все препараты оказывают кратковременное действие, опасные побочные эффекты и не способны полностью нивелировать диабет второго типа, поэтому необходим поиск и разработка новой экспериментальной модели, максимально соответствующей биохимическим изменениям молекулярного уровня и патогенезу сахарного диабета второго типа у человека для разработки более современного препарата, а также фундаментальному изучению заболевания [4].

Т.о. не смотря на наличие эффективных препаратов как метформин и появление передовых как эмпаглифлозин, в связи с гетерогенностью заболевания, обязательным условием его успешной терапии являет-

ся воздействие на все звенья патогенеза, поэтому в мире продолжаются поиски новых мишеней действия антидиабетических средств и изучение их механизма действия.

Общепринятые экспериментальные модели для сахарного диабета – животные модели, на которых производится фармакологический скрининг и изучается механизм действия антидиабетических средств. Однако, их существенным недостатком является то, что получается смоделировать только диабет смешанного типа, а это не позволяет рассмотреть характерные особенности патогенеза каждого из типов [5].

В связи с этим, в настоящее время актуальной задачей является разработка клеточной модели диабета второго типа. К преимуществам клеточной модели можно отнести: возможность рассмотрения особенностей патогенеза непосредственно диабета второго типа, сравнительно невысокая себестоимость исследования, относительная скорость его проведения, возможность использования клеток человека при моделировании, а также высокая воспроизводимость результатов. Также клеточные модели одобрены Этическим комитетом по защите прав животных, что является их дополнительным преимуществом. Не смотря на предпосылки для клеточного моделирования, учитывая сложность выбора культуры клетки и проведения анализов, на данный момент не существует общепринятой клеточной модели диабета второго типа [6]. Основываясь на известных фактах развития патогенеза диабета второго типа, что при повышении концентрация глюкозы в крови происходит стимуляция секреции инсулина, и активация поступления глюкозы в первую очередь в клетки скелетных мышц и жировой ткани, кандидатами для разработки клеточной модели являются миоциты, гепатоциты и адипоциты [6].

Т.о. разработка адекватной клеточной модели является актуальной задачей, решение которой позволит уточнить молекулярный механизм развития диабета второго типа, идентифицировать новые биохимические маркеры, проводить тестирование новых потенциальных терапевтических агентов и раскрыть молекулярные особенности патогенеза.

Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда (проект N 18-73-00055).

ЛИТЕРАТУРА

1. Конгресс эндокринологов Сибирского федерального округа. Sibmeda.ru Доступно на: https://sibmeda.ru/news/sreda-obitaniya/polovina-rossiyan-bolnykh-sakharnym-diabetom-ne-znaet-ob-etom/ [Дата обращения: 20.02.2019]

2. Демидова, И.Ю. Сахарный диабет типа 2 (патогенез и лечение) / И.Ю. Демидова, И.В. Глинкина, А.Н. Перфилова // CONSILIUM-MEDICUM. – 2000. – №.5 – С. 28-34.

3. Чефалу, У. Т. Модели животных диабета 2 типа: клиническая картина и патофизиологическая значимость для состояния человека / У. Т. Чефалу // Журнал ILAR. – 2006. – V.3. – С. 186-198.

4. Бергман Р.Н. Резистентность к инсулину: действие инсулина и его нарушения при заболевании / Р.Н. Бергман // N. Engl. J. Med. – 2005. – Т. 353. – С. 2201-2204.

5. Ткачук, В.А. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину / В.А. Ткачук, А.В. Воротников // Сахарный диабет. – 2014. – №2. – С. 29,30.

6. Спасов, А.А. Экспериментальная модель сахарного диабета типа 2 / А.А Спасов, М.П. Воронкова, Г.Л. Снигур, Н.И. Чепляева, М.В. Чепурнова // Биомедецина. – 2011. – №3 – С. 12-18.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF A CELLULAR MODEL FOR SECOND DIABETES TYPE

Kuznetsova A.S., 1st year master of science,
Berezhnoy A.V., 1st year post-graduate student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The main reasons origin of diabetes second type considered, the preparations for the treatment studied, modern methods of disease modeling in vivo and *in vitro* as well as their advantages and disadvantages investigated.

Key words: *insulin, insulin resistance, pathogenesis for second diabetes type.*

REFERENCES

1. Congress of Endocrinologists of the Siberian Federal District. Sibmeda.ru Available at: https://sibmeda.ru/news/sreda-obitaniya/polovina-rossiyan-bolnykh-sakharnym-diabetom-ne-znaet-ob-etom/ [Accessed 20.02.2019] (in Russia)
2. Demidova, I.U. Type 2 diabetes mellitus (pathogenesis and treatment) / I.U. Demidova, I.V. Glinkina, A.N. Perfilova // CONSILIUM-MEDICUM. – 2000. – №.5 – P.28-34 (in Russia)
3. Cefalu, W.T. Animal Models of Type 2 Diabetes: Clinical Presentation and Pathophysiological Relevance to the Human Condition / W.T. Cefalu // ILAR Journal. – 2006. – V.3. – P. 186-198.
4. Bergman, R.N. Insulin Resistance: Insulin Action and Its Disturbances in Disease / R.N. Bergman // N. Engl. J. Med. – 2005. – V. 353. – P. 2201-2204.
5. Tkachuk, V.A. Molecular mechanisms of insulin resistance development / V.A. Tkachuk, A.V. Vorotnikov // Diabetes. – 2014. – №2. – P.29,30 (in Russia)
6. Spasov, A.A. An experimental model of type 2 diabetes mellitus / A.A. Spasov, M.P. Voronkova, G.L. Snigur, N.I. Cheplyaeva, M.V. Chepurnova // Biomedetsin. – 2011. – №3 – P.12-18 (in Russia)

ИММУНОТРОПНЫЕ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА НОВОЙ ГИБРИДНОЙ МОЛЕКУЛЫ ТРИТЕРПЕНОИДА-КУМАРИНА

Кума З.Р., студ. 5. курса
Руководители: **Караваева А.В.,** канд. биол. наук, доцент
Титович И.А., канд. биол. наук, н.с.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: cumaxavierromeo@gmail.com

Оценены иммунотропные и противовоспалительные свойства 3,28-ди-О-(7-метилкумарин-4-ил)ацетата бетуленола. Данное соединение снижал гуморальный иммунный ответ мышей к Т-зависимому антигену эритроцитам барана, а также острое экссудативное воспаление у лабораторных животных.

Ключевые слова: *тритерпеноид-кумарин, противовоспалительная активность, иммунотропная активность.*

Поиск новых средств с иммунотропной противовоспалительной активностью остаётся по-прежнему актуальным. Это связано с увеличением количества иммунокопроментированных пациентов [1], большим количеством людей, принимающих противовоспалительных препараты. Например, частота обращения по поводу заболеваний костно-мышечной системы занимает второе место [2], что составляет около 27% всех обращений к врачу. Доля ЛП группы «костно-мышечная система» составляет более 8%.

Известно, что природные и синтетические производные кумарина обладают широким спектром биологического действия: анти-ВИЧ, гипотензивной, антикоагулянтной, антиаритмической, противоопухолевой, противовирусной и, в том числе, иммуномодулирующей активностью. Поэтому целью исследования был скрининг иммуномотропной активности среди новых гибридных молекул тритерпеноида-кумарина, синтезированных на кафедре фармацевтической химии СПХФУ, и изучение влияния на воспаление выбранного соединения.

Экспериментальная часть

Скрининг иммунотропной активности осуществили в тесте антителообразования к Т-зависимому антигену – эритроцитам барана. Для этого использовали 80 мышей самцов линии С57Bl/6. Животных иммунизировали однократно внутрибрюшинно в объёме 0,5 мл, дозе 2х108 кл/мышь. В день иммунизации внутрижелудочно вводили испытуемые вещества в дозе 10 мг/кг (0,5 мл/мышь), которые предварительно эмульгировали в воде добавлением твина 80. Контрольные животные получали воду очищенну в том же объёме. На 7 день после иммунизации забирали кровь из ретроорбитального синуса в пробирки с актива-

тором свертывания. Полученную сыворотку выдерживали при 56 °С в течение 60 мин. для инактивации комплемента. Оценку антителообразования проводили в тесте гемагглютинации (РГА). Результат реакции выражали плюсами от 1+ до 4+, подсчитывали индекс реакции по Сергиеву [3].

Острое экссудативное воспаление моделировали на 18 беспородных крысах-самцах массой тела 180-200 г. Острую воспалительную реакцию воспроизводили субплантарным (в правую заднюю лапу) введением 0,1 мл 2% раствора формалина мышам самцам линии С57Bl/6. Исследуемое соединение вводили внутрижелудочно в дозе 10 мг/кг (0,5 мл/мышь) за 1 час до введения формалина. Препарат сравнения ацеклофенак (табл., 100 мг, ОФО «Синтез») вводили в дозе 12 мг/кг (0,5 мл/мышь) [2] . Контрольные животные получали воду очищенную в том же объёме. Выраженность воспалительной реакции оценивали через 3 часа после индукции воспаления по изменению толщины лапы с помощь инженерного микрометра. Отёк вычисляли по разнице толщины правой и левой задних лап. Противовоспалительный эффект оценивали по уменьшению отёка и выражали в процентах к контролю [4]. Статистическую обработку проводили с использованием U-критерия Манна Уитни.

Были протестированы следующие гибридные молекулы тритерпеноида-кумарина:

Таблица 1

Наименование тестируемых соединений

Номер группы и соединения	Наименование соединения
1	3,28-ди-О-(7-метилкумарин-4-ил)ацетата бетуленола;
2	28-О-(7-метилкумарин-4-ил)ацетата бетуленола;
3	3,28-ди-О-(7-метоксикумарин-8-ил)ацетата бетуленола;
4	3-О-(7-метоксикумарин-8-ил)ацетата аллобетуленола
5	28-О-(7-метоксикумарин-8-ил)ацетата бетуленола;
6	3,28-ди-О-(2-(кумарин-7-ил)окси)ацетата бетуленола;
7	(2-((кумарин-7-ил)окси)этил) 3-оксо-20(29)-лупен-28-оата;
8	((кумарин-7-ил)окси)этил) 3-гидрокси-20(29)-лупен-28-оата
9,10	Вода очищенная

Результаты скрининга иммунотропной активности представлены в таблице 2. Анализ полученных данных, показывает, что соединения 1, 2, 5, и 6 снижали образование гемагглютининов к эритроцитам барана. Для соединения 8 наблюдали тенденцию к усилению гуморального иммунного ответа.

Таблица 2

Влияние тестируемых соединений на образование гемагглютининов к эритроцитам барана у мышей

Номер опыта	Номер группы	Индекс по Сергиеву
Опыт №1	1	690 ± 222**
	2	688 ± 184**
	3	1234 ± 298
	9	2248 ± 576
Опыт №2	4	1205 ± 556
	5	406 ± 104
	6	325 ± 140
	7	686 ± 288
	8	1564 ± 790
	10	945 ± 267

Примечание: p – в сравнении с контролем: * $p < 0,05$, ** $< p < 0,001$.

Для изучения влияния производных кумарина на острое экссудативное воспаление выбрали соединение 1. Результаты эксперимента по влиянию на острое экссудативное воспаление 3,28-ди-О-(7-метилкумарин-4-ил)ацетата бетуленола представлены в табл. 3. Анализ полученных данных свидетельствует, что соединение 3,28-ди-О-(7-метилкумарин-4-ил)ацетата бетуленола обладает противовоспалительной активностью сравнимой с активностью ацеклофенака, выявленной в тесте формалиновый отёк лапы мыши.

Таблица 3

Противовоспалительная активность 3,28-ди-о-(7-метилкумарин-4-ил)ацетата бетуленола в тесте формалиновый отёк лапы мышей

Соединение	Отёк лапы, мм		Противовоспалительный эффект, %
	Опыт №1	Опыт №2	
Вода	1,62	1,10	-
Группа №1	1,25		22,8
Ацеклофенак		0,77	29,7

Выводы

1. Соединения 3,28-ди-О-(7-метилкумарин-4-ил)ацетата бетуленола; 28-О-(7-метилкумарин-4-ил)ацетата бетуленола; 28-О-(7-метоксикумарин-8-ил)ацетата бетуленола; 3,28-ди-О-(2-(кумарин-7-ил)окси)ацетата бетуленола снижали гуморальный иммунный ответ мышей к Т-зависимому антигену эритроцитам барана.

2. Соединение 3,28-ди-О-(7-метилкумарин-4-ил)ацетата бетуленола снижало острое экссудативное воспаление, противовоспалительный эффект сравним с действием ацеклофенака.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лусс Л.В. Вторичная иммунная недостаточность и иммунокомпроментированный пациент. В чем проблемы? Аллергология и иммунология в педиатрии, 2007; 2 (11): 6-11

2. Насонова В. А. Ацеклофенак (аэртал) в практике ревматолога. Терапевтический архив 2005, 77 (5): 87-90.

3. Елинов Н.В. Патогенные дрожжеподобные организмы, 1964.-М.: «Медицина».

4. Миронов А.Н., Бунятян Н.Д, Васильев А.Н. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. ч. 1. – М.: Гриф и К, 2012. 944 с.

SUMMARY

IMMUNOTROPIC AND ANTI-INFLAMMATORY PROPERTIES OF THE NEW HYBRID TRITERPENOID-CUMARIN MOLECULE

Kuma Z.R., 5th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The immunotropic and anti-inflammatory properties of 3,28-di-O- (7-methylcoumarin-4-yl) betulenol acetate have been evaluated. This compound reduced the humoral immune response of mice to a T-dependent antigen by sheep erythrocytes, as well as acute exudative inflammation of c in laboratory animals.

Key words: *triterpenoids coumarin, anti-inflammatory activity, immunotropic activity.*

REFERENCES

1. Luss L.V. Secondary immune deficiency and immunocompromised patient. What are the problems? Allergology and Immunology in Pediatrics, 2007; 2 (11): 6-11

2. Nasonov V. A. Azeklofenak (aertal) in the practice of a rheumatologist. Therapeutic Archives 2005, 77 (5): 87-90.

3. Elinov N.V. Pathogenic yeast-like organisms, 1964.-M .: “Medicine”.

4. Mironov A.N., Bunyatyan N.D., Vasilyev A.N. and others. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part 1. – M.: Grief and K, 2012. 944 p.

ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВАЗОПРЕССИНА И АТРИОПЕПТИНА ПРИ СОЛЕЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Курашкина Е.А., студ. 4 курса[1,2], Султанова Р.Ф., студ 4 курса[1,2], Домондон М.[2]

Руководители: **Илатовская Д.В.[2],** к.б.н., проф.; **Янкелевич И.А.[1],** к.б.н., с.н.с.

[1] Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

[2] Медицинский Университет Южной Каролины, Кафедра Медицины, Ул. Эшли, д. 171, Чарльстон, Южная Каролина, США 29425

E-mail: elizaveta.kurashkina@pharminnotech.com

Использование модели трансгенных крыс, нокаутных по гену, кодирующему атриопептин, для выявления его взаимодействия с вазопрессином и исследования фармацевтических препаратов, направленных на улучшение натрийуреза и концентрирующей способности почек.

Ключевые слова: *атриопептин, вазопрессин, почки.*

Введение

Высокосолевая диета может вызвать развитие гипертонии и сопутствующих заболеваний почек у людей, имеющих предрасположенность к солечувствительности [1]. Известно, что предсердный (атриальный) натрийуретический пептид (атриопептин, АНП) может улучшать выведение натрия и воды из организма, что ведёт к снижению давления крови. Интересна роль АНП в солечувствительной гипертонии, и его возможное клиническое значение в этом заболевании.

Помимо АНП, важным участником водно-солевого баланса организма является вазопрессин – антидиуретический гормон (АДГ), выделяемый задней долей гипофиза. Вазопрессин предотвращает потерю воды в организме, стимулируя ее реабсорбцию в почечных канальцах при фильтрации мочи [2]. Интересно, что рецептор АНП, рецептор вазопрессина, и вазопрессин-зависимый транспортёр мочевины UT-A1 обильно экспрессированы в терминальной части собирательных трубочек нефрона, расположенной в кортикальной области почки [3]. Этот сегмент – главный участок реабсорбции и накопления мочевины, имеющий важное значение в механизме концентрирования мочи. Также показано, что этот сегмент нефрона играет ключевую роль при развитии солечувствительной гипертонии [1]. Мы предположили в данной работе, что АНП и АДГ могут оказывать координированный эффект на транспорт солей, мочевины и воды в терминальной части собирательных трубочек нефрона в этом заболевании.

Экспериментальная часть

Чтобы протестировать гипотезу проекта, мы сравнили контрольную группу солечувствительных крыс линии Dahl SS (далее SS^{WT}), и группу солечувствительных крыс с нокаутом по гену *Nppa* ($SS^{Nppa-/-}$), который кодирует АНП. Животных в возрасте 8 недель пересаживали на низкосолевую (0.4% NaCl, контроль) или высокосолевую (4% NaCl) диету, на которой держали в течении 21 дня (стандартный протокол развития гипертонии для крыс линии Dahl SS). Давление крови измеряли с помощью имплантированного в феморальную артерию телеметра, на 0 и 21 день эксперимента в метаболических клетках собирали пробы суточного диуреза. В конце эксперимента крыс эвтаназировали с последующим забором почек и плазмы крови.

У крыс $SS^{Nppa-/-}$, которые находились на высокосолевой диете, артериальное давление значительно повысилось, а также снизился диурез, по сравнению с группой SS^{WT} (11.3 ± 0.7 против 3.9 ± 0.9 мл в день). Кроме того, у крыс $SS^{Nppa-/-}$ на высокосолевой диете снизилась осмоляльность мочи. Колориметрический анализ показал, что на высокосолевой диете количество мочевины, экскретируемой при суточном диурезе

существенно ниже у крыс $SS^{Nppa-/-}$ (87 ± 12 против 139 ± 8 мг на 100 г веса животного у крыс SS^{WT}; p=0.003). Исходя из этих данных, можно предположить, что крысы $SS^{Nppa-/-}$ обладают меньшей концентрирующей способностью на высокосолевой диете в сравнении с крысами SS^{WT}.

Экспрессия рецептора вазопрессина (AVP_2R) в почечной ткани значительно снижена у крыс $SS^{Nppa-/-}$ на обеих диетах в сравнении с контрольной группой животных SS^{WT}, что было выявлено методом иммуноблотинга и повторно подтверждено при иммуногистохимическом окрашивании собирательных трубочек почек, расположенной и в мозговом, и в корковом веществе почки. Достоверных различий в уровне копептина (используемого в качестве суррогатного маркера вазопрессина) между животными SS^{WT} и $SS^{Nppa-/-}$ на низкосолевой диете, подтверждённых статистически, не было установлено (10.0 ± 2.8 пг/мл; против 8.9 ± 0.8 пг/мл, соответственно). В собирательных трубочках почек крыс $SS^{Nppa-/-}$, находившихся на высокосолевой диете, экспрессия аквапоринов (водных каналов, AQP2) сильно возросла в сравнении с животными SS^{WT}.

Вывод

В данной работе мы показали, что нарушение продукции АНП в сочетании с высоким потреблением соли у крыс $SS^{Nppa-/-}$ приводит к повышению давления крови, снижению натрийуреза, диуреза, уменьшению экспрессии аквапориновых каналов в собирательных трубочках, и ухудшению концентрирующей способности почек. Понимание принципов возможного взаимодействия сигнальных путей АНП-АДГ в контексте водно-солевого гомеостаза организма поможет нам найти новые мишени для фармацевтических средств, целью которых является улучшение натрийуреза и концентрирующей способности почек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fujita T. Mechanism of salt-sensitive hypertension: focus on adrenal and sympathetic nervous systems/ T. Fujita // Journal of the American Society of Nephrology – 2014. – P. 1148-1155.

2. Sodium excretion in response to vasopressin and selective vasopressin receptor antagonists. / J. Perucca, D.G. Bichet, P. Bardoux, N. Bouby et al. // J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – №9. – P. 721-731.

3. Inoue T.1. Physiological effects of vasopressin and atrial natriuretic peptide in the collecting duct / T.1. Inoue, H. Nonoguchi, K. Tomita // Cardiovas. Res. – 2001. – №15. – P. 470-480.

SUMMARY

THE INVESTIGATION OF VASOPRESSIN AND ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDE INTERACTIONS IN SALT-SENSITIVE HYPERTENSION

Kurashkina E., 4rd year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

This project used Dahl Salt Sensitive rats lacking the gene encoding for atrial natriuretic peptide for identification of its interaction with vasopressin, and potential search for medications, which can promote natriuresis and urine concentrating ability.

Key words: *atrial natriuretic peptide, vasopressin, kidney, hypertension.*

REFERENCES

1. Fujita T. Mechanism of salt-sensitive hypertension: focus on adrenal and sympathetic nervous systems/ T. Fujita // Journal of the American Society of Nephrology – 2014. – P. 1148-1155.

2. Sodium excretion in response to vasopressin and selective vasopressin receptor antagonists. / J. Perucca, D.G. Bichet, P. Bardoux, N. Bouby et al. // J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – №9. – P. 721-731.

3. Inoue T.1. Physiological effects of vasopressin and atrial natriuretic peptide in the collecting duct / T.1. Inoue, H. Nonoguchi, K. Tomita // Cardiovas. Res. – 2001. – №15. – P. 470-480.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ГАСТРОПРОТЕКТОРНОГО ТРИПЕПТИДА LEU-ILE-LYS И α-ТОКОФЕРОЛА АЦЕТАТА ПРИ ИНДОМЕТАЦИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГАСТПРОПАТИИ КРЫС

Лоренц С.Э., соискатель, без ученой степени, ст. преподаватель каф. фармакологии АГМУ
Руководитель: **Жариков А.Ю.,** д.б.н., заведующий каф. фармакологии АГМУ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40. Россия

E-mail: pharm_s@mail.ru

В статье приведены данные сравнительной характеристики антиоксидантного действия гастропротекторного трипептида Leu-Ile-Lys и α-токоферола ацетата на фоне индометацин-индуцированной гастропатии крыс. По результатам эксперимента установлено, что при внутрижелудочном курсовом введении трипептид Leu-Ile-Lys демонстрирует антиоксидантное действие в слизистой оболочке желудка крыс, схожее с действием классического антиоксиданта α-токоферола ацетата, которое проявляется в снижении продуктов окисления липидов клеточных мембран наряду с повышением общей антиоксидантой активности и снижением активности антиоксидантных ферментов.

Ключевые слова: *олигопептиды, индометацин, гастропатия, α-токоферола ацетат.*

Введение

В предыдущих исследованиях нами было обнаружено гастропротекторное действие трипептида Leu-Ile-Lys на фоне экспериментальной индометацин-индуцированной гастропатии крыс [1]. Учитывая тот факт, что в патогенезе язвенного поражения слизистой оболочки желудка общепризнана роль оксидативного повреждения [2], не исключено, что потенциальный антиоксидантный эффект может хотя бы отчасти объяснять механизм гастропротекторного действия исследуемого пептида. Для проверки этой гипотезы было решено исследовать антиоксидантную активность трипептида на модели индометацин-индуцированной гастропатии крыс. В качестве препарата сравнения был выбран α-токоферола ацетат, являющийся классическим прямым антиоксидантом.

Материалы и методы

Исследование антиоксидантной активности трипептида Leu-Ile-Lys проводили на 40 крысах, разделенных поровну на группы:

1) Интактная (здоровые животные)
2) Контрольная (моделирование гастропатии)
3) Подопытная (моделирование гастропатии + профилактическое введение трипептида Leu-Ile-Lys)
4) Группа сравнения (моделирование гастропатии + профилактическое введение α-токоферола ацетата)

Модель острой гастропатии воспроизводили однократным внутрижелудочным введением индометацина в дозе 60 мг/кг в 1 мл физиологического раствора. За 1 сутки до введения индометацина животных подвергали пищевой депривации со свободным доступом к воде. Исследуемый трипептид Leu-Ile-Lys вводили внутрижелудочно ежедневно в дозе 11,5 мг/кг в течение 7 дней до эксперимента. Животным группы сравнения по аналогичной схеме вводили α-токоферола ацетат в дозе 300мг/кг. Животные контрольной группы получали физиологический раствор. Последнее введение объектов исследования осуществлялось за 1 час до введения индометацина. Через 4 часа крыс подвергали эвтаназии, желудки извлекали, вскрывали по малой кривизне, промывали физиологическим раствором, измельчали, гомогенизировали трехкратным циклом замораживания-размораживания.

В гомогенате определяли активность процесса свободнорадикального окисления (СРО) по показателям прооксидантного статуса: концентрация тиобарбитуратреактивных продуктов (ТБРП) и общая прооксидантная активность (ОПА), и антиоксидантного статуса: общая антиоксидантная активность и активность антиоксидантных ферментов: каталазы (КАТ), супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГПО) [3].

Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me ($Q_{25\%}$; $Q_{75\%}$)). Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Различия признавались статистически значимыми при значении показателя достоверности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты, полученные в ходе эксперимента, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели активности процесса свободнорадикального окисления в гомогенате желудка крыс экспериментальных групп

Группа	ТБРП, мкмоль/г	ОПА, %	ОАА, %	ГПО, %	КАТ, %	СОД, %
Интактные	5,2 (4,0;8,4)	89,2 (76,7;92,4)	73,4 (67,8;76,5)	48,4 (34,7;57,0)	30,9 (28,5;35,3)	31,6 (21,4;39,3)
Контрольная	10,2 (9,4;11,3) $p_{инт}$=0,001	64,7 (61,6;68,5) $p_{инт=}$0,000004	26,8 (24,5;29,2) $p_{инт}$<0,00001	66,4 (59,8;71,4) $p_{инт=}$0,00002	35,8 (34,0;36,8) $p_{инт}$=0,005	38,2 (36,5;38,9)
Подопытная	7,1 (6,4;8,2) $p_{к}$=0,0001	74,5 (69,6;77,9) $p_{инт}$=0,026 $p_{к}$=0,0007	40,6 (37,9;45,1) $p_{инт}$=0,0002 $p_{к}$=0,00002	26,7 (13,5;22,2) $p_{инт}$=0,0004 $p_{к}$=0,00002	11,9 (9,9;12,7) $p_{инт}$=0,0001 $p_{к}$=0,00002	8,1 (6,4;9,9) $p_{инт}$=0,0002 $p_{к}$=0,00005
Сравнения	4,8 (3,6;5,6) $p_{к}$<0,000001 $p_{пг}$=0,0002	46,3 (40,5;56,5) $p_{инт}$<0,000001 $p_{к}$=0,000006 $p_{пг}$=0,0002	36,0 (32,6;39,0) $p_{инт}$<0,000001 $p_{к}$=0,000001 $p_{пг}$=0,015	37,9 (25,8;54,9) $p_{к}$=0,000001 $p_{пг}$=0,002	15,5 (11,6;18,5) $p_{инт}$<0,0001 $p_{к}$< 0,0001	10,9 (6,7 ; 16,5) $p_{инт}$<0,0001 $p_{к}$< 0,0001

Примечание: ТБРП – тиобарбитуратреактивные продукты; ОПА – общая прооксидантная активность; ОАА – общая антиоксидантная активность; ГПО – глутатионпероксидаза; КАТ – каталаза; СОД – супероксиддисмутаза. $p_{инт}$ – уровень статистической значимости относительно интактных крыс, $p_{к}$ – уровень статистической значимости относительно контрольной группы, $p_{пг}$ – уровень статистической значимости относительно подопытной группы.

Из данных таблицы следует, что введение индометацина крысам контрольной группы провоцировало усиление свободнорадикального окисления в слизистой оболочке желудка. Об этом свидетельствует двукратное увеличение концентрации ТБРП, которые являются продуктами распада липидов клеточных мембран и демонстрируют повреждение клеток. Кроме того, у животных контрольной группы наблюдалось общей снижение антиоксидантной активности в 2,7 раза, что свидетельствует об ослаблении естественной защиты клеток. Наблюдалось повышение активности ферментов ГПО и каталазы на 37,5% и 16% соответственно, что могло стать следствием субстратной стимуляции этих ферментов, то есть наличием высокой концентрации активных форм кислорода и других мишеней для их действия.

При применении исследуемого трипептида отмечалось снижение концентрации ТБРП на 30% по сравнению с контролем заболевания. Общая антоксидантная активность в клетках было практически в 2 раза выше, чем в контрольной группе. При этом концентрации антиоксидантных ферментов снижались: ГПО – в 2,5 раза, КАТ – в 3 раза, СОД – в 4,7 раза. Примечательно, что похожая тенденция изменений наблюдалась при введении классического антиоксиданта – α-токоферола ацетата. Снижение продуктов окисление липидов клеточных мембран наряду с повышением общей антиоксидантой активности и снижением активности ферментов демонстрирует его прямое действие как неферментного антиоксиданта, непосредственно взаимодействующего с активными формами кислорода. Данное наблюдение позволяет предположить наличие у исследуемого трипептида прямого антиоксидантного действия, которое может являться одним из механизмов его гастропротекторного действия.

Заключение

Трипептид Leu-Ile-Lys при внутрижелудочном курсовом введении в дозе 11,5 мг/кг на фоне «индометациновой» гастропатии демонстрирует антиоксидантное действие в слизистой оболочке желудка крыс, схожее с действием классического антиоксиданта α-токоферола ацетата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zharikov A.Yu., Lorent S.E., Bobrov I.P., Mazko O.N., Makarova O.G. Pharmacologically active tripeptide leu-ile-lys in indomethacin-induced gastric ulcer. International Journal of Biomedicine. 2018; 8(4): 351-354.
2. Циммерман, Я.С. Язвенная болезнь: Актуальные проблемы этиологии, патогенеза, дифференцированного лечения // Клиническая медицина. – 2012. – №8 (90). – С. 11-18.
3. Жарикова Г.В., Жариков А.Ю., Киселев В.И. и соавт. Влияние пептидного комплекса из тканей свиных почек на показатели свободнорадикального окисления при экспериментальной мочекаменной болезни // Сиб. науч. мед. ж. – 2017. – Т. 37, № 2. – С. 17-21.

SUMMARY

COMPARATIVE EVALUATION OF ANTIOXIDANT ACTIVITY OF THE TRIPEPTIDE LEU-ILE-LYS AND A-TOCOPHEROL ACETATE IN INDOMETHACIN-INDUCIROWANNOJ OF GASTROPATII RATS

Lorents S.E. senior lecturer of departament of Pharmacology
Prof. Zharikov A.Yu. Head of departament of Pharmacology
Altay state medical university, 656038, Barnaul, Lenina pr. 40, Russia

The article presents the data of comparative characteristics of antioxidant action of Tripeptide Leu-Ile-Lys and α-tocopherol acetate on the background of indomethacin-induced gastropathy in rats. According to the results of the experiment, it was found that with intragastric course administration, the drug demonstrates an antioxidant effect in the gastric mucosa of rats, similar to the action of the classic antioxidant α-tocopherol acetate, which manifests itself in a decrease in lipid oxidation products of cell membranes along with an increase in total antioxidant activity and a decrease in enzyme activity.

Key words: *oligopeptides, indomethacin, gastropathy, α-tocopherol-acetate.*

REFERENCES

1. Zharikov A.Yu., Lorent S.E., Bobrov I.P., Mazko O.N., Makarova O.G. Pharmacologically active tripeptide leu-ile-lys in indomethacin-induced gastric ulcer. International Journal of Biomedicine. 2018; 8(4): 351-354.
2. Tsimmerman, Ya.S. Yazvennaya bolezn': Aktual'nye problemy etiologii, patogeneza, differentsirovannogo lecheniya. [Ulcer disease: Challenging problems of etiology, pathogenesis, differentiated treatment]. Klinicheskaya medicina. [Clinical medicine]. 2012. No.8. Vol. 90. Pp 11-18. (In Russian)
3. Zharikova G.V., Zharikov A.Yu., Kiselyov V.I. et al. Vliyanie peptidnogo compleksa iz tkaney svinyh pochek na pokazateli svobodnoradikal`nogo okisleniya pri experimental`noy mochekamennoj bolezni. [Effect of peptide complex from the tissues of pork kidneys on free radical oxidation in experimental urolithiasis] Sibirskij nauchnyj madicinskij zhurnal. [Siberian science medical journal]. 2017. 37(2): 17-21.

СШИВАНИЕ КОЛЛАГЕНА И ИЗУЧЕНИЕ СКОРОСТИ ЕГО ДЕГРАДАЦИИ

Луконина О.А., студ. 4 курса
Руководитель: **Нащекина Ю.А.**, к.б.н., с.н.с. НИИ Цитологии РАН, **Котова Н.В.**, к.х.н., доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: lukonina_olya@mail.ru

Разработана методика сшивки молекул коллагена с помощью глутарового альдегида, изучена деградация полученных субстратов и их влияние на рост мезенхимных стромальных клеток (МСК).

Ключевые слова: *коллаген I типа, глутаровый альдегид, деградация.*

Коллаген активно изучался учеными еще с начала 20-го века. Это основной фибриллярный гликопротеин, который входит в состав соединительной ткани и внеклеточного матрикса и поддерживает их структурную целостность.

В настоящее время насчитывают 28 различных типов коллагена, локализация которых отличается в зависимости от типа. Они встречаются в коже, кости, хряще, роговице, гладких мышцах, базальной мембране и т.д. [1]. Около 95% всего коллагена в организме составляют коллагены I, II и III типов.

В настоящее время коллаген широко используется в тканевой инженерии для создания биосовместимых с клетками тканей носителей (скаффолдов). Восстановление целостности повреждённой ткани требует создания нормального микроокружения для трансплантируемых клеток, способствующего восстановлению с их помощью структуры и функции поврежденной ткани. В организме создание такого микроокружения обеспечивает, в частности, коллаген. Поскольку наиболее распространенным является фибриллярный коллаген I-го типа, то чаще именно его и используют для создания подложек.

Так как сам по себе коллаген обладает рядом недостатков, в числе которых недостаточная механическая прочность, то необходимо осуществление сшивки молекул коллагена. Сшивка может осуществляться химическим путем с помощью ряда сшивающих агентов (глутаровый альдегид, изоцианат, карбодиимид и др.), физическим (дегидротермическая обработка) и ферментативным [2].

Целью исследования было изучение влияния глутарового альдегида в качестве сшивающего агента на свойства коллагеновых субстратов.

Экспериментальная часть

Материалы и методы

Выделение коллагена

Коллаген I-го типа был получен из сухожилий крысиных хвостов путем экстракции уксусной кислотой. Его концентрация в экстракте составила 5,9 мг/мл.

Приготовление скаффолдов

А) Сшивка с использованием глутарового альдегида

В раствор коллагена с концентрацией 2 мг/мл было добавлено разное количество 1% глутарового альдегида в количестве 0,2%, 1%, 2%, 4% от общего объема раствора. Для изучения процесса деградации в каждую лунку 48-луночного планшета были добавлены полученные образцы, а затем натрий-фосфатный буфер (PBS) в количестве в два раза большем, чем объем коллагена в каждой лунке.

Были получены образцы с концентрациями коллагена 1 мг/мл, 2 мг/мл и 3 мг/мл путем разбавления 0,1% раствором уксусной кислоты. К каждой концентрации был добавлен сшивающий агент (1% глутаровый альдегид) в количестве равном 1% от общего объема раствора. В качестве контрольного образца были использованы растворы коллагена тех же концентраций без сшивающего агента.

Влияние на клетки

Для оценки цитотоксичности глутарового альдегида использовали мезенхимные стромальные клетки костного мозга кролика. Клетки культивировали в ростовой среде α-MEM, содержащей 10 % эмбриональной сыворотки коров и смеси антибиотиков пенициллина и стрептомицина в течение 1 суток.

Оценка деградации

Оценка деградации проводилась во времени через 1, 4 и 7 суток в каждой лунке. Методом Лоури [3] была определена концентрация белка в растворе. Процент деградации был вычислен по формуле:

$$\frac{A}{B} * 100\% = C,$$

где А – количество белка, вышедшего в раствор PBS, мг; В – общее количество белка в растворе коллагена, мг; С – процент деградации, %

Результаты

Как видно из рис. 1. деградация коллагена со сшивающим агентом происходит медленнее, скорость деградации ниже в 2-2,5 раза по сравнению с контролем. Показано, что на первые сутки эксперимента количество коллагена, вышедшего в раствор PBS, не зависит от концентрации коллагена. Однако на 4 и 7 сутки скорость деградации ниже примерно в 2 раза при использовании коллагена с концентрациями 2 мг/мл и 3 мг/мл. В контроле наблюдается аналогичная ситуация. На 7 сутки заметно резкое снижение скорости деградации, что объясняется осаждением коллагена на стенки планшета.

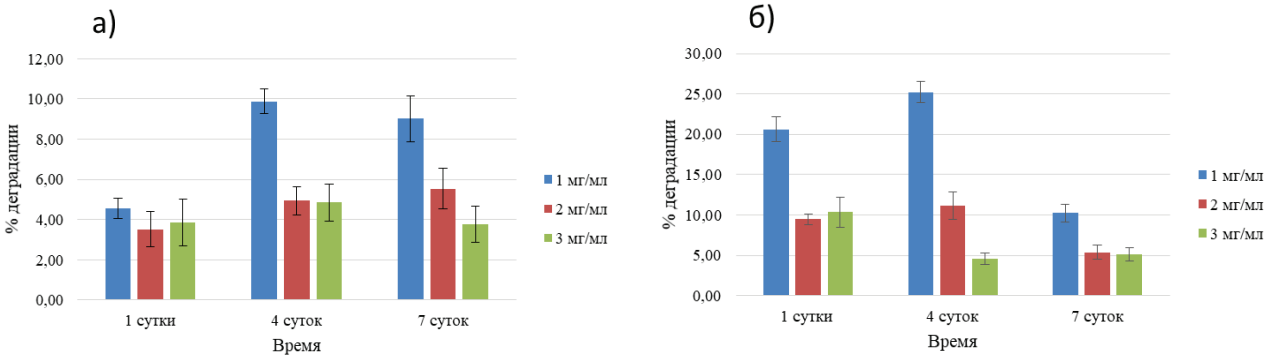


Рис. 1. Зависимость % деградации от времени:
а) смеси «коллаген + глутаровый альдегид»; б) контрольного образца

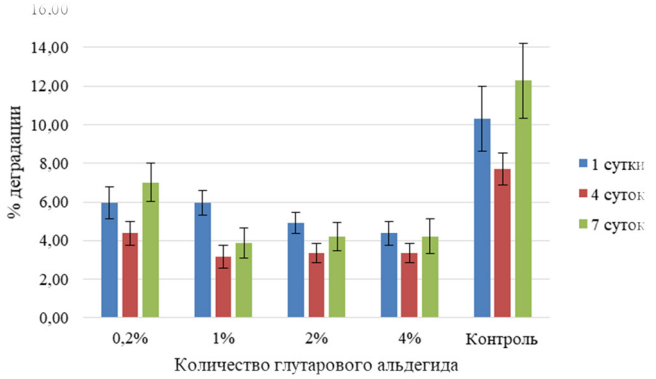


Рис. 2. Зависимость % деградации коллагена (с=2 мг/мл) от количества глутарового альдегида

Как видно из рис. 2. наиболее оптимальными с точки зрения прочности сшивания является использование сшивающего агента в количестве 2% и 4% от общего объема раствора. По сравнению с контролем видно явное уменьшение процента деградации уже при добавлении альдегида в количестве 0,2%.

На рис. 3. видно, что степень распластанности клеток при росте на коллагеновых субстратах одинакова как для разной концентрации глутарового альдегида, так и для контрольного образца без сшивающего агента.

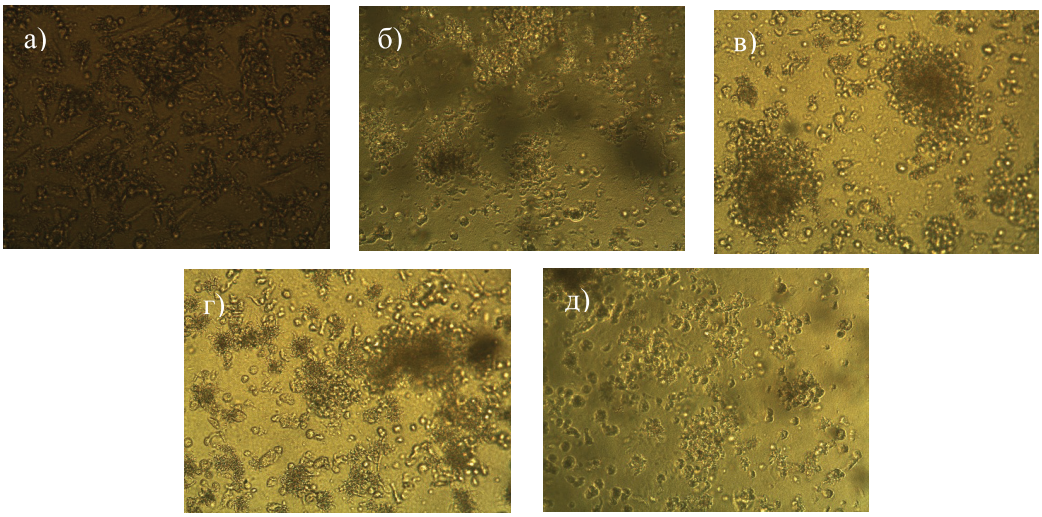


Рис. 3. Рост клеток на коллагеновых субстратах через сутки (ув. 20Х): а) 0,2% глутарового альдегида; б) 1% глутарового альдегида; в) 2% глутарового альдегида; г) 4% глутарового альдегида; д) контроль

Выводы

Разработана методика сшивки молекул коллагена с помощью глутарового альдегида, изучена деградация полученных субстратов и их влияние на рост клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Simarpreet V Sandhu, Shruti Gupta, Himanta Bansal, Kartesh Singla. Collagen in Health and Disease. Journal of Orofacial Research, 2012, 2(3):153-159. DOI: 10.5005/jp-journals-10026-1032.

2. Zafar Ahmad, Jennifer H. Shepherd, David V. Shepherd, Siddhartha Ghose, Simon J. Kew, Ruth E. Cameron, Serena M. Best, Roger A. Brooks, John Wardale, Neil Rushton. Effect of 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide and N-hydroxysuccinimide concentrations on the mechanical and biological characteristics of cross-linked collagen fibres for tendon repair. Regenerative Biomaterials, 2015, 2(2): 77–85. DOI: 10.1093/rb/rbv005.

3. А. Дарбре. Практическая химия белка. М.: Мир; 1989: 623.

SUMMARY

CRJSSLINKING OF COLLAGEN AND LEARNING OF SPEED DEGRADATION

Lukonina O.A., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A procedure has been developed for the cross-linking of collagen using glutaraldehyde. Degradation of the substrates and their effect on the cell growth have been learned.

Key words: *collagen type I, glutaraldehyde, degradation.*

REFERENCES

1. Simarpreet V Sandhu, Shruti Gupta, Himanta Bansal, Kartesh Singla. Collagen in Health and Disease. Journal of Orofacial Research, 2012, 2(3):153-159. DOI: 10.5005/jp-journals-10026-1032.

2. Zafar Ahmad, Jennifer H. Shepherd, David V. Shepherd, Siddhartha Ghose, Simon J. Kew, Ruth E. Cameron, Serena M. Best, Roger A. Brooks, John Wardale, Neil Rushton. Effect of 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide and N-hydroxysuccinimide concentrations on the mechanical and biological characteristics of cross-linked collagen fibres for tendon repair. Regenerative Biomaterials, 2015, 2(2): 77–85. DOI: 10.1093/rb/rbv005.

3. Darbre A. Prakticheskaja himija belka. M.: Mir; 1989: 623. (in Russian).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ СПОСОБА ПРИМЕНЕНИЯ НЕПРЯМОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИИ КОНЕЧНОСТЕЙ

Маркелова А.М., студ. 4 курса, Митрохина А.В., студ. 5 курса
Руководитель: **Артюшкова Е.Б.,** докт. биол. наук, проф.
Курский государственный медицинский университет,
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д.3, Российская Федерация

E-mail*:* sanchelo080@mail.ru

В данном исследовании была проведена оценка влияния лекарственных препаратов группы ангиопротекторов на экспериментальных животных с ишемически пораженными нижними конечностями. Подведены итоги опытно-экспериментальной работы на крысах-самцах линии «Wistar» по установлению удельной площади некроза в мышцах голени крыс и изучению динамики уровня микроциркуляции.

Ключевые слова*: ангиопротекторы и корректоры микроциркуляции, хроническая ишемия конечности, облитерирующие заболевания артерий.*

Сегодня хроническое облитерирующее заболевание артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) относится к важным медико-социальным проблемам, так как эта нозология приводит к инвалидизации и повышению уровня смертности населения, в том числе трудоспособного. Применение фармакологических методов в лечении ХОЗАНК является неотъемлемой частью комплексного лечения, а при невозможности оперативного вмешательства им принадлежит главенствующая роль. Увеличение уровня заболеваемости обуславливает потребность в исследованиях и разработке новых методов лечения. [3] В настоящее время хроническим облитерирующим заболеванием нижних конечностей страдают приблизительно 2-4% всего населения, причем их частота встречаемости увеличивается с возрастом (60-70 лет). [1]

В основе развития критической ишемии конечностей лежит гипоксия тканей в результате недостаточного содержания кислорода. Вследствие чего одним из направлений фармакотерапии является применение антигипоксантов. В течение длительного времени пентоксифиллин является одним из самых востребованных препаратов как на международном, так и на отечественном фармацевтическом рынке. Однако данная фармакологическая группа включает в себя огромное количество препаратов, которые также улучшают регенерацию тканей и оксигенацию крови [3]. К числу таких препаратов относится Актовегин. Целью нашего исследования являлось экспериментальным путем изучить динамику уровня микроциркуляции и резорбции некроза мышечной ткани на примере двух препаратов: пентоксифиллина и актовегина для экспериментального обоснования эффективности непрямой фармакологической реваскуляризации.

Экспериментальная часть

Эксперимент проводился 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». Операции и манипуляции проводились в условиях общего наркоза на 160 крысах линии «Wistar». При этом было выделено шесть групп животных: интактная, контрольная, опытная и три сравнения. Хроническую ишемию нижних конечностей проводили путем иссечения бедренной и подколенной артерий. [2] Лечение проводилось во всех группах, кроме контрольной. В качестве объектов исследования были выбраны два препарата группы антигипоксантов и корректоров микроциркуляции: актовегин в дозе 50 мкг/кг и пентоксифиллин в трех дозировках 60 мкг/кг 120 мкг/кг и 240 мкг/кг. Выбор доз был проведен на основании данных литературы и клинических исследований. Введение проводилось по истечении 3 часов после проведенных оперативных вмешательств и затем ежедневно последующие пять суток интраперитонеально. Оценку фармакотерапевтического эффекта данных препаратов устанавливали на 10-е, 21-е и 28-е сутки. Оценку уровня микроциркуляции проводили аппаратным методом лазерной допплеровской флоуметрии в пяти точках и после введение токсических доз наркоза иссекали ишемизированные участки мышц для морфологического изучения, с последующим определением площади некроза.

В ходе эксперимента установлено, что моделирование патологии приводит к формированию ишемизированных участков в течении первых пяти суток после травмы с инкрементальным восстановлением.

При оценке уровня микроциркуляции в группе, получавшей пентоксифиллин в дозировке 60 мкг/кг по сравнению с контрольной мы наблюдали значительное увеличение на 10 сутки – 232,2 перфузионные единицы (п.е.), на 21 – 347,96 п.е., на 28 – 388,98 п.е. В группах, получавших пентоксифиллин в дозах 120 и 240 мкг/кг также прослеживается увеличение уровня микроциркуляции на 28 сутки до 398,7 и 392,08 п.е. соответственно. При этом необходимо отметить, что актовегин оказал более выраженный фармакологический эффект по сравнению, как с контрольной группой животных (на 10 сутки – 249,46 п.е., на 21 сутки – 398,42 п.е., на 28 сутки – 535,34 п.е.), так и с группой животных, получавших пентоксифиллин, что наиболее выраженно продемонстрировано на 28 сутки эксперимента (рис. 1).

При анализе результатов, полученных в ходе гистологического исследования было выявлено, что к 28-м суткам эксперимента имело место достоверное снижение удельной площади некроза на фоне введения актовегина по сравнению с группой животных, получавших пентоксифиллин (рис. 2).

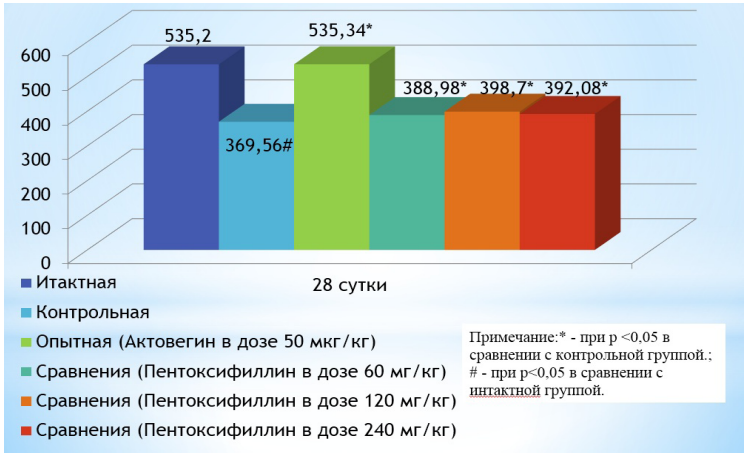


Рис. 1. Динамика микроциркуляции в группах экспериментальных животных (п.е.) на 28-е сутки

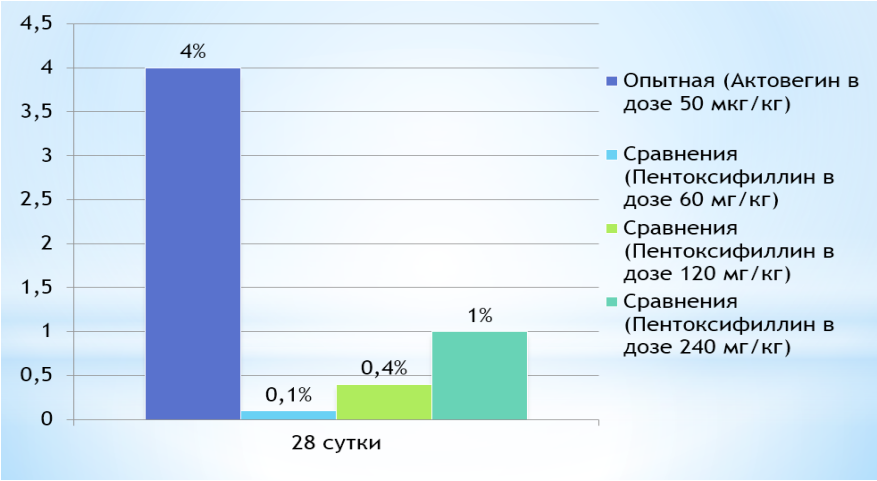


Рис. 2. Динамика удельной площади некроза, (M±m в %, n=10)

Таким образом, полученные нами результаты показали, что при лечении хронической экспериментальной ишемии конечности актовегин показал более выраженный фармакологический эффект по сравнению с пентоксифиллином, выражающийся в ускорении процесса репарации скелетных мышечных волокон и улучшении микроциркуляции, что предполагает дальнейшее проведение доклинических и клинических испытаний исследуемого препарата.

Выводы

1. Все исследуемые лекарственные средства на 28-е сутки давали достоверное улучшение уровня микроциркуляции, однако наиболее выраженная положительная динамика наблюдалась на фоне введения актовегина в дозе 50 мкг/кг

2. Положительные результаты фармакотерапевтического эффекта актовегина обусловлены более мощным влиянием на восстановление уровня микроциркуляции и снижением удельной площади некроза в ишемизированных тканях.

3. Экспериментально обосновано преимущественное применение непрямой фармакологической реваскуляризации на фоне введения актовегина в лечении хронического облитерирующего заболевания нижних конечностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галстян, Г. Е. Алгоритм диагностики и лечения заболеваний артерий нижних конечностей // Consilium-Medicum. 2006. Т. 8., № 12. С. 34–38.

2. Суковатых Б.С., Артюшкова Е.Б., Орлова А.Ю., Гордов М.Ю., Артюшкова Е.В., Полякова О.В. Фармакологическое лечение экспериментальной критической ишемии конечностей // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье» 2017. №1. С. 57-63. DOI: 10.21626/vestnik/2017-1/10

3. Савельев В. С., Кошкин В. М. Критическая ишемия нижних конечностей / М.:Медицина, 2007. 160 с.

SUMMARY

EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF THE METHOD OF INDIRECT APPLICATION OF PHARMACOLOGICAL REVASCULARIZATION IN TREATMENT ISCHEMIA OF LIMB

Markelova A.M., 4th year student, Mitrokhina A.V., 5th year student
Kursk State Medical University;
3, Karl Marx Street, Kursk, 305041, Russian Federation

We assessed the influence of drugs angioprotectors group of experimental animals with ischemia of the affected lower extremities in this study. The results of experimental work on male rats of the "Wistar" line to establish the specific area of necrosis in the muscles of the lower leg of rats and to study the dynamics of the level of microcirculation are summarized.

Key words: *angioprotectors and microcirculation correctors, chronic limb ischemia, obliterating artery diseases.*

REFERENCES

1. Algorithm for diagnosis and treatment of arterial diseases of lower limbs / G.E. Galstyan // Consilium Medicum. 2006. Volume 8, № 12. Page 34–38. (In Russian)

2. Sukovatykh B.S., Artyushkova E.B., Orlova A.Y., Gordov M.Y., Artyushkova E.V., Polyakova O.V. Pharmacological treatment of experimental critical limb ischemia. Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health". 2017; (1):57-63. (In Russian)

3. Critical ischemia of lower extremities / Saveliev V.S., Koshkin V.M. // Moscow Medicine, 2007. Page 160. (In Russian)

ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ И ПОДОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ СУППОЗИТОРИЕВ

Мизюлина Т.Э., маг. 2 года обучения
Руководители: **Смехова И. Е.**, докт. фарм. наук; **Ивкин Д. Ю.,** к.б.н.
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 результаты исследования острой и подострой токсичности суппозиториев на лабораторных крысах самках. Установлено отсутствие токсического действия.

Ключевые слова: *доклинические исследования; токсичность; суппозитории, декспантенол*

При фармацевтической разработке любого лекарственного средства одной из важнейших стадий является стадия доклинических исследований. Она необходима для выбора диапазона безопасных доз и режима дозирования вещества; исследования выполнимости предполагаемого пути введения и его приемлемой безопасности; изучения физиологических параметров, которые необходимо контролировать; обнаружения потенциальных рисков [1].

Декспантенол стимулирует регенерацию слизистых оболочек, нормализует клеточный метаболизм, ускоряет митоз и увеличивает прочность коллагеновых волокон. Доказано гидратирующее действие декспантенола на слизистые оболочки, что повышает их проницаемость. Противовоспалительный эффект

декспантенола сопоставим с действием гидрокортизона, декспантенол способствует и оптимизации микроциркуляции в очаге воспаленной слизистой или кожи. В тканях декспантенол превращается в пантотеновую кислоту (витамин В5), которая необходима для нормального функционирования эпителия. Пантотеновая кислота является компонентом коэнзима А, играющего ключевую роль в обеспечении функции липидного бислоя мембран эпителиоцитов и улучшающего процессы регенерации. Регенеративный эффект также обусловлен стимуляцией пролиферации фибробластов, а противовоспалительное действие обеспечивается участием пантотеновой кислоты в холинергическом каскаде реакций [2].

Цель настоящего исследования – доклинические исследования двухкомпонентного препарата (Декспантенол + Вещество Х) в лекарственной форме суппозитории вагинальные.

Экспериментальная часть

Одна из задач исследования заключалась в определении токсических эффектов изучаемого препарата при однократном и ежедневном (1 раз в день в течение 14 дней) вагинальном введении аутбредным крысам самкам.

В качестве объектов исследования были выбраны суппозитории вагинальные Декспантенол + Вещество Х, в которых исследовалось только одно действующие вещество – декспантенол. В качестве препарата сравнения использовали зарегистрированный на территории РФ препарат Депантол® и суппозитории плацебо (суппозиторная основа).

Исследование по изучению острой и подострой токсичности суппозиториев проводили в Центре экспериментальной фармакологии на базе ФГБОУ ВО СПХФУ под руководством Ивкина Дмитрия Юрьевича.

Исследование острой токсичности проводили на лабораторных аутбредных крысах самках (8 групп по 5 самок). Трем группам крыс вагинально вводили суппозитории (Декспантенол + Вещество Х) однократно в трех экспериментальных дозах: 505,7 мг/кг (доза эквивалентная терапевтической дозе для человека), 1011,4 мг/кг (доза, превышающая терапевтическую дозу для человека в 2 раза) и 2528,5 мг/кг (максимальная, превышающая терапевтическую в 5 раз). Такая же схема приема и дозировка была еще у трех групп, которым вводили препарат сравнения Депантол®. Седьмой группе вводили суппозитории-плацебо также однократно в дозировке 505,7 мг/кг. Восьмая группа животных была контрольной. На 15 день после введения препаратов отбирали кровь для гематологического и биохимического анализа, а также осуществляли эвтаназию опытных животных с целью регистрации признаков интоксикации внутренних органов.

Исследование подстрой токсичности проводили на лабораторных аутбредных крысах самках (6 групп по 10 самок). Методика аналогична исследованию острой токсичности, только вводили суппозитории (Декспантенол + Вещество Х) ежедневно (1 раз в день в течение 14 дней) в двух экспериментальных дозах: 505,7 мг/кг (доза эквивалентная терапевтической дозе для человека) и 1011,4 мг/кг (доза, превышающая терапевтическую дозу для человека в 2 раза). На 15 день половина животных была исследована аналогичным образом, вторая половина животных были оставлены на период восстановления (14 дней), после окончания которого (на 29-й день после первого введения препаратов), у них забирали кровь для исследования параметров гемостаза для выявления отсроченных эффектов препаратов и выяснения обратимости токсических эффектов.

Гибели на протяжении 14 суток от момента введения испытуемого препарата, препарата сравнения и суппозиторной основы не наблюдалось. В первые сутки было отмечено, что животные опытных групп после введения испытуемого препарата Декспантенол + Вещество Х и препарата сравнения Депантол®, а также суппозиторной основы выглядят и ведут себя практически так же, как и животные контрольной группы. Анализ данных гематологического и биохимического исследования образцов периферической крови крыс самок, получивших испытуемый препарат и препарат сравнения, с контрольной группой статистически значимых различий не выявил. Полученные значения находились в пределах физиологической нормы для самок крыс. Изменений, свидетельствующих о гематотоксическом действии испытуемого препарата, выявлено не было. На всех испытанных дозах клинические симптомы отравления животных отсутствовали.

На основании полученных данных было установлено, что исследуемый препарат суппозитории (Декспантенол + Вещество Х) не обладали отрицательным действием на поведение животных, динамику массы тела, на показатели крови и на состояние внутренних органов.

Вывод(ы)

Результаты исследования свидетельствуют о том, что препарат Декспантенол + Вещество Х в лекарственной форме суппозитории вагинальные малотоксичен при вагинальном введении экспериментальным животным в исследованных дозах и его токсикологический профиль сравним с профилем препарата сравнения Депантол®.

ЛИТЕРАТУРА

1. Regulatory Science Preclinical Trial [Text] // Regulatory Science USC University of Southern California. – 2016.
2. Журкова И.В. Особенности хирургического лечения доброкачественных заболеваний шейки матки у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста: Автореф. дис.канд. мед. наук. М., 2011. – 22 с.
3. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. – 15-17 с.

SUMMARY

PRECLINICAL STUDY OF ACUTE AND SUBACUTE TOXICITY OF SUPPOSITORIES

Mizyulina T. E. 2st year master student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The article presents the results of the study of acute and subacute toxicity of suppositories in laboratory rats females. Established the absence of toxic effects.

Key words: *preclinical studies; toxicity; dexpanthenol; suppositories.*

REFERENCES

1. Regulatory Science Preclinical Trial [Text] // Regulatory Science USC University of Southern California. – 2016.
2. Zhurkova I.V. Features of the surgical treatment of benign diseases of the cervix in women of reproductive and perimenopausal age: Author's abstract. dis. honey. sciences. M., 2011. – 22 p.
3. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part one. – M.: Grief and K, 2012. – 15-17 p.

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ИЗОЛИРОВАНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ ИЗ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ

Миначенкова А.С., студ. 5 курса, Крысько М.В., асп. 3 года обучения
Руководитель: **Слустовская Ю.В.**, к.фарм.н., асс. кафедры фармацевтической химии
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: Alisa_Minachenkova@mail.ru

Исследование посвящено вопросу разработки оптимальных условий пробоподготовки в рамках проведения судебно-химических и химико-токсикологических исследований биообъектов (моча) с целью обнаружения вещества, являющегося по химической природе цвиттер-ионом – фенибута.

Ключевые слова: *биологические объекты, моча, химико-токсикологическое исследование, экстракционное вымораживание, фенибут.*

Гамма-аминомасляная кислота – это тормозной нейромедиатор центральной нервной системы человека и других млекопитающих. В настоящее время в медицинской практике применяют несколько производных гамма-аминомасляной кислоты: баклофен, фенибут, аминалон [1]. Сложность обнаружения производных ГАМК в биологическом материале заключается в том, что это непротеиногенный аминокислоты.

Фенибут обладает анксиолитическим и ноотропным действием, но также может удлинять и усиливать действие снотворных, нейролептических, наркотических анальгетиков и алкоголя [1,2].

Фенибут метаболизирует преимущественно в печени (80-95%) до фармакологически неактивных метаболитов, при этом только около 5 % экскретируется с мочой в неизменном виде [1,5].

В связи с увеличением количества случаев употребления производных γ-амино-β-фенилмасляной кислоты в немедицинских целях стал актуальным вопрос о разработке методик изолирования их из биообъектов (моча).

Цель исследования. Разработка оптимальных методик изолирования фенибута из биологических объектов.

Экспериментальная часть

Подбор оптимальных условий (pH, органический растворитель) изолирования фенибута проводили с использованием водного раствора анализируемого вещества в концентрации 0,1 мг/мл.

Для извлечения токсиканта применяли метод жидкость-жидкостной экстракции следующими экстрагентами: ацетонитрил, диэтиловый эфир, этилацетат. Лучшие результаты показала методика извлечения ацетонитрилом на основе экстракционного вымораживания [4].

Изолирование фенибута из водного раствора проводили по следующей методике: к 5 мл исследуемого 0,1 мг/мл раствора модельного фенибута добавляли хлористоводородной кислоты раствор 3 М до pH 2, 4, 5, 6, 7 и 25 % раствор аммиака до значения pH 8, 9, 10. Затем проводили экстракцию 5 мл ацетонитрила, перемешивая 15 мин на мультиротаторе. Полученные растворы помещали в морозильную камеру бытового холодильника (температура от -18 до -22^{0}C) на 25 мин. После охлаждения образцов и разделения раствора на водную и органическую фазы, отбирали верхний слой ацетонитрила, затем проводили повторную экстракцию. Ацетонитрильные извлечения объединяли и выпаривали в токе теплого воздуха.

Все полученные пробы анализировали методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием на приборе фирмы Agilent марки 7890 A/5977 MSD. Условия хроматографирования: капиллярная колонка неполярная (30 м х 0,25 мм х 0,25 мкм); газ-носитель гелий, ввод пробы автоматический (1 мкл) без деления потока; скорость потока 0,8 мл/мин; температура инжектора 260^{0}C; интерфейса – 290^{0}C. Температура колонки программируемая: 80^{0}C(0,4 мин), 80^{0}C –100^{0}C (50^{0}C/мин – 0 мин), 100^{0}C –300^{0}C (30^{0}C/мин –5 мин). Температура ионного источника 230^{0}C, температура квадруполя – 150^{0}C, энергия ионизации 70эВ, сбор данных в режиме полного сканирования в интервале масс 44-450 a.e.m.

Обработка полученных данных проводилось в программах Chemstation Data Analysis, MassHunter QualitativeAnalysis (качественный анализ) и MassHunter QuantitativeAnalysis (количественный анализ). В программе MassHunter QuantitativeAnalysis (количественный анализ) строили градуировочный график зависимости интенсивности ионов (m/z104 и m/z161) фенибута от концентрации. Расчет количественного содержания производного γ-амино-β-фенилмасляной кислоты в полученных пробах проводили по построенному градуировочному графику.

Наилучшие результаты количественного содержания фенибута были получены после проведения экстракции ацетонитрилом из водного раствора при pH 6 среды. Степень экстракции составила 5,3 %.

На следующем этапе эксперимента проводили апробацию условий извлечения фенибута на биологическом объекте – моча. Эксперимент проводили с использованием лабораторных животных – морских свинок (самцы, возраст около 8 месяцев, средняя масса около 770 г), которым ежедневно перорально через зонд вводили раствор модельного лекарственного вещества (фенибут) в количестве 50 мг/кг, соответствующей суточной дозе для человека [1]. Мочу отбирали ежесуточно.

Пробоподготовку мочи, и исследование полученных экстрактов проводили по методике экстракционного вымораживания, представленной выше для водного раствора фенибута.

Анализ полученных данных показал, что наибольшее количественное содержание фенибута (3,56±2,12 мкг/мл и 2,40±1,39 мкг/мл) было в экстрактах, полученных при pH=2 и pH=5 соответственно.

Выводы

Разработана методика изолирования фенибута на модели водного раствора лекарственного средства. В настоящее время данная методика апробируется на биологической жидкости (моча) лабораторных живот-

ных. Планируется апробация методики экстракционного вымораживания с применением ацетонитрила на модельном комплексе «кровь-анализируемое вещество» и шерсти лабораторных животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно на: http://grls.rosminzdrav.ru [Дата обращения – 19.02.2019].

2. Мрыхин В.В., Анцыборов А.В. Психические аспекты употребления дизайнерских наркотиков и новых психоактивных веществ. Интерактивная наука. 2017; 2(12): 64–74.

3. Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (ETSN123). Страсбург 1986.

4. Поспелова А.А., Малкова Т.Л., Карпова Л.Н. Экстракционное вымораживание и твердофазная экстракция в судебно-химическом исследовании ряда антигистаминных средств, нейролептиков, транквилизаторов, опиатов, опиоидов, местных анестетиков. Биомедицинский журнал Medline.ru. 2012; 13: 94–102.

5. Борщева А.А., Перцова Г.М. Изучение фармакокинетики фенибута в эксперименте при беременности. Медицинский вестник юга. 2011; 1: 55–57.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF THE CONDITIONS FOR ISOLATION OF GAMMA-AMINOBUTIRIC ACID DERIVATIVES FROM BIOLOGICAL OBJECTS

Minachenkova A.S., 5th year student, Krysko M.V., 3d year postgraduate student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The study is devoted to the selection of optimal conditions for sample preparation for conducting forensic chemical examination and toxicology screening of biological objects (urine) to detect a substance that by its chemical nature is zwitterion (phenibut).

Key words: *biological objects, urine, toxicology screening, extraction freezing, phenibut.*

REFERENCES

1. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Dostupno na: http://grls.rosminzdrav.ru [Data obrashcheniya – 19.02.2019].

2. Mryhin V.V., Ancyborov A.V. Psihicheskie aspekty upotrebleniya dizajnerskih narkotikov i novyh psihoaktivnyh veshchestv. Interaktivnaya nauka. 2017; 2(12): 64–74.

3. Evropejskaya konvenciya po zashchite pozvonochnyh zhivotnyh, ispol'zuemyh dlya ehksperimental'nyh i drugih nauchnyh celej (ETSN123). Strasburg 1986.

4. Pospelova A.A., Malkova T.L., Karpova L.N. EHkstrakcionnoe vymorazhivanie i tverdofaznaya ehkstrakciya v sudebno-himicheskom issledovanii ryada antigistaminnyh sredstv, nejroleptikov, trankvilizatorov, opiatov, opioidov, mestnyh anestetikov. Biomedicinskij zhurnal Medline.ru. 2012; 13: 94–102.

5. Borshcheva A.A., Percova G.M. Izuchenie farmakokinetiki fenibuta v ehksperimente pri beremennosti. Medicinskij vestnik yuga. 2011; 1: 55–57.

ПРИМЕНЕНИЕ ФТОРХИНОЛОНОВ В ТЕРАПИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ (ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Михалёва А.М., 5 курс фармацевтический факультет
Руководитель: **Суханов Д.С.**, проф. кафедры фармакологии и клинической фармакологии, д.м.н.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 14, Российская Федерация

E-mail: anastasija.mihaleva@pharminnotech.com

На сегодняшний день актуальной проблемой медицины является применение фторхинолонов (ФХ) в педиатрической практике. ФХ – это группа антибактериальных препаратов, которые подавляют синтез ДНК бактерий, оказывают бактерицидное действие и имеют широкий спектр антимикробной активности. Описаны частые случаи возникновения серьезных нежелательных реакций при приеме ФХ, и поэтому они противопоказаны для детей. Среди побочных эффектов ФХ возбуждающее действие на ЦНС, действие на ЖКТ, аллергические реакции, фотосенсибилизация, гепатотоксичность, нефротоксичность, разрыв сухожилий, тендиниты, миопатии и артралгии, удлинение интервала QT, изменение уровня сахара в крови. Однако ципрофлоксацин зарегистрирован как препарат, который возможно применять в педиатрической практике при инфицировании синегнойной палочкой.

Цель данной работы – оценить возможность применения фторхинолонов у детей.

Ключевые слова: *фторхинолоны, ципрофлоксацин, моксифлоксацин.*

В ходе работы было выполнено два исследования. Во-первых, была оценена безопасность применения моксифлоксацина на неполовозрелых крысах. Во-вторых, изучалась аритмогенность моксифлоксацина и влияние калия аспарагината и магния аспарагината на это побочное действие.

1. Оценка безопасности применения моксифлоксацина на неполовозрелых крысах

В исследовании принимали участие 16 неполовозрелых крыс: 12 самок и 4 самца. Всем крысам вводился раствор моксифлоксацина внутрибрюшинно на протяжении одного месяца. Стартовая доза моксифлоксацина 0,32 мг, затем в связи с ростом крыс она была увеличена до 0,64 мг, т. е. дозировки составляли в среднем 10-13 мг/кг. По инструкции рекомендуемая доза для взрослых составляет 400 мг в день, т. е. около 6-7 мг/кг. Таким образом, дозы моксифлоксацина, вводимые крысам, превышали рекомендуемые примерно в 2 раза.

Препарат моксифлоксацин (Авелокс) был выбран не случайно – по нему меньше всего данных применения в педиатрической практике.

По окончании проводилось гистологическое исследование следующих органов: головной мозг, легкие, сердце с аортой, почки, печень, надпочечники, селезенка, тимус, сустав и половые железы.

В предыдущих исследованиях выяснилось, что применение ФХ связано с риском развития аневризмы аорты и последующим ее разрывом [1]. Причем риск данного осложнения возрастает с увеличением дозы и продолжительности приема. У всех 16 крыс в результате гистологического исследования признаков расслоения аорты не обнаружено.

Как известно, ФХ оказывают влияние на ЦНС, вызывая судороги, неврологические и психические нарушения. Одними авторами предполагается, что ФХ структурно схожи с ГАМК и вступают с ней в конкурентное отношение за связывание с рецепторами. [2] Другой возможный механизм – активация NMDA-подтипа возбуждающих глутаматных рецепторов. [3] Молекулярные механизмы нейротоксичности не изучались в ходе данного исследования, но была проведена гистология головного мозга. Патологии выявлено не было.

Класс-эффектом ФХ является умеренное и обратимое повышение уровня печеночных ферментов. Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) рекомендовало ограничить применение моксифлоксацина при остром бактериальном синусите, обострениях хронического бронхита и внебольничной пневмонии, поскольку у него особенно выражена гепатотоксичность [4]. В данной работе подтвердилась гепатотоксичность моксифлоксацина. В 25% случаях выявлены следующие патологические изменения: очаговый слабо выраженный гепатит (рис. 1); слабо выраженный гранулематозный (лекарственный) гепатит (рис. 2); очаговый слабо выраженный гепатит с примесью эозинофилов (рис. 3); распространенная вакуольная и очаговая баллонная дистрофия гепатоцитов (рис. 4). Сравнение проводилось с историческим контролем животных аналогичного возраста и условий содержания, где поражений печени не наблюдалось.

При применении ФХ возможна и нефротоксичность. Однако это крайне редкая НЛР. К факторам, предрасполагающим к развитию интерстициального нефрита относятся возраст старше 60 лет, недавнее или сопутствующее применение иных нефротоксичных препаратов и дегидратация, что обусловливает низкий

риск возникновения нефрита у детей [5]. Это подтвердилось: у крыс патологических изменений в почках не обнаружено.

В надпочечниках также не было выявлено патологии.

Имеется множество исследований, где изучалось действие ФХ на суставы и мышцы. Со стороны мышц могут быть как легкие миалгии, так и рабдомиолиз. Предполагается, что поражение мышц может быть связано с наличием атома фтора у ФХ, т.к. при использовании нефторированных хинолонов реакций со стороны мышц не было [4].

ФХ противопоказаны для детей до 18 лет из-за возможного хондротоксического действия. Но эти опасения основаны на результатах доклинических испытаний. Вероятно, хондротоксичность ФХ у животных (крысы, щенки) связана с быстрым ростом их скелета. У детей же рост происходит не так быстро. В данном исследовании ни у одной из 16 крыс не было выявлено патологии в суставах.

В дыхательной системе значимой патологии не было выявлено. Бронхи со слабо выраженной реактивной пролиферацией респираторного цилиндрического эпителия, в просвете – небольшое количество слизи. Альвеолы с тонкими стенками, с крайне скудной лимфоцитарной инфильтрацией, в просвете – немногочисленные альвеолярные макрофаги. Лимфоидный аппарат с признаками слабо выраженной гиперплазии. Плевра без особенностей.

Селезенка не увеличена. Красная пульпа умеренно полнокровна. Лимфоидный аппарат белой пульпы обычного строения.

Тимус с дольчатым строением. Корковое и мозговое вещество нормального строения. Определяются немногочисленные мелкие тельца Гассаля.

В яичках и яичниках крыс патологии не выявлено.

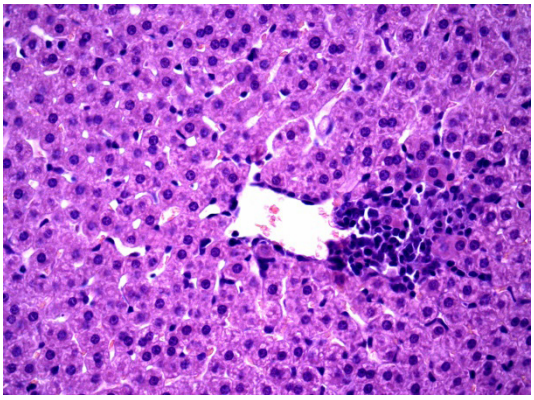


Рис. 1. Очаговый слабо выраженный гепатит

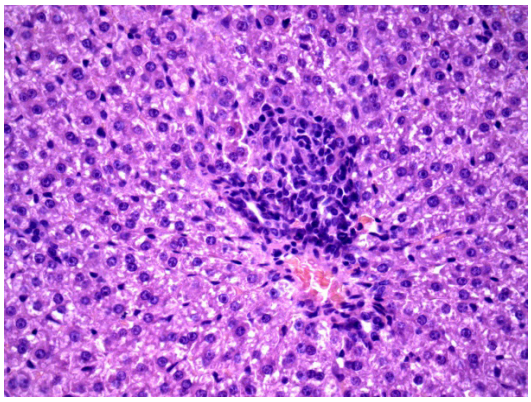


Рис. 2. Слабо выраженный гранулематозный (лекарственный) гепатит

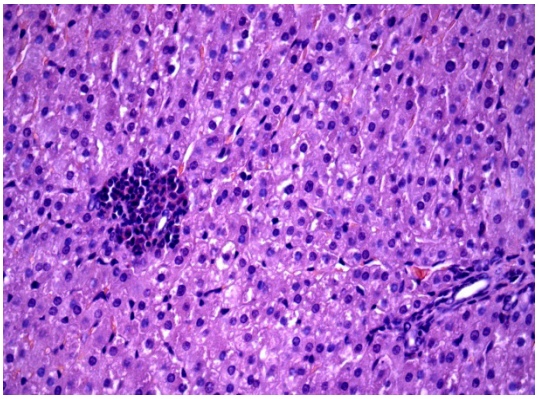


Рис. 3. Очаговый слабо выраженный гепатит с примесью эозинофилов

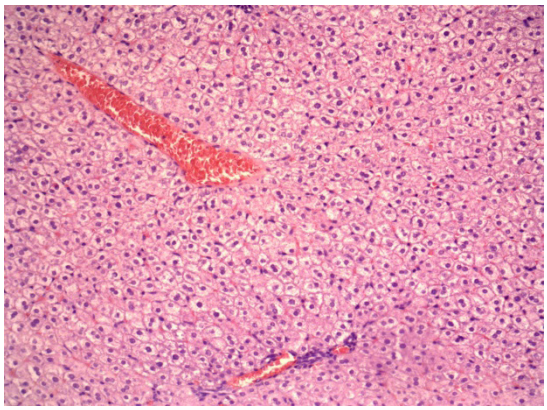


Рис. 4. Распространенная вакуольная и очаговая баллонная дистрофия гепатоцитов

2. Влияние препаратов магния и калия на изменение интервала QT при приеме моксифлоксацина

В исследовании принимали участие 17 неполовозрелых крыс. На протяжении 18 дней 12 их них получали моксифлоксацин в дозе 6,4 мг в сутки внутрибрюшинно. Половине крыс, получавших моксифлоксацин дополнительно вводился препарат магния и калия (Панангин) в дозах 64,5 мг/кг калия аспарагината и 57,1 мг/кг магния аспарагината. У всех крыс сняли электрокардиограмму в начале исследования и в конце. Результаты исследования были следующими.

Из-за того, что распределение показателей интервала QT не соответствовало критериям нормального распределения, была посчитана медиана, а не среднее значение. У крыс, которые получали только моксифлоксацин наблюдалось удлинение интервала QT на 23 мс. У крыс, получавших дополнительно калия аспарагинат и магния аспарагинат наблюдалось укорочение интервала QT на 20 мс. Это может говорить том, что:

а) моксифлоксацин увеличивает интервал QT;

б) дополнительное введение препаратов магния и калия способствует укорочению интервала QT;

в) необходима коррекция дозы калия аспарагината и магния аспарагината для оптимального поддержания интервала QT.

Однако, у крыс с контрольной группы, которые не получали ни того, ни другого препарата также наблюдалось удлинение интервала QT на 24 мс. Таким образом, изменение интервала QT в данном случае не связано с введением препарата. Необходимо дополнительное исследование с большей выборкой.

Различия между выборками были оценены с помощью Н-критерия Крускала-Уоллиса, значение которого составило 5,713, что статистически значимо (p=0,01).

Таблица 1

Изменение интервала QT

№ п/п	QT в начале исследования, мс	QT в конце исследования, мс	Изменение интервала QT
Моксифлоксацин + Калия аспарагинат + Магния аспарагинат			
1	59	88	+29
2	98	82	-16
3	81	65	-16
4	96	72	-24
5	109	79	-30
6	39	87	-48
Me = -20			
Моксифлоксацин			
7	52	95	+43
8	84	108	+24
9	62	91	+29
10	112	106	-6
11	93	115	+22
12	103	82	-21
Me = +23			
Контрольная группа			
13	108	96	-12
14	112	78	+34
15	88	98	+10
16	46	86	+40
17	81	105	+24
Me = +24			

Также, возможно, что введение препаратов магния при лечении ФХ способствует снижению риска развития хинолоновых тендинопатий. Вероятно, что механизм развития побочных эффектов со стороны суставов у неполовозрелых крыс и собак связан с тем, что ФХ связывают ионы магния и цинка с образованием хелатных комплексов. Это обусловливает сама структура хинолонов, а именно наличие карбоксильной группы [6]. Другие исследователи говорят о том, что фторхинолоны оказывают прямое токсическое воздействие на коллаген и способны индуцировать окислительный стресс [7].

Эффект снижения риска развития хинолоновых тендинопатий не был изучен в данной работе ввиду того, что эти побочные эффекты у животных не развивались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные говорят о том, что моксифлоксацин обладает выраженной гепатотоксичностью при отсутствии токсического влияния на суставы, головной мозг, почки, надпочечники, сердце с аортой, легкие, половые железы, тимус, селезенку. В клинической практике детям назначается ципрофлоксацин и ограниченно левофлоксацин. Опасения назначения ФХ детям строятся на их хондротоксичности. Но это побочное действие изучалось только на лабораторных животных. Получено множество данных, которые говорят о том, что ФХ не вызывают разрушения суставов у детей, что подтверждено в нашем доклиническом исследовании. Для назначения моксифлоксацина в педиатрической практике необходимы дополнительные исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lee C. C., Lee M. G., Hseih R. et al. Oral Fluorquinolone and the Risk of Aortic Dissection // J Am Call Cardiol. – 2018. – 72. – P.1369-1378.
2. Tome A. M., Filipe A. Quinolones: review of psychiatric and neurological adverse reactions // Drug. Saf. – 2011. – P. 465-488.
3. Douros A., Grabowski K., Stahlmann R. Safety issues and grug-drug interactions with commonly used quinolones // Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol. – 2015. – 11 (1). P. 25-39.
4. Ушкалова Е. А. Эффективность и безопасность современных фторхинолонов / Е. А. Ушкалова, С. К. Зырянов.– Медицинское информационное агенство, 2017. – 80 с.
5. Lomaestro B. M. Fluoquinolone-induced renal failure // Drug Saf. – 2000. – 22. – P. 479-485.
6. Падейская Е. Н. Фторхинолоны в педиатрической пратике. Современное состояние проблемы // Фторхинолоны в педиатрии. – 2015. – 2. – стр. 17-18.
7. Owens R. C. Jr, Ambrose P. G. Antimicrobal safety: focus on fluorquinolones // Clin. Infect. Dis. – 2005. – 41 (Suppl. 2). – P. 144-157.

SUMMARY

Today the actual problem of medicine is the using fluoroquinolones in pediatric practice. Fluoroquinolones is a group of antibacterial drugs that inhibit bacterial DNA synthesis, have bactericidal action and have a wide range of antimicrobial activity. Described serious adverse reactions associated with taking fluoroquinolones. Therefore it is contraindicated for children. Side effects of fluoroquinolones are stimulating effect on the central nervous system, effect on the gastrointestinal tract, allergic reactions, photosensitization, hepatotoxicity, nephrotoxicity, tendon rupture, tendinitis, myopathy and arthralgia, prolongation of the QT interval, changes in blood sugar levels. However, ciprofloxacin is registered as a drug that can be used in pediatric practice when infected Pseudomonas aeruginosa.

The purpose of this work is to assess the possibility of using fluoroquinolones in children.

Key words: *fluoroquinolones, ciprofloxacin, moxifloxacin.*

REFERENCES

1. Lee C. C., Lee M. G., Hseih R. et al. Oral Fluorquinolone and the Risk of Aortic Dissection // J Am Call Cardiol. – 2018. – 72. – P.1369-1378.
2. Tome A. M., Filipe A. Quinolones: review of psychiatric and neurological adverse reactions // Drug. Saf. – 2011. – P. 465-488.
3. Douros A., Grabowski K., Stahlmann R. Safety issues and grug-drug interactions with commonly used quinolones // Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol. – 2015. – 11 (1). P. 25-39.
4. Ushkalova E. A. Efficiency and safety of modern fluoroquinolones / E. A. Ushkalova, S. K. Zyryanov. Medical Information Agency, 2017. – 80 p.
5. Lomaestro B.M. Fluoquinolone-induced renal failure // Drug Saf. – 2000. – 22. – p. 479-485.
6. Padeyskaya E.N. Fluoroquinolones in the pediatric manual. The current state of the problem // Fluoroquinolones in pediatrics. – 2015. – 2. – P. 17-18.
7. Owens R. C. Jr., Ambrose P. G. Antimicrobal safety: focus on fluorquinolones // Clin. Infect. Dis. – 2005. – 41 (Suppl. 2). – P. 144-157.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПЫТУЕМОГО СРЕДСТВА И МИНОКСИДИЛА НА МОДЕЛИ АЛОПЕЦИИ

Ногаева У.В., 4 курс фармацевтического факультета
Руководитель: **Ивкин Д.Ю.**, кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, начальник центра экспериментальной фармакологии
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А , Российская Федерация

***E-mail*:** nogaeva.u@yandex.ru

Представлены результаты исследования сравнительной эффективности испытуемого соединения по отношению к контролю, миноксидилу и репейному маслу. Показан эффект, превосходящий референсные препараты как по визуальной оценке роста волос, так и по гистологическому анализу (соотношение волосяных луковиц в различных фазах роста: анагене, катагене, телогене). В связи с химической структурой соединения была выдвинута гипотеза о связи между оказываемым на рост волос влиянием и антиоксидантной активностью. Благодаря проведённому хемилюминесцентному тесту гипотеза опровергнута. Представляются актуальными дальнейшие исследования и выбор формы конечного продукта.

Ключевые слова: *алопеция, миноксидил, репейное масло*

Алопеция является актуальной проблемой современной дерматологии. В норме человек ежедневно теряет до 100 волос, а потеря большего количества волос является патологией и ведёт к развитию облысения [1].

Статистика повышенного выпадения волос чрезвычайно неоднородна. Так, мужчины подвержены облысению в следующей закономерности: в возрасте 30 лет – каждый *третий*, в 50 лет – каждый *второй*, а в 80 лет – *80%*. Большая роль в частоте облысения принадлежит этносу – например, китайцы страдают алопецией в 2 раза реже, чем мужчины Кавказа, ещё реже облысение встречается у представителей негроидной расы. Согласно мировым показателям, 20-40% женщин также сталкиваются с этой проблемой [2].

Статистика ВОЗ показывает, что около 75% россиян в той или иной степени страдают облысением. К сожалению, точных данных по этому заболеванию нет, поскольку люди, как правило, обращаются к врачу только тогда, когда проблема становится эстетически заметной [3].

В настоящее время предлагается широкий спектр медицинских препаратов и косметических средств, которые могут быть использованы при выпадении волос. Некоторые из подобных средств подходят как для мужчин, так и для женщин.

Создаются новые субстанции, подбираются наиболее удобные лекарственные формы, разрабатываются комбинированные составы.

Экспериментальная часть

Целью исследования являлась оценка влияния испытуемой субстанции, оказавшей ранее выраженный эффект на рост волосяного покрова у кроликов в хроническом токсикологическом эксперименте, на модели алопеции у мышей.

Объекты исследования: испытуемое вещество, референс-препараты: миноксидил 2% (Генералон®, БЕЛУПО, Хорватия) и репейное масло (ООО «Мирролла», РФ).

В качестве модели алопеции, как наиболее доступная и показательная, была выбрана депиляция (бритьё) с дальнейшей оценкой состояния и процентного соотношения волосяных луковиц. Исследование проведено на мышах-самцах линии CBL57 с начальной средней массой тела 14-16 г., лекарственные препараты наносились 1 раз в день в течении 24х дней. Животные (39 мышей) были разделены на 4 группы: 1 – вода (0,2 мл/животное); 2 – исследуемый гель (0,15 г/животное); 3 – «Миноксидил 2%» (0,15 мл); 4 – «Репейное масло» (0,5 мл/животное);

В ходе эксперимента было замечено, что динамика роста волос неоднородна. На десятый день в группе, которой наносили исследуемый гель, на дорсальной части спины появились зоны с полным отсутствием волосяного покрова. Однако к 24 дню волосы отросли. У животных, получавших миноксидил и репейное масло, в течение всего времени наблюдался постепенный и равномерный рост шерсти, более быстрый, чем у мышей из группы 1 (вода) (см. рис. 1).

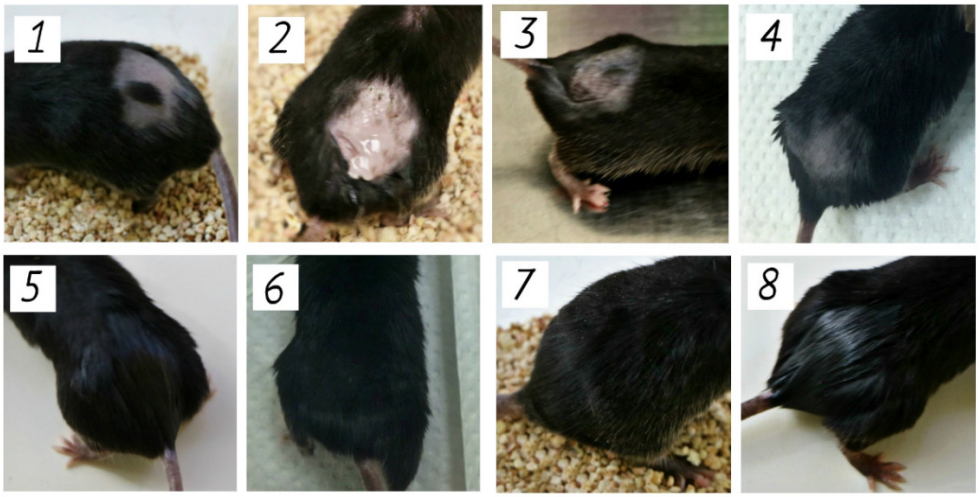


Рис. 1. Внешние изменения, наблюдаемые в течение эксперимента:
1, 2, 3, 4 – состояние волосяного покрова, соответственно в группах 1 (вода), 2 (исследуемый гель), 3 (миноксидил), 4 (репейное масло); 5, 6, 7, 8 – состояние волосяного покрова на 24 день исследования в группах:
5 – вода; 6 – исследуемый гель, 7 – миноксидил, 8 – репейное масло

При гистологическом исследовании проб кожи, взятых с зон, обрабатываемых лекарственными препаратами, было выяснено, что у животных группы 2 преобладает фаза роста волос (анаген), в то время как у представителей групп 3 и 4 – наблюдалось преобладание фазы покоя (телогена). У контрольной группы 1 также большая часть волос находилась в фазе покоя (см. табл. 1).

Таблица 1

Результаты гистологического исследования (мыши, гель)

Препарат/фаза	Анаген (фаза роста)	Телоген (фаза покоя)	Катаген (фаза отмирания)
1. Вода	26,5±17,43%	**58,67** ± 17,85%	1,17 ± 0,40%
2. Гель	**70,25%** ± 1,45%	29,25 ± 2,22%	0,5 ± 0,27%
3. Миноксидил	22,13% ± 2,57%	**76,63** ± 1,37%	1 ± 0%
4. Репейное масло	44,38% ± 1,68%	**55,13** ± 1,49%	0,5 ± 0,27%

На основе имеющихся результатов эксперимента, было выдвинуто предположение, что в основе механизма действия изучаемой субстанции лежат её антиоксидантные свойства. С целью изучения я этого вопроса, была проведена хемилюминесцентная оценка антиоксидантной активности в системе люминол – 2,2'–азо–бис(2–амидинопропана) дигидрохлорид (АБАП), в среде калий–фосфатного буфера (pH=7,4). Эксперимент проводили на хемилюминометре «Lum-5773» («ДИСофт», Россия) при поддержке ПО PowerGraph 3.3. Значение общей антиоксидантной активности (ОАА) определяли в единицах действия (ЕД) кверцетина, как природного антиоксиданта. ОАА показывает, сколько мг кверцетина соответствует 1 г исследуемого экстракта по антиоксидантной активности.

Однако полученные данные свидетельствовали о слабой антиоксидантной активности исследуемого образца, что позволило отвергнуть гипотезу о антиоксидантном механизме стимуляции роста волос.

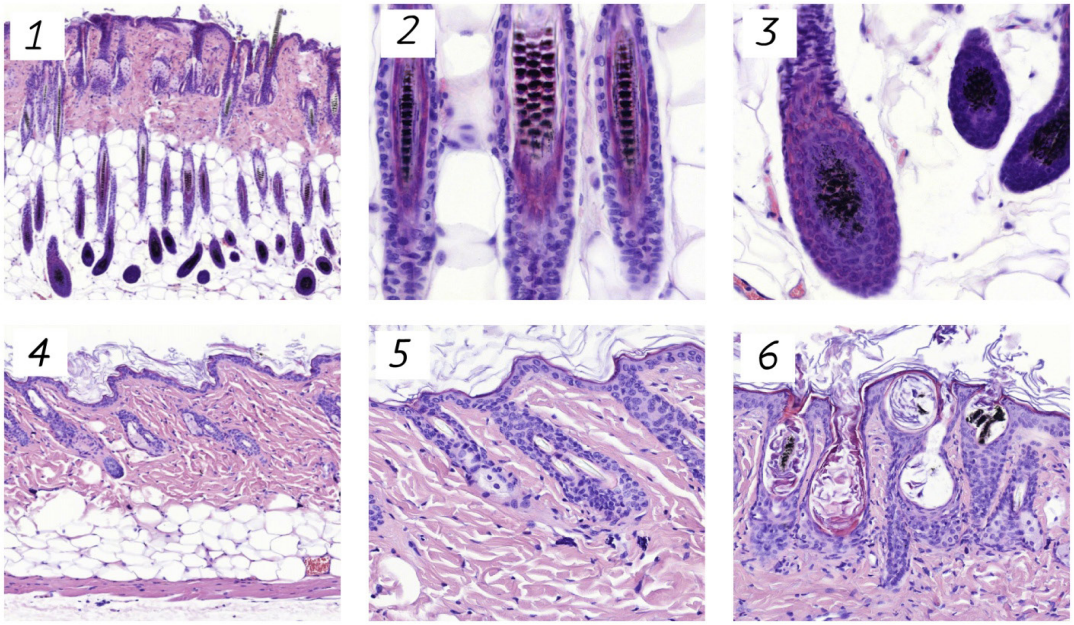


Рис. 2. Гистологическое исследование кожи мышей:
стадия анагена 1. Корни волос погружены глубоко в подкожную жировую клетчатку.
Стержни и корни волос значительно утолщены. 2 – утолщение стержней волос и их выраженная пигментация.
3 – утолщение корней волос, увеличение количества меланоцитов с выраженной их пигментацией.
4 – фаза телогена. Корни волос находятся в пределах поверхностных и/или глубоких отделов дермы.
Стержни и корни волос не утолщены. 5 – волосяной фолликул укорочен, признаков пролиферации эпителиального влагалища волоса нет, стержень волоса тонкий, минимальное количество меланоцитов.
6 – фаза отмирания (катагена), волосяные луковицы находятся в поверхностных отделах дермы,
наблюдается формирование «колбы волоса», признаков пролиферации элементов корня и стержня нет

Выводы

Исследуемый гель показал свою эффективность на модели алопеции, поэтому представляется целесообразным его дальнейшее изучение и выявление механизма действия на рост волос, который, как показал хемилюминесцентный анализ, не связан с антиоксидантной активностью субстанции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нажмутдинова Д.К., Алопеция: диагностика и лечение//Москва.; Медицинский совет №54, 2010.
2. http://optimahair.ru/articles/androgeneticheskaya-alopetsiya/.
3. http://www.medcenterrosh.ru/trikhologiya/alopeciya.html.

SUMMARY

COMPARATIVE EFFICIENCY OF THE TESTED MEANS AND MINOXIDYL ON THE ALOPECIA MODEL

Nogaeva U.V., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The theses show the results of a study of the comparative effectiveness of the test compound with respect to the control, minoxidil and burdock oil. The effect exceeding the reference preparations was shown both by visual assessment of hair growth and by histological analysis (the ratio of hair follicles in various growth phases: anagen, catagen, telogen). In connection with the chemical structure of the compound, a hypothesis was put forward about

the relationship between the effect on hair growth and antioxidant activity. Thanks to the chemiluminescent test, the hypothesis has been refuted. Further studies and the choice of the form of the final product are relevant.

Key words: *alopecia, minoxidil, burdock oil.*

REFERENCES

1. Nazhmutdinova DK, Alopecia: diagnosis and treatment // Moscow; Medical Council №54, 2010.
2. http://optimahair.ru/articles/androgeneticheskaya-alopetsiya/.
3. http://www.medcenterrosh.ru/trikhologiya/alopeciya.html.

РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ИЗУЧЕНИЯ МЕХАНИЗМА ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Одноворов А.И., асп. 2 года обучения
Руководитель: **Гребенникова Т.В.,** докт. биол. наук., член-корр. РАН, проф.
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Россия

E-mail: mister.odn2010@yandex.ru

В статье представлена инновационная методика определения механизма противовирусного действия новых соединений – ингибиторов виропоринов. Охарактеризован механизм действия нового соединения, производного римантадина – ингибитора М2 канала вируса гриппа А.

Ключевые слова: *производные римантадина, вирус гриппа А, виропорины, механизм противовирусного действия.*

Многие вирусы, такие как вирус гепатита С (HCV), вирус иммунодефицита (HIV) и вирус гриппа, продуцируют α-пороформирующие белки называемые виропорины, которые по основным свойствам сходны с пороформирующими белками про- и эукариот [1]. Виропорины участвуют в репликации вирусного генома, а также в проникновение вирусных частиц в клетки и выход новых вирионов вируса из зараженных клеток. На данный момент достаточно хорошо исследованы следующие виропорины: М2 из вируса гриппа А, p7 из HCV, Vpu из HIV-1 и некоторые другие.

Типичным представителем семейства виропоринов является белок М2, образующий тетрамерный канал в оболочке вируса гриппа А. Виропорин М2 вируса гриппа А отвечает за однонаправленный транспорт ионов водорода внутрь вирусной частицы, что обусловлено особым строением канала [2].

Канал М2 представляет собой мишень, на которую направлено действие известных препаратов против гриппа, таких как амантадин и римантадин. Механизм действия этих препаратов обусловлен образованием водородных связей с остатком серина в 31 положении, при этом адамантановый цикл стерически блокирует проход протонов через канал [3]. В настоящее время около 98% циркулирующих вирусов гриппа А устойчивы к действию амантадина и римантадина. Это связано с заменой остатка серина в 31 положении на аспарагин (S31N) [3].

Для преодоления резистентности вируса гриппа А к римантадину и амантадину ведется интенсивная разработка новых противовирусных соединений, в том числе производных адамантана [1].

Экспериментальная часть

Для разработки методики исследования механизма действия полученных соединений было использовано новое наиболее эффективное в испытаниях *in vitro* соединение, производное римантадина, L-гистидил-1-(1-адамантил)этиламид (H-His-Rem) (рис.), которое подавляло продукцию вируса на уровне 90%, а его токсичность не превышала значения для римантадина [1].

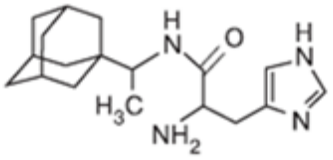


Рис. Структурная формула L-гистидил-1-(1-адамантил)этиламида

Для исследования механизма действия было проведено компьютерное моделирование взаимодействия лиганда (H-His-Rem) с белком мишенью (канал M2 вируса гриппа A). Структура белка была получена из открытой базы Protein Data Bank. Результаты компьютерного моделирования показали, что аминокислоты M2 канала в положениях 28 (Аланин) и 30 (Аланин) образуют водородные связи с адамантановым циклом молекулы H-His-Rem, и в таком варианте соединение выполняет свою основную функцию.

В эксперименте использовали рекомбинантный вирус гриппа A /PR/8/34 (H1N1), полученный методом обратной генетики. Основываясь на результатах моделирования, из данного штамма были получены 3 мутанта с аминокислотными заменами в положениях 28 (замена аланина на валин – Ala28Val и на изолейцин – Ala28Ile) и 30 (замена аланина на треонин – Ala30Thr). Данные замены в модели M2 канала нарушали связывание соединения с аминокислотами и снижали его активность.

Испытание проводили с использованием культуры клеток MDCK. Монослой клеток MDCK одновременно заражали вирусом и мутантами и вносили исследуемое соединение в концентрации 10 мкг/мл. Панели инкубировали при 37°C в течение 24 ч. Для определения содержания вируса проводили клеточный иммуноферментный анализ по ранее описанной методике [1].

Степень ингибирования вирусной репродукции исследуемым соединением вычисляли по формуле:

$$100 - \left(\frac{ОП_{опыт} - ОП_{кк}}{ОП_{вк} - ОП_{кк}} \right) * 100\%$$

где $ОП_{492}$ – оптическая плотность при 492 нм, $ОП_{КК}$ – $ОП_{492}$ клеточного контроля, $ОП_{ВК}$ – $ОП_{492}$ вирусного контроля.

Таблица

Среднее значение степени ингибирования вирусной активности исследуемым соединением H-His-Rem, n=3 P=0,95

Вирус	Ингибирование вируса, % $\overline{X} \pm S_r$
Исходный PR-8	23,3 ± 6,9
Мутант Ala28Val	6,6 ± 3,1
Мутант Ala28Ile	15,3 ± 3,0
Мутант Ala30Thr	8,2 ± 2,4

Таким образом, данный вирус является высокоактивным (ингибируется около 23% вируса). Ингибирование мутантов оказалось меньше по сравнению с исходным вирусом. При наличии у мутантов замен Ala28Val и Ala30Thr, соединение проявляет наименьшую активность, поэтому данный участок M2 канала является наиболее вероятным сайтом связывания H-His-Rem.

Выводы

Отработана и описана методика определения механизма противовирусного действия для новых соединений, потенциальных ингибиторов виропоринов. Применение компьютерного моделирования позволило определить наиболее вероятные аминокислоты в сайте связывания новых химических соединений. Проведение замен нуклеотидов вирусного генома с использованием системы обратной генетики позволило изменить данные остатки аминокислот и тем самым изменить свойства вируса. Наблюдение падения ви-

русной активности в результате воздействия исследуемого химического соединения подтверждает теоретическое предположение о том, что данный участок ионного канала является местом его связывания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шибнев В.А., Гараев Т.М., Финогенова М.П. и др. Новые производные адамантана, способные преодолеть резистентность вирусов гриппа А (H1N1) pdm2009 и (H3N2) к «ремантадину». Бюлл. экспер. биологии и медицины. 2012; 153(2): 233-235.
2. Liang R, Swanson J.M.J., Madsen J.J. et al. Acid activation mechanism of the influenza A M2 proton channel. Proc Natl Acad Sci USA. 2016; 113(45): 6955-6964.
3. Pielak R.M., Schnell J.R., Chou J.J. Mechanism of drug inhibition and drug resistance of influenza A M2 channel. Proc Natl Acad Sci USA. 2009; 106(18): 7379-7384.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF TOOLS FOR STUDYING THE MECHANISM OF ANTIVIRAL ACTION OF NEW COMPOUNDS

Odnovorov A.I., 2nd year graduate student
"Peoples' Friendship University of Russia";
117198, Moscow Miklukho-Maklaya str.6

The article presents an innovative method for determining the mechanism of the antiviral effect of new compounds – inhibitors of viroporins. The mechanism of action for a new compound, a derivative of rimantadine, an M2 channel inhibitor of influenza A virus, has been characterized.

Key words: *rimantadine derivatives, influenza A virus, viroporins, antiviral mechanism.*

REFERENCES

1. Shibnev V.A., Garaev T.M., Finogenova M.P., et. al. New adamantane derivatives capable of overcoming the resistance of influenza A (H1N1) pdm2009 and A (H3N2) for "rimantadine". Bull. Exp. Biol. Med. 2012; 153(2): 233-235. [In Russian].
2. Liang R, Swanson J.M.J., Madsen J.J. et al. Acid activation mechanism of the influenza A M2 proton channel. Proc Natl Acad Sci USA. 2016; 113(45): 6955-6964.
3. Pielak R.M., Schnell J.R., Chou J.J. Mechanism of drug inhibition and drug resistance of influenza A M2 channel. Proc Natl Acad Sci USA. 2009; 106(18): 7379-7384.

ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ ЭКЗОСОМ В МЕЖКЛЕТОЧНОМ ПЕРЕНОСЕ ХИМЕРНОГО ТРАНСКРИПТА BCR-ABL p210 *In vitro*

***Парфененкова А.Н., студ. 4 курса, 251 гр., ФПТЛ**
Руководитель: ***Колодязная В.А.**, зав. каф. биотехнологии, доцент, к.б.н.,
****Бархатов И.М.,** зав. лаб. трансплантологии и молекулярной гематологии, к.м.н.
*Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
**ИДГиТ им Р.М. Горбачевой, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, корп. 43

E-mail: ann.parfenen2018@gmail.com

Ключевая роль в регуляции кроветворения принадлежит мезенхимным стромальным клеткам (МСК) костного мозга, формирующим нишу для гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Полученные данные подтверждают идею о том, что стромальное микроокружение может опосредовать определение минимальной остаточной болезни (МОБ) онкогематологических заболеваний, при этом в качестве основных межклеточных переносчиков генетической информации могут выступать экстраклеточные микровезику-

лы – экзосомы. Результаты работы указывают на возможность горизонтального переноса между опухолевыми и стромальными клетками *in vitro*, что может оказать влияние на развитие резистентности к терапии и обеспечить выявление ложноположительных значений минимальной остаточной болезни.

Ключевые слова: *экзосомы, МСК, транспорт мРНК, BCR-ABL, хронический миелоидный лейкоз, минимальная остаточная болезнь.*

Практически все клетки организма секретируют в экстраклеточное пространство разнообразные везикулы. Часть из них представлена экзосомами – микровезикулами, размер которых не превышает 150 нм [1]. Они формируются в клетке по эндосомальному пути с образованием эндосомы, и, следовательно, имеют внутриклеточное происхождение [2]. Функции экзосом весьма разнообразны, они включают в себя межклеточную коммуникацию, участие в секреции белков, облегчение иммунного ответа и др., но при этом их роль на данный момент изучена недостаточно. Цитоплазматические компоненты клетки, такие как мРНК, миРНК, белки, попадают непосредственно в экзосомы и способны транспортироваться в клетку-мишень [1], при этом везикулы имеют ограниченное количество экспрессируемых рецепторов.

Цель настоящей работы заключается в изучении горизонтального переноса химерного транскрипта BCR-ABL p210 посредством экзосомальной фракции экстрацеллюлярных микровезикул на мезенхимные стромальные клетки костного мозга здоровых доноров в модели *in vitro*, чтобы оценить их потенциальный вклад в определение МОБ у пациентов, перенесших хронический миелоидный лейкоз.

Экспериментальная часть

В процессе работы была оптимизирована методика выделения экзосом из конденсированной среды культуры клеток хронического миелоидного лейкоза линии К-562. В качестве ее основы был взят протокол дифференциального ультрацентрифугирования Thery C. et.al. [3].

Клетки культивировали в бессывороточной питательной среде (Panexin basic, Serum Replacement with Defined Components), также в нее добавлялась смесь антибиотиков: 100 мкг/мл стрептомицина, 100 Ед/мл пенициллина («Биолот»). По прошествию 24 часов проводилось обогащение экзосомальной фракции.

Выделенные частицы были проанализированы с помощью метода лазерного корелляционной спектроскопии (Zetasizer NanoZS).

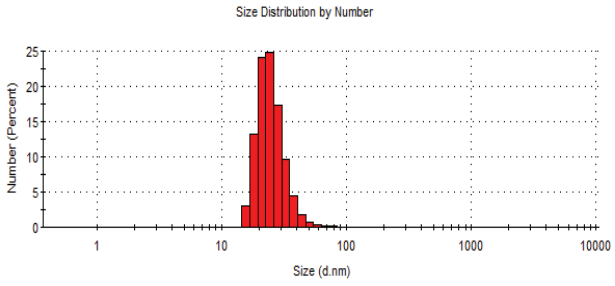


Рис. 1. Распределение везикул клеток К-562 по диаметру. Показано значение диаметра наибольшего количества частиц, находящихся в пробе.

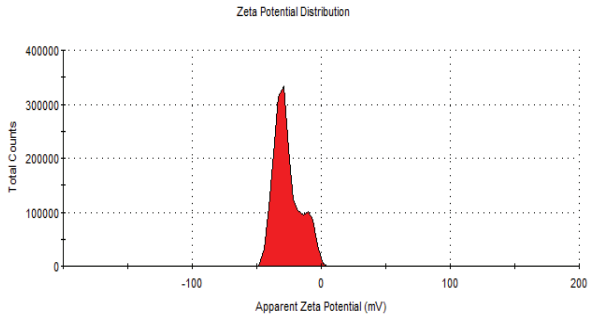


Рис. 2. Дзета-потенциал выделенных везикул, находящихся в пробе.

Как видно из рис. 1, наибольшее количество везикул в пробе соответствует размерам экзосом. При этом результаты исследования 15-ти образцов показали, что распределение среднего размера проб по диаметру находится в диапазоне от 51,8÷107,0 нм со средним значением 78,96±20,03 нм. Для проверки стабильности частиц и способности их взаимодействия с биологическими системами был определен Дзета-потенциал (ZP). На рис. 2 наблюдается 2 пика, наибольший из них (82,5%) соответствует стабильным частицам, ZP которых в среднем равен -29,3±7,4 мВ.

Морфологически частицы были подтверждены с помощью электронной микроскопии методом негативного контрастирования (рис. 3).

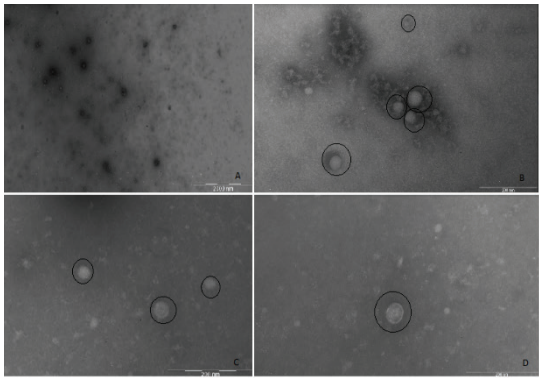


Рис. 3. Везикулы, выявленные методом негатиного контрастирования:
A – общий вид препарата; B,C,D – экзосомоподобные частицы (выделены кружком).
Длина масштабной линии соответствует 200 нм. Электронная микроскопия

РНК как из клеток, так и из экзосом выделяли методом фенол-хлороформной экстракции с помощью TriZ Reagent (Inogene, Russia) по стандартной методике с добавлением 1 мкл гликогена на пробу. Синтез кДНК из РНК осуществляли с использованием набора RevertAid, Fermentas, Литва. Уровень относительной экспрессии транскрипта определяли соотношением количества копий искомого гена BCR-ABL и гена домашнего хозяйства ABL в двух повторах на приборе CFX-96 (Bio-Rad) с использованием набора реагентов для амплификации М-428 (Синтол, Россия). Для оценки абсолютных значений транскриптов BCR-ABL и ABL использовали растворы плазмид с известным числом копий с вставкой участка соответствующего гена (набор реагентов «Mbcr BCR-ABL Kit», Inogene, Russia). Диапазон используемых концентраций стандартов составлял 11-660000 копий на реакцию. Стандарты использовали для построения калибровочной кривой.

По результатам Real-Time ПЦР содержание химерного транскрипта BCR-ABL в экзосомах колебалось в интервале 44,42÷863,79 копий/мл кондиционной среды со значением медианы 154,42 копий. Выполненное исследование 6 образцов экзосом и 19 образцов клеток линии К-562 показало наличие существенно большего количества мРНК BCR/ABL в экзосомах (медиана 88,58% относительно ABL), чем в самих клетках (медиана 31,86% относительно ABL) по критерию Манна-Уитни $p \leq 0.01$, что свидетельствует об оверэкспрессии тирозинкиназы с высокой активностью клеточной линией К-562.

Эксперимент по переносу химерного транскрипта проводился в 24-луночном планшете (Eppendorf, Cell Culture Plate, 24-Well, Tissue culture treated, with lid, flat bottom), в лунки которого вносили по 500 мкл бессывороточной среды с МСК клетками 1 пассажа, концентрация клеток – 200000/мл. Клетки инкубировали 24 часа при 37°C, 5% CO2. Затем отбирали 450 мкл среды из каждой лунки и вносили 300 мкл бессывороточной питательной ростовой среды с экзосомами (с порядка 70*106 клеток на лунку) и инкубировали клетки в течение 24 часов при тех же условиях. С целью поддержания требуемого уровня влажности краевые и свободные лунки планшета заполняли PBS в расчете 500 мкл/лунка.

В результате трансфекции экзосомами относительное содержание химерного транскрипта BCR-ABL в МСК здоровых доноров (n=9) находилось в интервале 0,01÷15,88 % с медианой 0,11%, что соответствует положительному результату при определении МОБ при копийности ABL не ниже 10000 на пробу.

Выводы

Была доказана возможность горизонтального переноса мРНК гена BCR-ABL p210 тирозинкиназы с высокой активностью в микроокружение с помощью экзосом *in vitro*. Количественная оценка данного транскрипта соответствует положительному результату определения минимальной остаточной болезни по стандартам лабораторной диагностики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shah R., Patel T., Freedman JE. Circulating Extracellular Vesicles in Human Disease // New England Journal of Medicine. 2018. Vol. 379(10). P. 958-966. DOI: 10.1056/NEJMra1704286.

2. Thery C., Zitvogel L., Amigorena S. Exosomes: composition, biogenesis and function // Nature Reviews Immunology. 2002. Vol. 2(8). P. 569-79. DOI: 10.1038/nri855.

3. Thery C., Amigorena S., Raposo G., Clayton A. Isolation and characterization of exosomes from cell culture supernatants and biological fluids // Current Protocols in Cell Biology. 2006. Chapter 3. Unit 3.22. DOI: 10.1002/0471143030.cb0322s30.

SUMMARY

THE POTENTIAL ROLE OF EXOSOMES IN THE INTERCELLULAR TRANSFER OF THE FUSION TRANSCRIPT BCR-ABL P210 *In vitro*

Parfenenkova A.N., 4th year student

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University,

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A key role in the regulation of hematopoiesis belongs to mesenchymal stromal cells (MSC) of the bone marrow, which forms a niche for hematopoietic stem cells (HSC). The data obtained confirm the idea that the stromal microenvironment can mediate the determination of the minimal residual disease (MRD) in oncohematological diseases *in vitro*. The main intercellular carriers of genetic information are extracellular microvesicles are exosomes. The results of the study shows the ability of horizontal transfer between CML cells and MSC *in vitro*, which may provide resistance to therapy and determinate the false positive results in MRD testing.

Key words: *exosomes, MSC, mRNA transfer, BCR-ABL, chronic myeloid leukemia, minimal residual disease.*

REFERENCES

1. Shah R., Patel T., Freedman JE. Circulating Extracellular Vesicles in Human Disease // New England Journal of Medicine. 2018. Vol. 379(10). P. 958-966. DOI: 10.1056/NEJMra1704286.

2. Thery C., Zitvogel L., Amigorena S. Exosomes: composition, biogenesis and function // Nature Reviews Immunology. 2002. Vol. 2(8). P. 569-79. DOI: 10.1038/nri855.

3. Thery C., Amigorena S., Raposo G., Clayton A. Isolation and characterization of exosomes from cell culture supernatants and biological fluids // Current Protocols in Cell Biology.

ОЦЕНКА IN VIVO ТОКСИЧНОСТИ И ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО ПОЛИМЕРНОГО КОМПЛЕКСА ВАНАДИЯ

Приходько В.А., студ. 5 курса, Мухина В.А., студ. 5 курса

Руководители: **Анисимова Н.А.**, к.б.н., доц., **Иванов А.Г.**, к.х.н., доц.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, РФ

***E-mail**:* veronika.prihodko@pharminnotech.com

Получено новое комплексное соединение ванадия на полимерной основе и доказана его структура. Установлена острая пероральная токсичность и проведена оценка потенциала гипогликемизирующего действия в эксперименте in vivo.

***Ключевые слова**: сахарный диабет, противодиабетические средства, соединения ванадия, металло-полимерные комплексы.*

Введение

Сахарный диабет (СД) является распространенным заболеванием, характеризующимся множественными метаболическими нарушениями и серьезными осложнениями. Заболеваемость СД и смертность от него в последние несколько десятков лет неизменно растут. Существующие синтетические противодиабетические средства имеют немало побочных эффектов и зачастую не позволяют установить контроль над

заболеванием, что часто связано с развитием резистентности к тому или иному препарату [1]. Этим объясняется необходимость поиска новых эффективных и безопасных противодиабетических средств. В качестве таковых могут быть рассмотрены соединения ванадия, проявляющие инсулиноподобную активность в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Показано, что они стимулируют захват и утилизацию глюкозы клетками, повышают интенсивность гликогеногенеза и липогенеза; ингибируют глюконеогенез и гликогенолиз, а также липолиз [2].

Известно, что органические комплексы ванадия отличаются от его неорганических солей меньшей токсичностью и большей биодоступностью [3]. Это позволило предположить, что дальнейшего улучшения фармакологических свойств можно ожидать от комплексов ванадия с водорастворимыми, нетоксичными, биосовместимыми полимерными носителями. В качестве такого полимера нами был выбран поли(N-винил-2-пирролидон) (PVP), давно зарекомендовавший себя в медицине в качестве носителя лекарственных средств.

Экспериментальная часть

Комплекс ванадия с PVP (VO-PVP) получали путем хелатирования сульфата ванадила $VOSO_4$ в растворе полимера. Полученный комплекс был охарактеризован методами ультрафиолетовой, инфракрасной (ИК) и ^{1}H-ЯМР-спектроскопии. Содержание металла в комплексе определяли методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой.

Острую токсичность изучали на 16-ти белых мышах-самках массой от 18 до 29 г, распределенных в группы по 4 рандомно. Каждая группа животных получала одну из 4-х доз VO-PVP, расположенных по логарифмической шкале с интервалом 0,1. VO-PVP в виде свежеприготовленного водного раствора вводился однократно натощак внутрижелудочно с использованием зонда. Значения медианной летальной дозы (LD_{50}) и абсолютной погрешности измерения определялись по методу В. Б. Прозоровского [4].

Гипогликемическую активность изучали на 23-х белых крысах-самцах массой 189-285 г. Животные в течение 50-ти дней находились на диете состава: 73% стандартного корма + 25% рафинированного пищевого кокосового масла + 2% холестерина; затем животным однократно в дозе 35 мг/кг вводили внутрибрюшинно свежеприготовленный раствор стрептозотоцина в цитратном буфере (pH = 4÷5). Через 96 часов определяли уровень гликемии натощак. Животные с уровнем гликемии натощак не менее 6,5 ммоль/л были разделены на группы рандомно. Крысам трех опытных групп (n=5, 7 и 6 соответственно) вводили метформин (300 мг/кг), VO-PVP (100 мг/кг) и эмпаглифлозин (1 мг/кг) соответственно. Все препараты вводились в виде свежеприготовленных водных растворов внутрижелудочно с помощью зонда 2 раза в день на протяжении 2-х недель. Животные контрольной группы (n=5) получали эквивалентные объемы воды очищенной. Уровень гликемии натощак определяли на 1-й, 39-й, 52-й, 55-й и 67-й дни эксперимента.

Данные спектрального анализа подтверждают образование комплекса между металлом и полимером при непосредственном участии лактамного кольца PVP, что позволяет судить о формуле полученного соединения (рис. 1).

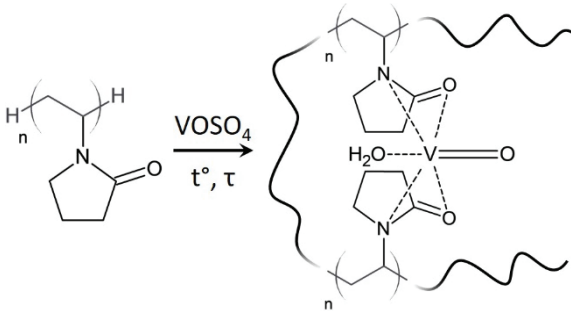


Рис. 1. Получение VO-PVP

Изменяя условия синтеза, возможно получить комплексы с содержанием металла от 1 до 11% (по массе); для дальнейших испытаний был взят образец с содержанием ванадия 7,2%. Значение LD_{50} для VO-PVP составило 1350±160 мг/кг, что позволяет определить это соединение как умеренно токсичное.

По итогам курса лечения у всех животных наблюдалось снижение средних показателей гликемии по сравнению с их исходными значениями (рис. 2). Для крыс, получавших метформин, оно составило 48,29%, эмпаглифлозин – 77,47%, и VO-PVP – 67,48%; в контрольной группе – всего 1,65%.

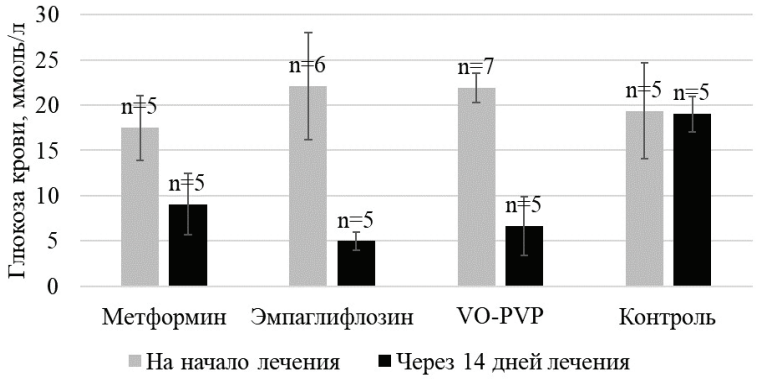


Рис. 2. Средние значения уровня гликемии по группам до и после лечения

Выводы

Нами получен и охарактеризован новый полимерный комплекс ванадия, представляющий собой водорастворимое соединение со сравнительно невысокой острой пероральной токсичностью. Данные, полученные в эксперименте, свидетельствуют о наличии у данного комплекса гипогликемической активности, сравнимой с таковой существующих противодиабетических средств с доказанной эффективностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chaudhury A. et al. Clinical review of antidiabetic drugs: Implications for type 2 diabetes mellitus management //Frontiers in endocrinology. – 2017. – Т. 8. – С. 6.

2. Scior T. et al. Why antidiabetic vanadium complexes are not in the pipeline of “big pharma” drug research? A critical review //Current medicinal chemistry. – 2016. – Т. 23. – №. 25. – С. 2874-2891.

3. Crans D. C. et al. Developing Vanadium as an Antidiabetic or Anticancer Drug: A Clinical and Historical Perspective //Essential Metals in Medicine: Therapeutic Use and Toxicity of Metal Ions in the Clinic. – 2019. – Т. 19. – С. 203.

4. Прозоровский В. Б., Прозоровская М. П., Демченко В. М. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки //Фармакология и токсикология. – 1978. – Т. 34. – С. 497-502.

SUMMARY

A new complex, polymer-based vanadium compound was synthesized, and its structure determined. The compound’s acute oral toxicity and hypoglycemic potential were evaluated in an in vivo experiment.

Keywords*: diabetes mellitus, antidiabetic drugs, vanadium compounds, metallopolymeric complexes.*

REFERENCES

1. Chaudhury A. et al. Clinical review of antidiabetic drugs: Implications for type 2 diabetes mellitus management //Frontiers in endocrinology. – 2017. – T. 8. – C. 6.

2. Scior T. et al. Why antidiabetic vanadium complexes are not in the pipeline of “big pharma” drug research? A critical review //Current medicinal chemistry. – 2016. – T. 23. – №. 25. – C. 2874-2891.

3. Crans D. C. et al. Developing Vanadium as an Antidiabetic or Anticancer Drug: A Clinical and Historical Perspective //Essential Metals in Medicine: Therapeutic Use and Toxicity of Metal Ions in the Clinic. – 2019. – T. 19. – C. 203.

4. Prozorovsky V. B. et al. Express-method of determining median effective dose and its errors //Farmakologiya i toksikologiya. – 1978. – T. 41. - №. 4. – C. 497-502.

РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ ЭЛЕКТРОКОРТИКОГРАММ КРЫС, ПЕРЕНЕСШИХ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВУЮ ТРАВМУ

Пьянкова В.А., студ. 3 курса, Маркова Ю.В., студ. 3 курса, Крошкина К.А., студ. 5 курса, Сысоев Ю.И., ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии
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: Pyankova2@mail.ru

Проведен амплитудный и спектральный анализ кортикограмм крыс на 3-и сутки после черепно-мозговой травмы. Выявлены характерные изменения средней амплитуды и спектральной мощности дельта-, тета-, альфа- и бета- ритмов, возникающие при травматическом повреждении головного мозга.

Ключевые слова: *черепно-мозговая травма, спектральный анализ, амплитудный анализ.*

Сравнительный анализ динамики параметров биоэлектрической активности коры головного мозга позволяет оценить его функциональное состояние и объективизировать патологические изменения, которые возникли вследствие нанесения черепно-мозговой травмы. Целью данного исследования является интерпретация полученных данных для возможной оценки фармакологического действия веществ при лечении пострадавших с черепно-мозговой травмой.

Экспериментальная часть

Исследования выполнены на 10 белых беспородных крысах самцах весом 250-300 г, полученных из ФГУП ПЛЖ «Рапполово» (Ленинградская область). В интактной и контрольной группах было по 5 животных.

Кортикографические электроды изготавливали из нихромовой проволоки диаметром 0,5 мм (для регистрирующих и референтного электродов) и диаметром 0,16 мм – для заземляющего электрода. Изоляцию осуществляли термоусадочной трубкой, длина регистрирующей (неизолированной) части ≈1 мм. Все электроды объединялись в гнездо на кабель BLS-8 сшагом 2,54 мм.

Для проведения хирургических манипуляций животных предварительно наркотизировали хлоралгидратом (400 мг/кг). После подготовки поверхности черепа (удаление мышечно-фасциального слоя, надкостницы и коагуляции кровоточащих участков), просверливали отверстия соответствующих диаметров для электродов и фиксирующих винтов. Координаты планируемого расположения электродов определяли с помощью стереотаксического атласа мозга крысы Paxinos G. и Watson C [Paxinos, 2013]. Электроды FP1 и FP2 располагались в области, иннервирующей передние конечности (вторичная двигательная кора, 2,0 мм ростральнее и 1,5 латеральнее брегмы), C3 и C4 – иннервирующей задние конечности (первичная двигательная кора, 1,0 мм каудальнее и 2,0 мм латеральнее брегмы), а O1 и O2 –над гиппокампом (первичная соматосенсорная кора, 4,0 мм каудальнее и 2,0 мм латеральнее брегмы).

Далее у крыс интактной группы осуществляли имплантацию кортикографических электродов и вкручивание винтов в соответствующие отверстия, а у животных второй и третьей группы предварительно моделировалась черепно-мозговая травма. Черепно-мозговую травму моделировали в соответствии с описанной ранее методикой [Сысоев, 2018]. У наркотизированных хлоралгидратом (400 мг/кг) животных проводили трепанацию черепа в левой лобной части над зоной сенсомоторной коры. Центр трепанационного отверстия находился на 2,5 мм ростральнее и 1,5 мм медиальнее брегмы. Далее по открытой твердой мозговой оболочке наносили дозируемый удар, высверленную пластину возвращали на место, имплантировали электроды и вкручивали фиксирующие винты.Дополнительную фиксацию конструкций в черепе осуществляли с помощью стоматологической пластмассы Виллакрил С («Zhermack», Италия). После этого ушивали разрез кожи, проводили антисептическую обработку швов и прилежащих областей.

Тестирование животных осуществляли на 3-исутки после травмы. Регистрацию кортикографической активности осуществляли с помощью 8-канального энцефалографа Нейрон-Спектр -1 («Нейрософт», Россия).

Из полученных кортикограмм отбирали участки записи, во время которых тестируемые животные находились в спокойном бодрствующем состоянии (отсутствие двигательной или исследовательской актив-

ности, а также груминга). Далее проводили амплитудный, спектральный, корреляционный и когерентный анализы и сравнивали результаты двух экспериментальных групп.

Значимость различий при нормальном распределении количественных признаков определяли с помощью t-критерия Стьюдента, а при ненормальном распределении – с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни.

Результаты

Травматическое левостороннее повреждение зоны двигательной коры у крыс приводило к достоверному снижению средней амплитуды тета- (Таблица 2), альфа- (Таблица 3) и бета-ритмов (Таблицы 4 и 5), и к некоторому увеличению амплитуды дельта- ритма (Таблица 1).

Также у травмированных животных увеличивалась спектральная мощность дельта ритма по сравнению с интактными животными (Таблица 1), а мощность остальных ритмов – снижалась (Таблицы 2,3,4 и 5).

Таблица 1

Влияние травматического повреждения головного мозга на среднюю амплитуду и спектральную мощность дельта-ритма

Дельта-ритм	**Амплитуда, мкВ**		**Мощность, %**	
Отведение	Интакт	ЧМТ	Интакт	ЧМТ
FP1	29,80±1,83	30,6±4,7	40,34±2,95	68,42±7,11**
FP2	29,52±1,64	31,22±3,77	39,54±1,57	59,4±7,41*
C3	34,44±1,42	49,2±5,69*	37,14±1,69	69,9±4,33**
C4	36,36±2,15	30,66±3,03	36,44±1,71	54,14±8,07
O1	38,58±5,84	50,62±11,82	36,94±3,92	71,4±9,8*
O2	39,06±5,89	41,5±9,9	37,56±3,36	62,9±5,5**

* – p<0.05, ** – p<0.01

Таблица 2

Влияние травматического повреждения головного мозга на среднюю амплитуду и спектральную мощность тета-ритма

Тета-ритм	**Амплитуда, мкВ**		**Мощность, %**	
Отведение	Интакт	ЧМТ	Интакт	ЧМТ
FP1	54,38±1,19	32,02±5,3**	33,20±1,56	21,46±5,12
FP2	54,54±3,30	39,02±3,79	33,78±1,34	26,2±5,27
C3	73,84±4,04	41,96±3,07**	34,70±1,21	21,2±3,66**
C4	81,40±6,51	54,02±7,97*	35,48±1,00	28,98±5,42
O1	91,30±2,16	53,28±7,73**	34,40±1,27	20,34±7
O2	91,34±3,13	53,26±10,38**	33,56±0,51	24,04±3,44*

* – p<0.05, ** – p<0.01

Таблица 3

Влияние травматического повреждения головного мозга на среднюю амплитуду и спектральную мощность альфа-ритма

Альфа-ритм	**Амплитуда, мкВ**		**Мощность, %**	
Отведение	Интакт	ЧМТ	Интакт	ЧМТ
FP1	36,58±1,30	15,84±1,88**	16,80±1,14	5,96±1,42**
FP2	36,62±1,75	21,98±1,73**	16,94±0,93	8,54±1,55**
C3	49,68±3,70	20,36±1,32**	18,32±1,64	5,48±0,62**

Альфа-ритм	**Амплитуда, мкВ**		**Мощность, %**	
Отведение	Интакт	ЧМТ	Интакт	ЧМТ
C4	54,50±4,87	29,76±4,54**	18,74±1,82	10,04±1,96*
O1	59,90±2,27	24,98±3,63**	19,70±3,22	5,18±1,86**
O2	60,34±1,72	27,3±4,67**	19,44±2,98	7,64±1,32**

* – p<0.05, ** – p<0.01

Таблица 4

Влияние травматического повреждения головного мозга на среднюю амплитуду и спектральную мощность бета НЧ-ритма

Бета НЧ-ритм	**Амплитуда, мкВ**		**Мощность, %**	
Отведение	Интакт	ЧМТ	Интакт	ЧМТ
FP1	23,90±1,33	10,5±1,2**	5,72±0,60	2,24±0,55**
FP2	23,94±1,87	14,5±1,27**	5,72±0,33	3,22±0,51**
C3	31,48±1,10	13,02±1,01**	5,94±0,26	1,96±0,19**
C4	33,60±2,31	19,82±2,36**	5,68±0,27	3,78±0,48**
O1	36,66±1,70	16,04±2,18**	5,50±0,19	1,84±0,61**
O2	37,62±1,54	18,26±3,09**	5,66±0,33	3,06±0,59**

* – p<0.05, ** – p<0.01

Таблица 5

Влияние травматического повреждения головного мозга на среднюю амплитуду и спектральную мощность бета ВЧ-ритма

Бета ВЧ-ритм	**Амплитуда, мкВ**		**Мощность, %**	
Отведение	Интакт	ЧМТ	Интакт	ЧМТ
FP1	19,34±0,84	9,36±0,86**	3,70±0,29	1,76±0,44**
FP2	19,48±1,05	12,9±1,17**	3,72±0,25	2,44±0,42*
C3	24,74±0,83	10,94±0,81**	3,62±0,20	1,32±0,13**
C4	25,84±1,47	17,72±2,16*	3,32±0,16	2,82±0,35
O1	27,58±1,34	13,12±1,63**	3,12±0,17	1,18±0,37**
O2	29,04±1,02	16,12±2,55**	3,48±0,35	2,22±0,47

* – p<0.05, ** – p<0.01

Выводы

1) Травматическое одностороннее повреждение области двигательной коры у крыс приводит к снижению средней амплитуды и спектральной мощности тета-, альфа- и бета-ритмов и увеличению амплитуды и спектральной мощности дельта-ритма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сысоев Ю. И., Оковитый С.В., Узуегбунам Б.Ч. Влияние нового производного диэтиламиноэтанола на выраженность неврологического дефицита у крыс после черепно-мозговой травмы. Биомедицина. 2018; 2: 95-105.

2. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 7th edition. Academic press. 2013: 12.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF A MODEL FOR STUDY ELECTROCORTICOGRAM OF RATS WITH TRAUMATIC BRAIN INJURY

Pyankova V.A., 3th year student, Markova Y.V., 3th year student, Kroshkina K.A., 5th year student, Sysoev Y.I., assistant of the department of pharmacology and clinical pharmacology
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The amplitude and spectral analysis of corticograms of rats on the 3rd day after traumatic brain injury was carried out. The characteristic changes in the average amplitude and spectral power of delta, theta, alpha and beta rhythms, occurring in traumatic brain damage, were revealed.

Key words: *traumatic brain injury, spectral analysis, amplitude analysis.*

REFERENCES

3. Sysoev Y.I., Okovitiy S.V., Uzuegbunam B.,The influence of new diethylaminoethanol compound on the neurologic deficit in rats after traumatic brain injury . Biomedicine. 2018; 2: 95-105. (in Russian)

4. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 7th edition. Academic press. 2013: 12.

МЕТОД SPIROTOX В ИССЛЕДОВАНИИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Ромайкина Д.М., студ. 4 курса
Руководители: **Успенская Е.В.,** кандидат химических наук, доцент;
Плетенева Т.В., доктор химических наук, профессор;
Сыроешкин А.В., доктор биологических наук, профессор.
Российский университет дружбы народов,
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6, Российская Федерация

E-mail: romaickina.d@yandex.ru

В работе показано применение Spirotox-метода в оценке биологической активности/токсичности лекарственных средств на основании применения законов аррениусовской кинетики. Биологическую активность лекарственных средств, содержащих лактозу, оценивали по величине энергии активации процесса гибели клеточного биосенсора в температурном диапазоне.

Ключевые слова: *аррениусовская кинетика, лиганд-индуцированная гибель клеточного биосенсора, препараты лактозы.*

Введение

Spirostomum ambiguum – одна из более распространенных спиральнорисничных инфузорий, применяемая в качестве биоиндикатора при проведении исследований биологической активности[1].Взаимодействия клетки с ксенобиотиком (лигандом, L) можно описать кинетической схемой гибели клетки (cell) с формированием промежуточного состояния – комплекса C●Ln (рис. 1) [2,3].

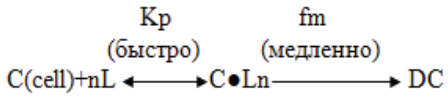


Рис. 1. Кинетическая схема лиганд-индуцируемой гибели Spirostomum ambigua; где, C – клетка; L – лиганд; n – стехиометрический коэффицент; C●Ln – клетка после взаимодействия с лигандом (промежуточное состояние); Kp – константа равновесия; fm – константа скорости перехода клетки в мертвое состояние (DC)

Для определения величины энергии активации достижения промежуточного состояния применяют закон Аррениуса [4]:

$$k = A \cdot e^{-E_a/RT}$$
$$\ln k = \ln A - (E_a/R) \cdot (1/T),$$

где k –константа скорости процесса; A –предэкспоненциальный множитель; R – газовая постоянная; T – абсолютная температура по шкале Кельвина.

Энергию активации гибели S. ambigua определяли по тангенсу угла наклона A прямой к оси абсцисс tgA в полулогарифмических координатах lnk – 1/T[5].

Цель исследования — изучить температурную зависимость гибели клеточного биосенсора в растворах лекарственных средств, содержащих лактозу, для характеристики их биологической активности.

Экспериментальная часть

Готовили 6 % водные растворы лактозы с различной пробоподготовкой. Использовали лактозу, прошедшую камеру псевдоожижения с насыщением антителами к интерферону гамма и препарат-плацебо. Температурный диапазон составлял интервал от 26°C до 31°C.

Методика: В лунку пятилуночного планшета отмеряли пипеткой 0,75 мл свежеприготовленного 6% водного раствора испытуемого образца и инкубировали 3-5 особей S. Ambiguum. Наблюдение за биологическим объектом осуществляли через бинокуляр. Число повторов составляло n=5.

На рисунках 2 и 3 в прямых и аррениусовских координатах представлены зависимости времени жизни клеточного биосенсора в водных растворах препаратов лактозы с различной пробоподготовкой.

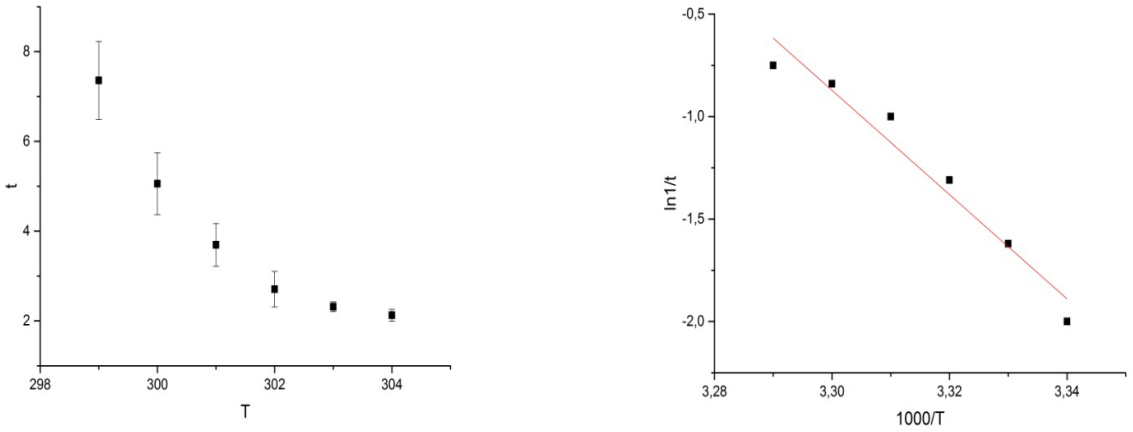


Рис. 2. Зависимость времени жизни клеточного биосенсора S. ambiguum от температуры в 6% водном растворе насыщенной лактозы-плацебо в прямых и аррениусовских координатах. (n=5; p=0,90).

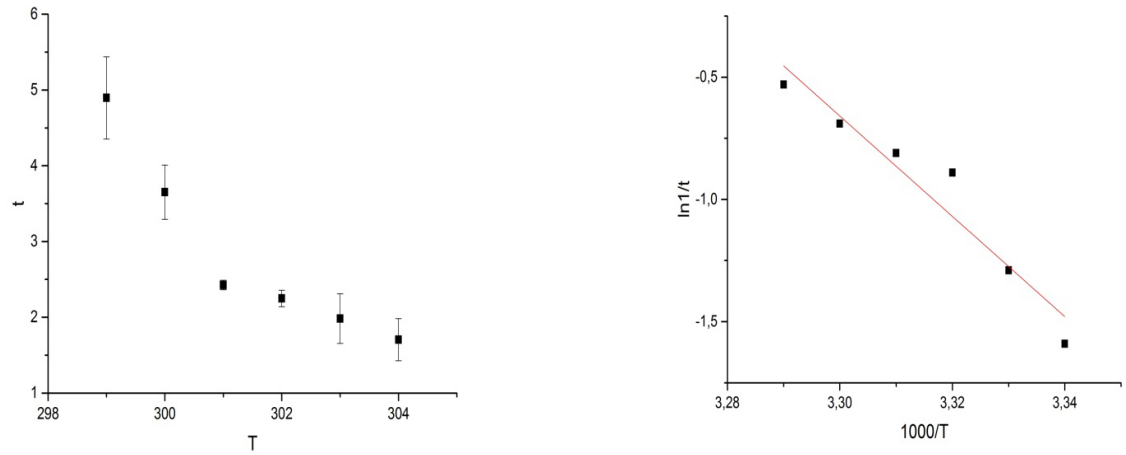


Рис. 3. Зависимость времени жизни клеточного биосенсора S. ambiguum от температуры в 6% водном растворе лактозы с антителами к интерферону гамма в прямых и аррениусовских координатах. (n=5; p=0,90).

Рассчитаны значения энергии активации процесса гибели клеточного биосенсора и проведена статистическая обработка полученных результатов (табл. 1)

Таблица 1

Оценка повторяемости методики (n=5, f=4, P=0,90).

Ea, Кдж/моль.	SD	P,%	t p,f	$\Delta\bar{x}$	$(\bar{x}\pm\Delta\bar{x})$	$\bar{\varepsilon}$, %
6% водный раствор лактозы-плацебо						
211,42	2,72	90	2,13	2,59	211,42±2,59	1,22
6% водный раствор лактозы, насыщенной антителами к интерферону гамма						
170,52	2,78	90	2,13	2,65	170,52±2,65	1,55

Вывод

Получены статистически значимые различия значений энергии активации лиганд-индуцировнаной гибели тест-объектов для испытуемых образцов. Данный подход позволяет быстро и достоверно дать оценку биологической активности лекарственных средств, что может быть применено при испытаниях лекарственных средств-кандидатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. G. Nałcz-Jawecki J. Sawicki A Comparison of Sensitivity of Spirotox Biotest with Standard Toxicity Tests/ Environmental Contamination and Toxicology-2002- P. 389–395.

2. Сыроешкин, А.В. Кинетическое описание взаимодействия клетки с низкомолекулярными лигандами/А.В.Сыроешкин, О.В.Суздалева, В.А.Долгополова // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2001 − № 3 – С. 25-32.

3. Сыроешкин, А.В. Дормантные формы клеток и споры: кинетическая теория клеточных превращений/А.В.Сыроешкин, Т.Л. Березинская, В.А. Долгополова // Исследовано в России. – 2001 – 1-4. – С. 1204-1214.

4. Быканова, С.Н. Использование клеточного биосенсора Spirostomum ambiguum для характеристики биологической активности компонентов фармацевтических препаратов / С.Н.Быканова, О.С.Суздалева, О.Б.Серегина // Исследовано в России. − 2003 − № 98 – С. 1114-1129.

5. Гончарук, В.В. / В.В. Гончарук, А.В. Сыроешкин, И.А. Злацкий, Е.В. Успенская, О.В. Левицкая, В.И. Добровольский, Т.В. Плетенева // Химия и технология воды. – 2017 − Т.39. −№2. − С.178-187.

SUMMARY

SPIROTOX METHOD IN THE RESEARCH OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF MEDICINES

Romaykina.D.M., 4th year student
Peoples' Friendship University of Russia;
6, Mikluho-Maklaya St, Moscow, 117198, Russian Federation

The research shows us the use of the Spirotox-method in the evaluation of biological activity / toxicity of medicines based on using of the Arrenius kinetics laws. The biological activity of containing lactose medicines was evaluated by the activation of energy of the cell biosensor death process in the temperature range.

Key words: *arrenius kinetics, ligand-induced death cell biosensor, lactose preparation.*

REFERENCES

1. G. Nałcz-Jawecki J. Sawicki A Comparison of Sensitivity of Spirotox Biotest with Standard Toxicity Tests/ Environmental Contamination and Toxicology-2002- P. 389–395

2. Syroeshkin A.V., Berezinskaya Kinetic description of the interaction of cells with low molecular weight ligands / Syroeshkin A.V., Berezinskaya, Suzdaleva O.V., Dolgopolova V.A. // Bulletin of Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine. – 2001 – №3 – p. 25-32.

3. Syroeshkin A.V. Dormant cell forms and spores: kinetic theory of cellular transformations / Syroeshkin A.V., Berezinskaya T.L., Dolgopolova V.A. // Researched in Russia. – 2001 – 1-4. – p. 1204-1214.

4. Bykanova S.N. Using of the Spirostomum ambiguum cell biosensor to characterize the biological activity of the components of pharmaceutical preparations/ Bykanova S.N., Suzdaleva O.S., Seregina O.B. // Researched in Russia. − 2003 − № 98 – p. 1114-1129.

5. Goncharuk V.V. Quasi-chemical description of cell death kinetics Spirostomum ambiguum biosensor for the biological activity of aqueous solutions / Goncharuk V.V., Syroeshkin A.V., Zlatskiy I.A., Uspenskaya E.V., Levitskaya O.V., Dobrovolskiy V.I., Pleteneva T.V., // Chemistry and the water technology. – 2017- B.39. – №2 – p-p. 178-187.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДИКИ ФЕРМЕНТАТИВНОГО ГИДРОЛИЗА ГИАЛУРОНИДАЗОЙ ДЛЯ ИЗОЛИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ИЗ КРОВИ

Старовойтова М.К., студ. 5 курса, Солонин Е.В., студ. 4 курса,
Крысько М.В., аспирант 3 года обучения
Руководитель: **Слустовская Ю.В.,** к.фарм.н., асс. кафедры фармацевтической химии
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: marija.starovojtova@pharminnotech.com

На сегодняшний день ферментативный гидролиз, как одна из стадий пробоподготовки, нашел широкое применение при проведении химико-токсикологического анализа. Данную методику используют для разрушения комплекса токсического вещества с белками крови. Разработана методика гидролиза модельного комплекса лекарственное средство – цельная кровь с помощью фермента гиалуронидаза для некоторых модельных лекарственных веществ (МЛВ) (димедрол, фенобарбитал).

Ключевые слова: *изолирование, кровь, ферментативный гидролиз, гиалуронидаза, лидаза, ферменты, модельное лекарственное вещество, димедрол, фенобарбитал.*

При установлении факта потребления наркотических средств и психотропных веществ одним из решающих направлений является проведение судебно-медицинского обследования подозреваемых или медицинского освидетельствования лиц на состояние опьянения, результаты которых во многом зависят от судебно-химической (химико-токсикологической) экспертизы биологических проб [1]. Химико-токсикологический анализ включает четыре основных этапа: изолирование токсических веществ из биологического объекта, очистку и концентрирование полученного извлечения, идентификацию веществ и их количественное определение. Объектами судебно-химического исследования, главным образом, являются биологические жидкости (кровь, моча, слюна), органы и ткани человека.

Кровь является наиболее информативной жидкостью для диагностики острых отравлений, так как после поступления в кровеносное русло любое химическое вещество, в том числе и лекарственное средство, в той или иной степени связывается с белками плазмы крови, преимущественно с альбумином. Исследование плазмы крови позволяет судить о наличии и фактическом содержании токсикантов в организме в определенный момент времени.

Существующие методы изолирования ксенобиотиков из крови позволяют извлечь только свободную фракцию токсиканта, не учитывая его связанную фракцию, что существенно снижает эффективность лабораторной диагностики острых отравлений. В связи с этим, остается актуальным вопрос разработки методик изолирования токсических веществ, которые позволят обнаружить связанную фракцию токсиканта, путем гидролиза связи между белком и ксенобиотиком, без разрушения последнего[2].

Одним из направлений развития разработки методик гидролиза является изучение и внедрение в практику ферментативного гидролиза. В настоящее время в литературе приведены методики энзиматического гидролиза крови с применением ферментов группы гликозидаз (3-глюкуронидаза), группы эстераз (3-сульфотаза) и группы протеаз (папаин, трипсин, химотрипсин) [2,3]. Гиалуронидазы – общее название группы

ферментов различного происхождения, способных расщеплять кислые мукополисахариды[4]. В настоящее время, сведения о применении гиалуронидазы для гидролиза крови, с целью выделения токсиканта в литературе отсутствуют.

Цель исследования. Разработка методики ферментативного гидролиза гиалуронидазой цельной крови для изолирования димедрола и фенобарбитала.

Экспериментальная часть

На начальном этапе эксперимента готовили модельные смеси крови с растворами модельных лекарственных веществ. В одну центрифужную пробирку помещали 2,5 мл крови и добавляли 2,5 мл раствора дифенгидрамина гидрохлорида в фосфатном буфере (pH=7,4) в концентрации 500 мкг/мл. В другую центрифужную пробирку к 2,5 мл крови добавляли 2,5 мл раствора фенобарбитала в фосфатном буфере (pH=7,4) в концентрации 1 мг/мл. Затем пробы термостатировали при 37°С 1 ч. После окончания времени инкубации к полученным образцам добавляли по 5 мл 0,2% раствора гиалуронидазы (соотношение фермент:субстрат 1:100) в ацетатном буфере (pH=4,5) и термостатировали при 37°С 3 ч. По истечении положенного времени инкубации пробы охлаждали и центрифугировали при 4600 об/мин 10 мин, центрифугат отбирали. К одной части центрифугата добавляли серной кислоты раствор 20% до pH 2–3 для извлечения фенобарбитала, к другой – 25% раствор аммиака до pH 9–10 для экстракции дифенгидрамина. Извлечение модельных лекарственных веществ проводили методом жидкость-жидкостной экстракцией хлороформом порциями по 2 мл 2 раза. Полученные вытяжки объединяли и выпаривали досуха. Сухой остаток растворяли в 600 мкл комплексного растворителя (дихлорметан, дихлорэтан, гептан, пропанол-2 [1:1:1:0,5]) и исследовали методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ГХ-МС) на приборе Agilent 5977 MSD. Ввод пробы (1 мкл) осуществлялся автоматически. Условия анализа: газ-носитель гелий, скорость потока 0,8 мл/мин, температура испарителя 280°С, интерфейса МС детектора 290°С, температура колонки программируемая: 80°С(0,4 мин), 80°С – 100°С (50°С/мин – 0 мин), 100°С – 300°С (30°С/мин – 5 мин). Режим сканирования по полному ионному току в диапазоне масс m\z 40 –500 а.е.м.[3]. Расчет количественного содержания дифенгидрамина и фенобарбитала вели по градуировочному графику (таб.).

Таблица

Результаты статистической обработки данных количественного содержания дифенгидрамина и фенобарбитала в образцах цельной крови после ферментативного гидролиза (n=9, P=95%)

C, мкг/мл	*n*	*f*	$\overline{x}$	S^2	*S*	$\overline{S}$	Δx	$\varepsilon\%$	$\Delta\overline{x}$	$\overline{\varepsilon}\%$	*CV, %*
дифенгидрамин											
87,98; 88,49; 89,42; 90,24; 90,38; 90,94; 91,24; 91,60; 94,01	9	8	90,48	3,24	1,80	0,60	4,16	4,59	1,39	1,53	1,99
фенобарбитал											
215,58; 225,07; 234,82; 238,90; 240,31; 246,44; 249,47; 257,43; 279,41	9	8	243,05	344,04	18,55	6,18	42,85	17,63	14,28	5,88	7,63

В результате ферментативного гидролиза лидазой цельной крови были получены следующие результаты: количественное содержание дифенгидрамина в экстракте составило 90,48±4,16 мкг/мл, фенобарбитала – 243,05±42,85 мкг/мл**.**

Выводы

Степень извлечения дифенгирадмина из цельной крови после гидролиза лидазой составила 18,0% от введенной дозы, что сопоставима с данными литературы по степени его извлечения из плазмы крови с помощью гидролиза химопсином [2]. Степень экстракции для фенобарбитала составила 24,3%, что ниже ранее полученных результатов эксперимента из плазмы крови, которые составили от 37,5% до 58,8% после гидролиза протеолитическими ферментами [2]. Методика ферментативного гидролиза гиалуронидазой может быть использована для изолирования лекарственных средств (на примере дифенгидрамина и фенобарбитала) из цельной крови. В дальнейшем методику гидролиза лидазой планируется применить для изолирования модельных лекарственных веществ из волос.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лудевиг, Р. Острые отравления / Р. Лудевиг, К. Лос. – М.: Медицина, 2016. – 560 с.
2. 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. – 122 с.
3. Щавелева Е.А., Стрелова О.Ю. Применение методики ферментативного гидролиза для изолирования димедрола из крови. Сборник материалов конференции«Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург,23-24 апреля 2018 г. – СПб.: Изд-во СПХФУ, 2018. – С. 673-675.
4. Хабриев Р.У., Камаев Н.О., Данилова Т.И. Особенности действия гиалуронидаз различного происхождения на соединительную ткань. Биомедицинская химия, 2016, 62 (1): 82-88.

SUMMARY

APPLICATION OF THE METHOD OF ENZYMATIC HYDROLYSIS WITH HYALURONIDASE TO ISOLATE DRUGS FROM THE BLOOD

Starovoitova M.K., 5th year student, Solonin E.V., 4th year student,
Krys'ko M.V., 3d year Postgraduate
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg 197376, Russian Federation

Nowadays, enzymatic hydrolysis, as one of the stages of sample preparation, has been widely used in chemical and toxicological analysis. This technique is used to destroy the complex of toxic substances with blood proteins. The technique of hydrolysis of the model complex drug substance-whole blood using the enzyme hyaluronidase has been developed for some drugs (dimedrol, phenobarbital).

Key words*: isolation, blood, enzymatic hydrolysis, hyaluronidase, lidase, enzymes, model drug, dimedrol, phenobarbital.*

REFERENCES

1. Ludwig, R. Acute poisoning / R. Ludwig, K. Los. – Moscow: Medicine, 2016. – 560 p.(in Russian).
2. Chuvina N. Ah. Isolation of drugs from blood plasma using proteolytic enzymes: autoref. Dis. On competition of a scientific degree. Scientist. Tap dance. Kand. Farm. Sciences: 14.04.02-St. Petersburg; ed. SPHFA, 2013. – 122 p.(in Russian).
3. Schavleva E. A., Strelova O. Y. Application of the method of enzymatic hydrolysis for isolation of dimedrol from blood. Proceedings of the conference "Young pharmacy-the potential of the future", St. Petersburg, 23-24 April 2018-St. Petersburg. Publ. SPCPU, 2018. – P. 673-675.(in Russian).
4. Khabriev R. U., Kamaev.N.O., Danilova T. I. Peculiarities of action hyaluronidases of different origin.

ВКЛАД МИТОХОНДРИЙ ПОДОЦИТОВ СВЕЖЕИЗОЛИРОВАННЫХ ГЛОМЕРУЛ В ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧКИ ПРИ СОЛЕЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Султанова Р.Ф., студ 4 курса[1,2], Курашкина Е.А., студ. 4 курса[1,2], Домондон М.[2]
Руководители: **Илатовская Д.В.[2],** к.б.н., проф.; **Янкелевич И.А.[1],** к.б.н., с.н.с.
[1] Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
[2] Медицинский Университет Южной Каролины, Кафедра Медицины,
Ул. Эшли, д. 171, Чарльстон, Южная Каролина, США 29425

E-mail: regina.sultanova@pharminnotech.com

Разработка методики флуоресцентного окрашивания митохондрий в подоцитах свежеизолированных гломерул для тестирования фармпрепаратов, направленных на предотвращение повреждения почек при гипертонии.

Ключевые слова: *митохондрии, активные формы кислорода, гломерулы, протеинурия, почки.*

Введение

Отличительной чертой солечувствительной гипертонии является раннее начало протеинурии, которая возникает в результате потери эпителиальных клеток фильтрующего барьера гломерул – подоцитов – вследствие их апоптоза. [1] Ранее было показано, что наряду с другими факторами, в запуске апоптоза подоцитов могут играть важную роль митохондрии. Известно, что при гипертонии митохондрии в почках могут терять свои кристы, уменьшаться в размерах, снижается плотность их матрикса. Это приводит к понижению количества молекул АТФ и повышению уровня активных форм кислорода (АФК). [2] Целью данного исследования стала разработка метода флуоресцентного окрашивания, который позволит наблюдать за повреждением митохондрий в подоцитах в уникальной модели свежеизолированных гломерул крыс, а также изучать роль митохондрий в гибели подоцитов при солечувствительной гипертонии.

Экспериментальная часть

В данной работе крыс линии Dahl SS в возрасте 8 недель пересаживали на низкосолевую (0.4% NaCl, контроль) или высокосолевую (4% NaCl) диету, на которой держали в течении 21 дня (стандартный протокол развития гипертонии для крыс линии Dahl SS). По истечению протокола у животных измеряли артериальное давление с помощью метода Tail-cuff, промывали почки от крови через абдоминальную аорту и производили сбор органов и тканей. Далее методом дифференциального просеивания в растворе RPMI/5% BSA из ткани почки изолировали декапсулированные гломерулы. Препарат гломерул окрашивали различными флуоресцентными маркерами митохондрий и подоцитах. В ходе работы были использованы красители TMRM (маркер мембранного потенциала митохондрий, 100nM 30 мин при комнатной температуре) и MitoPY1 (индикатор активных форм кислорода в митохондриях, 10nM 30 мин при комнатной температуре). После загрузки флуоресцентные пробы сканировали с использованием конфокального микроскопа Zeiss 880.

Наши результаты показали, что у крыс, получавших высокосолевую диету, систолическое давление было повышено в конце эксперимента (171 ± 9 против 148 ± 6 мм рт.ст. в группах на высокосолевой и низкосолевой диетах соответственно, n=11 в каждой группе). Гистологический анализ показал, что на высокосолевой диете имеет место повышенное повреждение гломерул. Была отмечена тенденция к гипертрофии ткани почки в группе крыс на высокосолевой диете по сравнению с контрольной группой.

С помощью расщепляющего агента FCCP (мезооксалонитрил 4-трифлуорометоксифенилгидразон, 10uM) на образцах, загруженных красителем TMRM, мы показали, что регистрируемый флуоресцентный сигнал исходит от митохондрий, при добавлении FCCP в камеру с препаратом мы наблюдали угасание флуоресценции красителя в течение 30 секунд. На образцах, загруженных красителем MitoPY1, было обнаружено повышенное содержание активных форм кислорода. Также мы показали, что митохондрии более фрагментированы в подоцитах крыс высокосолевой группы. В дополнение, мы обнаружили различный ответ на добавление 20uM H_2O_2 в камеру в остром эксперименте между группами гломерул, выделенных из крыс на высокосолевой и низкосолевой диетах.

Вывод

В данной работе мы показали, что оптимальными для изучения строения и функций митохондрий в подоцитах являются красители TMRM и MitoPY1, обнаружили различия в морфологии митохондрий в подоцитах между двумя группами. Дальнейшие исследования включают в себя оценку митохондриального биогенеза, детализированный анализ митохондриальных структур с использованием электронной микроскопии, а также изучение маркеров митохондриального повреждения в состоянии солечувствительной гипертонии с помощью ПЦР. Последующая работа будет посвящена изучению молекулярных путей, способствующих изменению структур и функций митохондрий в подоцитах при солечувствительной гипертонии.

ЛИТЕРАТУРА

1. A NOX4/TRPC6 Pathway in Podocyte Calcium Regulation and Renal Damage in Diabetic Kidney Disease. / D.V. Ilatovskaya, G. Blass, O. Palygin, V. Levchenko, T.S. Pavlov, M.N. Grzybowski, K. Winsor, L.S. Shuyskiy, A.M. Geurts, A.W. Jr Cowley, L. Birnbaumer, A. Staruschenko // Journal of the American Society of Nephrology – 2018. – P. 1917-1927.

2. Pharmacologic Approaches to Improve Mitochondrial Function in AKI and CKD. / H.H. Szeto // Journal of the American Society of Nephrology – 2017. – P. 2856-2865.

SUMMARY

THE INVOLVEMENT OF MITOCHONDRIA OF PODOCYTES OF FRESHLY ISOLATED GLOMERULI IN THE DEVELOPMENT OF KIDNEY DAMAGE IN SALT-SENSITIVE HYPERTENSION

Sultanova R., 4rd year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Development of a method for fluorescent staining of mitochondria in the podocytes of freshly isolated glomeruli for testing medicines kidney lesions in hypertension.

Key words: *mitochondria, reactive oxygen species, proteinuria, glomeruli*

REFERENCES

1. A NOX4/TRPC6 Pathway in Podocyte Calcium Regulation and Renal Damage in Diabetic Kidney Disease. / D.V. Ilatovskaya, G. Blass, O. Palygin, V. Levchenko, T.S. Pavlov, M.N. Grzybowski, K. Winsor, L.S. Shuyskiy, A.M. Geurts, A.W. Jr Cowley, L. Birnbaumer, A. Staruschenko // Journal of the American Society of Nephrology – 2018. – P. 1917-1927.

2. Pharmacologic Approaches to Improve Mitochondrial Function in AKI and CKD. / H.H. Szeto // Journal of the American Society of Nephrology – 2017. – P. 2856-2865.

ПОЛИМОРФИЗМ ФЛАВОНОИДОВ: ОБЗОР

Терехов Р.П., асп. 1 года обучения
Руководитель: **Селиванова И.А.**, докт. фарм. наук, проф.
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет),
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация

***E-mail*:** r.p.terekhov@yandex.ru

Статья посвящена систематическому обзору литературы по полиморфизму флавоноидов. Представлена статистика по методам синтеза и анализа новых форм. Отражены тенденции проведения исследований в трансляционном формате с целью повышения биодоступности флавоноидов.

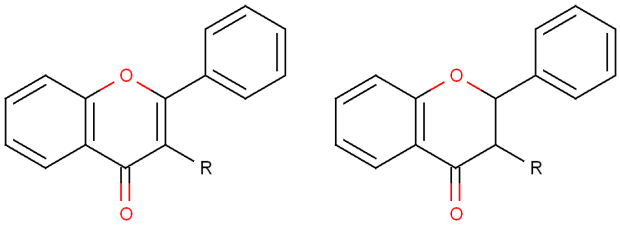
Ключевые слова: *флавоноиды, полиморфизм, инженерия кристаллов.*

Флавоноиды – это природные биологически активные полифенольные соединения, производные дифенилпропана [1]. Новым направлением в исследовании флавоноидов является получение и анализ их полиморфных форм. Существует выраженная зависимость физико-химических параметров и фармакологических свойств лекарственных средств от их фазового состояния. Для улучшения контроля качества фармацевтических субстанций в ГФ РФ XIV впервые введена ОФС «Полиморфизм» [2]. Однако в фармации до сих пор нет единой интерпретации термина «полиморфизм» [3], в связи с этим в обзор включены статьи, посвященные различным модификациям флавоноидов, включая аморфные и псевдополиморфные формы.

Цель работы: выявить тенденции в области исследования полиморфизма флавоноидов как основы для создания новых лекарственных препаратов.

Систематический анализ литературы выполнен на базе агрегатора научных публикаций Google Scholar [4] за период с 2000 по 2019 год по ключевому слову «флавоноиды» в сочетании с одним из следующих терминов: «полиморфизм», «инженерия кристаллов», «кокристаллы». В результате контент-анализа из 248 статей отобраны 44 работы.

С 2009 года наблюдается экспоненциальный рост числа статей по полиморфизму флавоноидов. Новые формы синтезируются с целью повышения биодоступности флавоноидов и получения функциональных материалов с заданными свойствами [5]. Существенная часть публикаций связана с инженерией кристаллов; в последнее время появились работы по бинарным стекловидным системам, так называемым «коаморфным субстанциям» [6].



R=H – флавон
R=OH – флавонол

R=H – флаванон
R=OH – флаванонол

Рис. 1. Группы флавоноидов

Объектами модификации являются типичные представители из групп флавонов, флавонолов, флаванонов и флаванонолов (рис. 1). На их долю приходится свыше 85% новых форм. Так, например, получены псевдополиморфные модификации флавона – байкалеина [7]; флавонолов – мирицетина [6] и кемпферола [8]; флаванона – гесперитина [9], флаванонола – дигидрокверцетина [10].

Статистические данные по традиционным методам синтеза новых форм флавоноидов отражены на рис. 2. За последние 5 лет наблюдается переход в область применения высокотехнологичных приемов: сонокристаллизации [7], лиофилизации [10] и метода электроспрея [11].

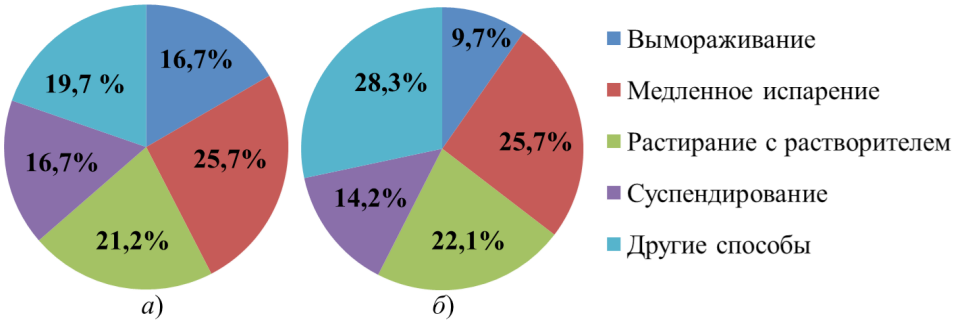


Рис. 2. Способы синтеза новых форм флавоноидов: *а*) 2014 год, *б*) 2019 год

Для анализа полиморфных форм применяют рентгенофазовый (79,6%) и рентгеноструктурный анализ (45,6%), дифференциальную сканирующую калориметрию (68,2%), термогравиметрию (36,4%), ИК-спектроскопию (54,6%), сканирующую микроскопию (20,5%), ЯМР-^{1}H в твердой фазе (23,4%). Активно внедряются методы *in silico* [8].

До 2014 года статьи имели, преимущественно, химический характер. Сейчас формат исследований сместился в сторону биофармации: биодоступность анализируется в опытах *in vitro* и *in vivo*. Кроме того оцениваются стабильность, антиоксидантные свойства, цитотоксичность и фармакологические эффекты различных полиморфных форм флавоноидов [9].

Вывод

Современные исследования полиморфизма флавоноидов проводятся в трансляционном формате – *in silico*, *in vitro*, *in vivo* – с целью повышения их биодоступности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Куркин В.А. Фармакогнозия: учебник для фармацевтических вузов. Самара: ООО «Офорт»; 2016: 1279.

2. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 1 ОФС.1.1.0017.15 «Полиморфизм». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

3. Brog J.-P., Chanez C.-L., Crochet A., Fromm K.M. Polymorphism, what it is and how to identify it: a systematic review. RSCAdvances, 2013; 3: 16905–16931. DOI: 10.1039/c3ra41559g.

4. Google Scholar. Доступно на: https://scholar.google.ru [Дата обращения – 10.02.2019].

5. Liu M., Hong C., Li G., Ma P., Xie Y. The generation of myricetin–nicotinamide nanococrystals by top down and bottom up technologies. Nanotechnology, 2016; 27: 395601. DOI: 10.1088/0957-4484/27/39/395601.

6. Wei Y., Zhou S., Hao Y., Zhang J., Gao Y., Qian S. Further enhanced dissolution and oral bioavailability of docetaxel by coamorphization with a natural P-gp inhibitor myricetin. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2019; 129(1): 21–30. DOI: 10.1016/j.ejps.2018.12.016.

7. Li W., Pi J., Zhang Y., Ma X., Zhang B., Wang S., Qi D., Li N., Guo P., Liu Z. A strategy to improve the oral availability of baicalein: The baicalein theophylline cocrystal. Fitoterapia, 2018; 129: 85–93. DOI: 10.1016/j.fitote.2018.06.018.

8. Su X., Zhang Y.-N., Yin H.-M., Liu L.-X., Wu L.-L., Zhang Q., Wang C.-X., Zhang L., Zhang Y.-J., Zhang Y.-X. Preparation of a 1:1.5 cocrystal of kaempferol with 4,4'-bipyridine based onanalyzing intermolecular interaction of building units. Journal of Molecular Structure, 2019; 1177: 107-116. DOI: 10.1016/j.molstruc.2018.09.050.

9. Vasisht K., Chadha K., Karan M., Bhalla Y., Chudha R., Khullar S., Mandal S. Co-crystals of Hesperitin: Structural, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation. Crystal Growth and Design, 2017; 17(5): 2386–2405. DOI: 10.1021/acs.cgd.6b01769.

10. Terekhov R., Selivanova I. Fractal Aggregation of Dihydroquercetin After Lyophilization. Journal of Pharmaceutical Innovation, 2018; 13: 313–320. DOI: 10.1007/s12247-018-9322-4.

11. Patil S., Chaudhari K., Kamble R. Electrospray technique for cocrystallization of phytomolecules. Journal of King Saud University – Science, 2018; 30: 138–141. DOI: 10.1016/j.jksus.2017.04.001.

SUMMARY

POLYMORPHISM OF FLAVONOIDS: A REVIEW

Terekhov R.P., 1st year PhD-student
Sechenov First Moscow State Medical University
8-2, Trubetskay ast., Moscow, 119991, Russian Federation

The article presents a systematic review on the polymorphism of flavonoids. The synthesis and analysis statistic is reported. There are the trends on the translational research aiming to modify bioavailability of flavonoids.

Key words: *flavonoids, polymorphism, crystal engineering.*

REFERENCES

1. Kurkin V.A. Pharmacognosy. Samara: OOO «Ofort»; 2016: 1279 [in Russian].

2. State Pharmacopoeia XIV edition, vol. 1. Moscow: NC ESMP, 2018.

3. Brog J.-P., Chanez C.-L., Crochet A., Fromm K.M. Polymorphism, what it is and how to identify it: a systematic review. RSCAdvances, 2013; 3: 16905–16931. DOI: 10.1039/c3ra41559g.

4. Google Scholar. Available at: https://scholar.google.ru [Accessed – 10.02.2019].

5. Liu M., Hong C., Li G., Ma P., Xie Y. The generation of myricetin–nicotinamide nanococrystals by top down and bottom up technologies. Nanotechnology, 2016; 27: 395601. DOI: 10.1088/0957-4484/27/39/395601.

6. Wei Y., Zhou S., Hao Y., Zhang J., Gao Y., Qian S. Further enhanced dissolution and oral bioavailability of docetaxel by coamorphization with a natural P-gp inhibitor myricetin. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2019; 129(1): 21–30. DOI: 10.1016/j.ejps.2018.12.016.

7. Li W., Pi J., Zhang Y., Ma X., Zhang B., Wang S., Qi D., Li N., Guo P., Liu Z. A strategy to improve the oral availability of baicalein: The baicalein theophylline cocrystal. Fitoterapia, 2018; 129: 85–93. DOI: 10.1016/j.fitote.2018.06.018.

8. Su X., Zhang Y.-N., Yin H.-M., Liu L.-X., Wu L.-L., Zhang Q., Wang C.-X., Zhang L., Zhang Y.-J., Zhang Y.-X. Preparation of a 1:1.5 cocrystal of kaempferol with 4,4'-bipyridine based onanalyzing intermolecular interaction of building units. Journal of Molecular Structure, 2019; 1177: 107-116. DOI: 10.1016/j.molstruc.2018.09.050.

9. Vasisht K., Chadha K., Karan M., Bhalla Y., Chudha R., Khullar S., Mandal S. Co-crystals of Hesperitin: Structural, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation. Crystal Growth and Design, 2017; 17(5): 2386–2405. DOI: 10.1021/acs.cgd.6b01769.

10. Terekhov R., Selivanova I. Fractal Aggregation of Dihydroquercetin After Lyophilization. Journal of Pharmaceutical Innovation, 2018; 13: 313–320. DOI: 10.1007/s12247-018-9322-4.

11. Patil S., Chaudhari K., Kamble R. Electrospray technique for cocrystallization of phytomolecules. Journal of King Saud University – Science, 2018; 30: 138–141. DOI: 10.1016/j.jksus.2017.04.001.

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МИЦЕЛЛ ЛЕЦИТИНА В КАЧЕСТВЕ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ НЕПОЛЯРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Трофимов М.А.[1], Муслимов А.Р.[2,3], Тараканчикова Я.В.[3,4], Пельтек А.А.[3], Гончаренко А.А.[3]

Руководитель: **Ивкин Д.Ю.,** кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии СПХФУ, директор центра экспериментальной фармакологии СПХФУ

[1] Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

[2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова

[3] Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого

[4] Санкт-Петербургский академический университет

E-mail: mihail.trofimov@pharminnotech.com

Введение

В настоящее время, благодаря развитию фармацевтической науки и промышленности, в разработке находится огромное множество кандидатных молекул, обладающих фармакологической активностью. В связи с этим, особую актуальность приобретает проблема доставки лекарственного агента к точке приложения. По оценкам исследователей в данной области, до 40% зарегистрированных и почти 90% лекарственных веществ (ЛВ), находящихся в стадии разработки, обладают малой растворимостью, которая обуславливает не оптимальные параметры проницаемости, распределения и выведения указанных веществ из организма [1]. Многие из соединений, способных проявлять фармакологическую активность и лечебный эффект при условии их доставки в правильные точки приложения в организме, обладают неполярными свойствами. Растворители, предлагаемые к использованию в современной медицине для неполярных веществ, обладают собственной токсичностью. ЛВ неполярной природы значительно сложнее направить в фокус интереса, при этом сохранив их терапевтический эффект. К таким соединениям, например, относят:

- неполярные терапевтические пептиды, такие, как PB1 6-14 пептид для лечения вируса гриппа А [2];
- трансмембранные сложно восстанавливаемые белки [3];
- ряд липофильных неполярных молекул применяемых в лечении нейродегенеративных заболеваний [4];
- низкомолекулярные ингибиторы киназ, для которых неполярность – один из пяти критериев Липински – возможное условие для того, чтобы отклонить перспективную кандидатную молекулу.

Одним из многообещающих методов является создание новой формы ЛВ на основе мицелл с использованием лецитина (смесь фосфолипидов с триглицеридами). Низкая цена, высокая биодоступность, способность продлить циркуляцию запакованного препарата в крови, сравнительно низкая токсичность и широкий спектр применения делают мицеллы на его основе конкурентноспособными в сфере производства наноформуляций биологически активных соединений (БАВ). На сегодняшний день уже существуют исследования, связанные с капсуляцией в липосомы на основе лецитина различных молекул [5], однако они сопряжены с высокой стоимостью конечной лекарственной формы, в связи с трудоемким синтезом, требующим специализированного дорогостоящего оборудования, особых реагентов и условий производства.

Мы предлагаем универсальный метод капсуляции неполярных молекул, отличающийся низкой себестоимостью, воспроизводимой методикой, не требующей особых реагентов и условий синтеза.

Материалы и методы

Для реализации базовой методики синтеза лецитиновых мицелл в хлористом метилене и этаноле, взятых в соотношении 1:1 навеску лецитина растворяли и выпаривали при постоянном перемешивании, периодической обработке ультразвуком вплоть до полного испарения раствора. Далее в готовый раствор, при ультразвуковом воздействии, добавляли дистиллированную воду, для получения мицелл.

Оценку морфологии мицелл производили методом трансмиссионной электронной микроскопии, распределение по размерам частиц оценивали методами динамического светорассеяния (ДЛС).

Далее, были получены мицеллы с пептидом PB1 (6-14) меченным флуоресцеином (FITC), новой кандидатной молекулой, разработанной на базе СПб АУ (мультикиназный ингибитор, вещество X) и неполярный флуорохромный краситель бор-дипиррометеновый (BODIPY) в качестве контрольного соединения (рис. 1).



Рис. 1. Схема синтеза запаковки в мицеллы на примере красителя BODIPY

Эффективность загрузки оценивалась следующим образом: готовый раствор мицелл осаждался при 50000 G в течение 30 минут, супернатант отделялся, оценивался на содержание вещества в осадке, методами спектрофотомерии в сравнении со стандартным раствором вещества (1 мг/мл).

Оценка эффективности захвата разрабатываемых мицелл на культурах клеточных линий (A549) и параметров цитотоксичности была проведена методом конфокальной сканирующей лазерной микроскопии (КЛСМ) (Zeiss LSM 710), а также методом проточной цитофлоуриметрии (FACS ARIA II).

Результаты

В ходе экспериментов была разработана методика синтеза мицелл, их размеры составили 100±30 нм (рис. 2). Установлена эффективность загрузки, составившая порядка 70%, и что концентрация лецитина может быть уменьшена с таким же положительным результатом.

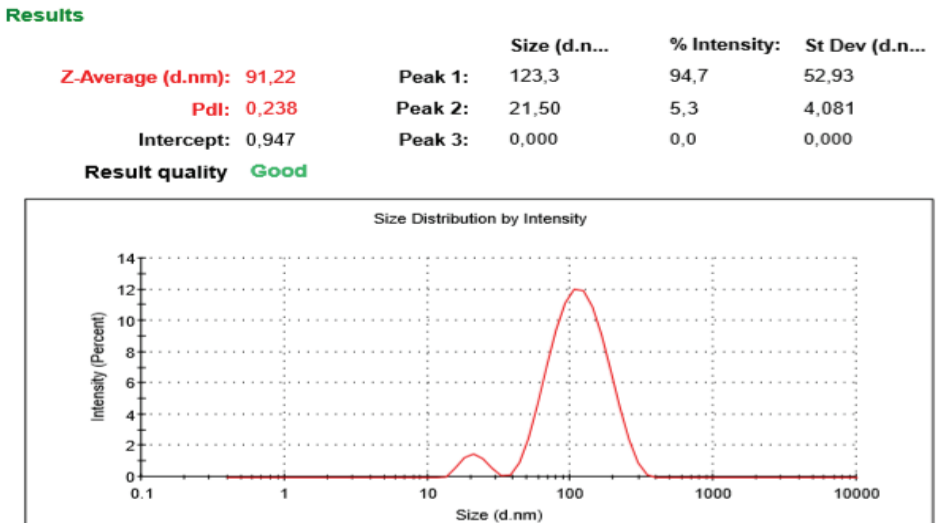


Рис. 2. Оценка Размеров мицелл на ДЛС

На трансмиссивной электронной микроскопии с негативным контрастом подтверждена структура мицелл.

При изучении разрабатываемого носителя на модельных клеточных линиях A549 *in vitro* была продемонстрирована высокая эффективность доставки (90%) как неполярного красителя (BODYPI), так и

терапевтического пептида PB1 6-14 который в водных растворах выпадает в осадок с образованием фибриллоподобных структур.

В случае использования лецитин-содержащих мицелл, эффективность доставки составила по данным проточной цитофлоуриметрии до 98 процентов в изученных концентрациях при незначительной цитотоксичности.

Стоит отметить, что при использовании мицелл для доставки пептид не фибриллизуется в клетках и в культуральной среде в сравнении с пептидом, добавляемым в культуру клеток в индивидуальной форме (рис. 3).

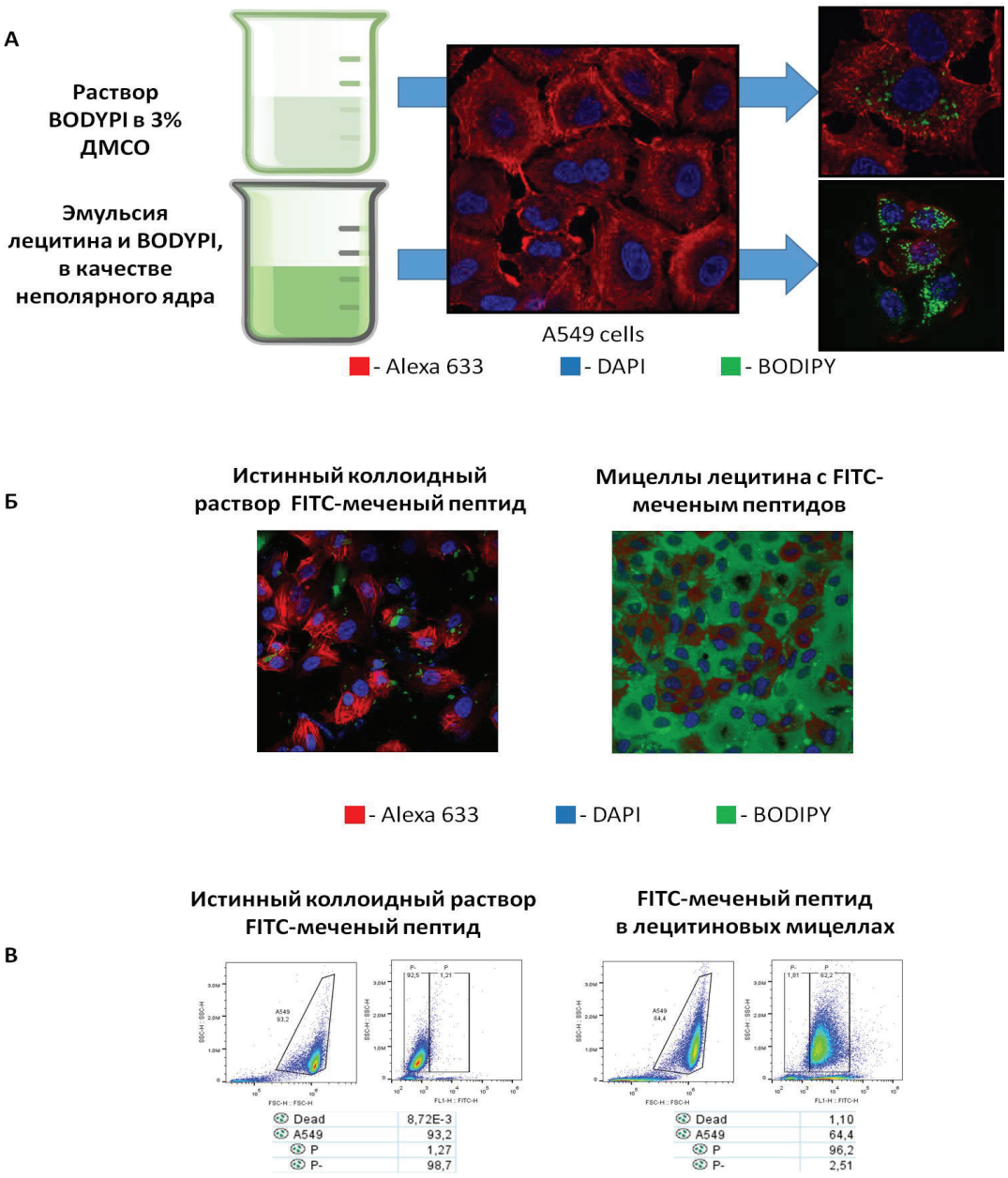


Рис. 3. А) Эффективность доставки неполярного красителя (BODIPY) при растворении в диметилсульфоксиде (ДМСО) и в мицеллах. Оценка методом КЛСМ
Б) Эффективность доставки меченного FITC неполярного пептида B1 6-14 в водном растворе и в мицеллах. Оценка методом КЛСМ
В) Анализ эффективности доставки меченного FITC неполярного пептида B1 6-14 в водном растворе и в мицеллах и оценка цитотоксичности методом цитофлуориметрии

Выводы

Разработаны и апробированы протоколы инкапсуляции различных неполярных соединений с использованием мицелл на основе лецитина. Продемонстрирована работоспособность концепции, разрабатываемая технология показала высокую доставляющую способность, наряду с низкой цитотоксичностью в экспериментах *in vitro*.

Мицеллы на основе лецитина представляют собой перспективную систему доставки ЛВ, благодаря их простому изготовлению, способности загружать широкий спектр нерастворимых в воде соединений. Химические особенности разрабатываемых мицелл позволят осуществить функционализацию их поверхности направляющими молекулами, что открывает возможности к использованию данного метода в направленной доставке ЛВ. Методы выделения и очистки неполярных белков открывают возможность применять разработанную технологию для ускоренного приготовления мицелл, выделяя неполярные трансмембранные белки сразу в раствор лецитина с дальнейшим получением готового продукта. Дальнейшая работа будет направлена на подтверждение фармакологического эффекта доставляемых БАВ на примере доставки кандидатных молекул мультикиназных ингибиторов и трансмембранных белков (родопсины), а также исследования *in vivo*.

Резюме

В настоящее время, в связи с грандиозными успехами фармакологической индустрии особенно остро встаёт проблема оптимизации доставки уже разработанных и вновь появляющихся лекарственных соединений. Некоторые соединения неполярной природы представляют интерес как вещества, обладающие выраженной фармакологической активностью, однако, в виду химических особенностей их применение в медицинской практике существенно ограничено. В нашей работе были разработаны протоколы синтеза мицелл для доставки неполярных соединений на основе лецитина (смесь фосфолипидов и триглицеридов). В результате *in vitro* экспериментов была продемонстрирована высокая эффективность доставки модельных неполярных соединений и низкая токсичность соединений на основе лецитина, который в связи с низкой стоимостью, отсутствием особых условий хранения и манипуляций, представляет перспективную систему доставки лекарственных веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. T Loftsson, ME. Brewster Pharmaceutical applications of cyclodextrins: basic science and product development, J Pharm Pharmacol, 62 (2010), pp. 1607-1621.

2. O.V. Matusevich, et al. Synthesis and antiviral activity of PB1 component of the influenza A RNA polymerase peptide fragments, Antiviral Res., 113 (2015), pp. 4-10.

3. Tan YL, et al. Characterization of Denatured States and Reversible Unfolding of Sensory Rhodopsin II. J Mol Biol. 2018 Oct 19;430(21):4068-4086.

4. Mikitsh JL, Chacko AM. Pathways for small molecule delivery to the central nervous system across the blood–brain barrier. Perspect Medicin Chem. 2014;6:11–24.

5. Thi Lan Nguyen, Thi Hiep Nguyen, and Dai Hai Nguyen. Development and *In vitro* Evaluation of Liposomes Using Soy Lecithin to Encapsulate Paclitaxel. International Journal of Biomaterials, vol. 2017,

ИЗУЧЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ЭЛЕКТРОКОРТИКОГРАММ КРЫС, ПЕРЕНЕСШИХ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВУЮ ТРАВМУ ВО ВРЕМЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ АКТИВНОСТИ

Турченков К.И., студ. 2 курса, Сальманова А.И., студ. 1 курса,
Пьянкова В.А., студ. 3 курса, Крошкина К.А., студ. 5 курса,
Сысоев Ю.И., ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии
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*:** kostya.turchenkov.80@mail.ru

Проведен амплитудный и спектральный анализ кортикограмм крыс на 7-е сутки после черепно-мозговой травмы. Выявлены характерные изменения средней амплитуды кортикограмм и средней мощности

когерентности тета-ритмов, а также параметров функции кроскорреляции, возникающие при травматическом повреждении головного мозга.

Ключевые слова: *черепно-мозговая травма, спектральный анализ, амплитудный анализ, корреляция*.

Экспериментальная часть

Исследования выполнены на 11 белых беспородных крысах самцах весом 250-300 г, полученных из ФГУП ПЛЖ «Рапполово» (Ленинградская область). В интактной и контрольной группах было по 6 и 5 животных соответственно.

Кортикографические электроды изготавливали из нихромовой проволоки диаметром 0,5 мм (для регистрирующих и референтного электродов) и диаметром 0,16 мм – для заземляющего электрода. Изоляцию осуществляли термоусадочной трубкой, длина регистрирующей (неизолированной) части ≈1 мм. Все электроды объединялись в гнездо на кабель BLS-8 с шагом 2,54 мм.

Для проведения хирургических манипуляций животных предварительно наркотизировали хлоралгидратом из рассчета 400 мг/кг. После подготовки поверхности черепа (удаление мышечно-фасциального слоя, надкостницы и коагуляции кровоточащих участков), просверливали отверстия соответствующих диаметров для электродов и фиксирующих винтов. Координаты планируемого расположения электродов определяли с помощью стереотаксического атласа мозга крысы Paxinos G. и Watson C [Paxinos, 2013]. Электроды FP1 и FP2 располагались в области, иннервирующей передние конечности (вторичная двигательная кора, 2,0 мм ростральнее и 1,5 латеральнее брегмы), C3 и C4 – иннервирующей задние конечности (первичная двигательная кора, 1,0 мм каудальнее и 2,0 мм латеральнее брегмы), а O1 и O2 – над гиппокампом (первичная соматосенсорная кора, 4,0 мм каудальнее и 2,0 мм латеральнее брегмы).

Далее у крыс интактной группы осуществляли имплантацию кортикографических электродов и вкручивание винтов в соответствующие отверстия, а у животных второй группы предварительно моделировалась черепно-мозговая травма. Черепно-мозговую травму моделировали в соответствии с описанной ранее методикой [Сысоев, 2018]. У наркотизированных хлоралгидратом (400 мг/кг) животных проводили трепанацию черепа в левой лобной части над зоной сенсомоторной коры. Центр трепанационного отверстия находился на 2,5 мм ростральнее и 1,5 мм медиальнее брегмы. Далее по открытой твердой мозговой оболочке наносили дозируемый удар, высверленную пластину возвращали на место, имплантировали электроды и вкручивали фиксирующие винты. Дополнительную фиксацию конструкций в черепе осуществляли с помощью стоматологической пластмассы Виллакрил С («Zhermack», Италия). После этого ушивали разрез кожи, проводили антисептическую обработку швов и прилежащих областей.

Тестирование животных осуществляли на 7-е сутки после травмы в условиях теста «Норковая камера». Регистрацию кортикографической активности осуществляли с помощью 8-канального энцефалографа Нейрон-Спектр -1 («Нейрософт», Россия).

Из полученных кортикограмм отбирали участки записи, во время которых тестируемые животные находились в состоянии исследовательской активности, (исключая периоды груминга). Далее проводили амплитудный, спектральный, корреляционный и когерентный анализы и сравнивали результаты двух экспериментальных групп.

Значимость различий при нормальном распределении количественных признаков определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка, а также с использованием t-критерия Стьюдента и критерия Манна-Уитни.

Результаты

Травматическое левостороннее повреждение зоны вторичной двигательной коры у крыс приводило к достоверному снижению средней амплитуды **(таблица 1)** электрокортикограмм, а также к уменьшению когерентности тета-ритма **(таблица 2)** пар электродов как в области травмы, так и в отдаленных участках.

Величина коэффициента кросскорреляции уменьшалаь **(таблица 3)** не только в области повреждения, но и в зоне первичной двигательной коры и над гиппокампом.

Таблица 1

Влияние травматического повреждения головного мозга на среднюю амплитуду кортикограмм у крыс

Амплитудный анализ	**Средняя амплитуда, мкВ**	
Отведение	Интакт	ЧМТ
FP1-T3	57,5±3,25	46,6±3,34*
FP2-T3	56,5±2,39	51±5,19
C3-T3	78,17±4,21	56,2±2,85**
C4-T3	84,67±5,21	66,2±4,99*
O1-T3	109,17±7,3	75,4±13,35*
O2-T3	102,17±5,44	74,2±11,01*

* – p<0.05, ** – p<0.01

Таблица 2

Влияние травматического повреждения головного мозга на среднюю мощность когерентности тета-ритма

Тета-ритм	**Средняя мощность когерентности**	
Отведение	Интакт	ЧМТ
FP1-FP2	0,94±0,01	0,84±0,02**
C3-C4	0,94±0,01	0,88±0,03*
O1-O2	0,96±0	0,91±0,03**

* – p<0.05, ** – p<0.01

Таблица 3

Влияние травматического повреждения головного мозга на коэффицент кроскорреляции

Параметр ф-ции кроскорреляции	Коэффицент кроскорреляции	
Отведение	Интакт	ЧМТ
FP1-C3	0,93±0,01	0,89±0,03*
C3-O1	0,86±0,02	0,82±0,03
FP2-C4	0,92±0,01	0,84±0,03**
C4-O2	0,86±0,02	0,82±0,03
FP1-FP2	0,9±0,02	0,82±0,04
C3-C4	0,91±0,01	0,83±0,03*
O1-O2	0,94±0,01	0,85±0,05*

* – p<0.05, ** – p<0.01

Выводы

1) Травматическое одностороннее повреждение области двигательной коры у крыс приводит к снижению средней амплитуды кортикограмм, а также к уменьшению когерентности тета-ритма пар электродов как в области повреждения, так и в отдаленных участках, а также к снижению коэффицента кроскорреляции.

2) На данной модели ЧМТ фиксируется достоверное уменьшение величины кросскорреляции пар электродов в различных областях головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сысоев Ю. И., Оковитый С.В., Узуегбунам Б.Ч. Влияние нового производного диэтиламиноэтанола на выраженность неврологического дефицита у крыс после черепно-мозговой травмы. Биомедицина. 2018; 2: 95-105.
2. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 7th edition. Academic press. 2013: 12.

SUMMARY

The amplitude and spectral analysis of rats corticogram on the 7th day after a craniocereberal trauma was carried out. Characteristic changes of corticograms average amplitude and the average power of coherence of theta-rythms and also parameters of croscorrelation function, arising in case of traumatic injury of a brain were revealed.

Keywords: *craniocereberal trauma, spectral analysis, amplitude analysis, correlation.*

REFERENCES

1. Sysoev Y.I., Okovityi S.V., Uzuegbunam B.C. The influence of new diethylaminoethanol compound on the neurologic deficit in rats after traumatic brain injury. Biomedicine. 2018; 2: 95-105.
2. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 7th edition. Academic press. 2013: 12.

КОНТЕНТ-АНАЛИЗ ИСТОРИЙ БОЛЕЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗАМИ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ, АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛИТ И ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ

Угольцова В.Н., асп. 2 года обучения

Руководители: **Шакирова Д.Х.**, докт. фарм .наук., проф., **Абдулганиева Д.И.**, докт. м. наук., проф.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

420012, г. Казань, ул. Бутлерова д.49, Россия

E-mail: Veronika.Ugolcova@gmail.com

Проведен контент-анализ историй болезни пациентов ревматологического отделения ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» с диагнозами: ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилит (АС) и псориатический артрит (ПсА), в результате которого получены и сравнены медико-демографические портреты госпитализированных с данными диагнозами, определены медико-демографические факторы, влияющие на потребность в генно-инженерных биологических препаратах (ГИБП).

Ключевые слова: *ревматические заболевания, ревматоидный артрит, генно-инженерные биологические препараты, истории болезни, медико-демографические факторы.*

Социально-экономическое значение ревматических заболеваний (РЗ) является актуальной проблемой для здравоохранения в виду ежегодно растущих показателей первичной заболеваемости и распространённости, приводящих к увеличению временной и стойкой нетрудоспособности среди пациентов ревматологического профиля.

В Республике Татарстан как и в целом по стране наблюдается напряжённая эпидемиологическая ситуация по ревматическим заболеваниям, из которых самыми распространенными являются: ревматоидный артрит, псориатический артрит и анкилозирующий спондилит.

Согласно данным Республиканского медицинского информационно-аналитического центра Республики Татарстан в республике насчитывается порядка 35 тысяч больных с диагнозом ревматоидный артрит, больных с диагнозом анкилозирующий спондилит насчитывается 3000, с диагнозом псориатический артрит порядка 1000 человек.

Отсутствие эффективности лечения пациентов с ревматическими заболеваниями базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) приводит к необходимости назначения дорогостоящего лечения – генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в ценовом диапазоне от 21,8 тыс. до 70 тыс. рублей за упаковку, что значительно увеличивает затраты бюджетных средств.

На стационарном уровне лекарственная помощь пациентам с РЗ, нуждающимся в ГИБП осуществляется в рамках целевых программ: «Высокотехнологичная медицинская помощь» и «Оплата медицинской помощи в стационаре и дневном стационаре по клинико-статистическим группам».

Дефицит бюджетных средств на фоне наблюдаемой в Республике Татарстан тенденции к росту показателей первичной заболеваемости и распространенности как в целом по РЗ, так и по РА требует детального изучения проблемы доступности лекарственной помощи больным ревматоидным артритом на стационарном уровне в части обеспечения ГИБП.

Цель исследования: определить и сравнить медико-демографические портреты пациентов с диагнозами РА, АС и ПсА, а так же выделить медико-демографические факторы, влияющие на потребление ГИБП.

Объекты и методы исследования

Объектами исследования служили истории болезни пациентов ревматологического отделения (РО) ГАУЗ «РКБ МЗ РТ» с диагнозами: ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилит (АС) и псориатический артрит (ПсА), статистические данные Республиканского медицинского информационно аналитического центра (РМИАЦ). В ходе исследований использовались метод контент-анализа, документального исследования, математико-статистический и графический методы.

Результаты и обсуждения

В рамках исследования был проведён контент-анализ 4311 историй болезни из которых: 3562 истории болезни с диагнозом ревматоидный артрит, 599 историй болезни с диагнозом анкилозирующий спондилит и 150 историй болезни с диагнозом псориатический артрит, с использованием специально разработанной статистической карты.

С целью определения факторов, влияющих на потребность результате обработки данных из статистических карт были получены сравнительные характеристики портретов пациентов с перечисленными диагнозами.

Сравнительная характеристика полученных медико-демографических портретов (рис.) указывает на сходство портретов пациентов с псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом – среди госпитализированных с обоими диагнозами преобладают мужчины среднего возраста, однако, портрет больного с диагнозом ревматоидный артрит значительно отличается. Портрет свидетельствует о том, что данным заболеванием страдают женщины (81,16%) в возрасте от 51 до 80 лет (58,28%), проживающие в городе (57,32%), имеющих инвалидность (78,66%), которые находятся на стационарном лечении в течении 1-15 дней (89,06%).

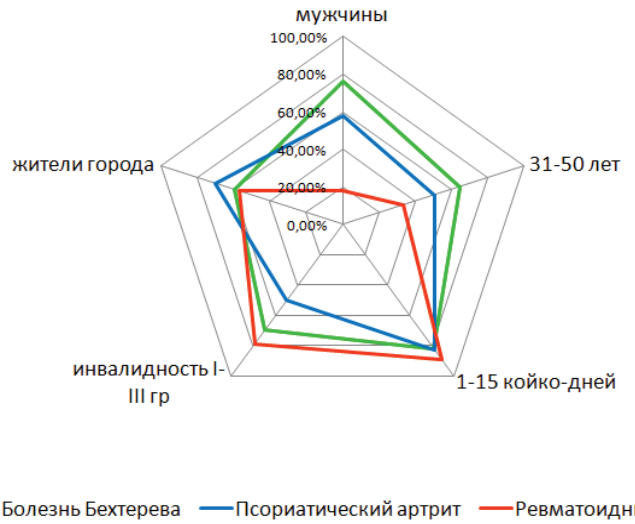


Рис. Сравнительная характеристика медико-демографических портретов пациентов с РА, АС, ПсА

На основании полученных данных были определены медико-демографические факторы, влияющие на потребление пациентов ГИБП – это пол, возраст, место жительства, наличие инвалидности и количество проведённых койко-дней в стационаре.

Выводы

Таким образом, в ходе исследования были получены и сравнены медико-демографические портреты пациентов с диагнозами РА, АС и ПсА, что позволило определить ряд факторов, влияющих на потребление пациентов ГИБП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Камаева А.З. Многовариантное прогнозирование потребности в противоастматических лекарственных препаратах, применяемых в условиях стационара (на примере Республики Татарстан) [Текст]: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. фарм. наук (14.04.03) / Камаева Алия Зуфаровна; ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет. – 2013. – 24 с.

2. Сафиуллин М.Р. Методический подход к многовариантному прогнозированию госпитальной потребности в антибактериальных препаратах (на примере деструктивного панкреатита) [Текст]: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. фарм. наук (14.04.03) / Сафиуллин Марат Рустэмович; ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет. – 2018. – 21 с.

SUMMARY

CONTENT ANALYSIS OF CASE HISTORIES OF PATIENTS DIAGNOSED WITH RHEUMATOID ARTHRITIS, ANKYLOSING SPONDYLITIS AND PSORIATIC ARTHRITIS

The content analysis of the case histories of patients of the rheumatology Department of the Republican clinical hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan with diagnoses: rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis(AS) and psoriatic arthritis (PSA), as a result of which medical and demographic portraits of hospitalized with these diagnoses were obtained and compared, medical and demographic factors affecting the need for genetically engineered biological drugs (GSI) were determined.

Key words*: rheumatic diseases, rheumatoid arthritis, genetic engineering biological preparations, medical and demographic factors.*

REFERENCES

1. Kamaeva A.Z. Mnogovariantnoe prognozirovanie potrebnosti v protivoastmaticheskih lekarstvennyh preparatah, primenyaemyh v usloviyah stacionara (na primere Respubliki Tatarstan) [Tekst]: avtoref. dis. na soisk. uchen. step. kand. farm. nauk (14.04.03) / Kamaeva Aliya Zufarovna; FGBOU VO Kazanskij gosudarstvennyj medicinskij universitet. – 2013. – 24 s.

2. Safiullin M.R. Metodicheskij podhod k mnogovariantnomu prognozirovaniyu gospital'noj potrebnosti v antibakterial'nyh preparatah (na primere destruktivnogo pankreatita) [Tekst]: avtoref. dis. na soisk. uchen. step. kand. farm. nauk (14.04.03) / Safiullin Marat Rustemovich; FGBOU VO Kazanskij gosudarstvennyj medicinskij universitet. – 2018. – 21 s.

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РЕЦЕПТОРНОГО МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ

Чистякова Е.Ю., асп. 4 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 отработки методики определения рецепторного механизма действия сукцинатсодержащих препаратов на примере внутривенного введения раствора янтарной кислоты (1 мг/кг) белым беспородным крысам-самцам.

***Ключевые слова**: янтарная кислота, сукцинат, GPR91-рецепторы, механизм действия.*

Янтарная кислота – промежуточный продукт цикла Кребса, принимающий участие в энергопродукции в клетках организма. При участии кофермента флавинадениндинуклеотида (ФАД) янтарная кислота быстро трансформируется митохондриальным ферментом сукцинатдегидрогеназой в фумаровую кислоту и далее в другие интермедиаты цикла трикарбоновых кислот. Сукцинаты стимулируют аэробный гликолиз и синтез аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) в клетках. Также улучшают тканевое дыхание за счёт активации транспорта электронов в митохондриях [1].

В медицинской практике сукцинатсодержащие препараты рассматриваются в качестве метаболических корректоров. Но за последние 10-15 лет было проведено немало исследований, в которых янтарная кислота и её соли выступают в качестве эндогенных лигандов сукцинатных рецепторов (GPR91).

GPR91 – это рецептор, сопряжённый с G-белком, имеющий 7 трансмембранных участков связывания. Сукцинат активирует GPR91-рецептор через оба сигнальных пути: Gi и Gq. Эти рецепторы были обнаружены в почках, печени, жировой ткани, селезёнке, сердце, сетчатке глаза и кишечнике. Родственным белком, близким к GPR91, является еще один рецептор – GPR99. Его лигандом является другой интермедиат цикла трикарбоновых кислот, альфа-кетоглутарат, работающий исключительно через Gq-путь. GPR99-рецепторы преимущественно экспрессируются в почках, гладких мышцах и тестикулах. Обнаружение данных рецепторов открывает перспективу для поиска новых лекарственных препаратов, агонистов и антагонистов этих рецепторов [2].

В ряде исследований *in vivo* была показана роль сукцината в повышении артериального давления опосредовано через возбуждение GPR91-рецепторов. He et al была предложена методика определения рецепторного механизма действия сукцинатсодержащих препаратов путём измерения величины систолического артериального давления и его изменения с течением времени. В данном исследовании была проведена отработка данной методики [3].

Экспериментальная часть

Для подтверждения рецепторного механизма действия янтарной кислоты и её солей сукцинатов (в дозе 1 мг/кг в/в) была проведена оценка их влияния на величину систолического артериального давления у белых беспородных крыс (n = 10). Артериальное давление измерялось неинвазивным методом при помощи прибора NIBP-8 (Columbus Instruments, США). Манжету надевали на основание предварительно разогретого (с помощью термостанции Tail Warmer) хвоста животного. Измерение проводилось на пятую, седьмую, десятую и пятнадцатую минуты наблюдения после введения раствора янтарной кислоты. В результате отмечено достоверное повышение уровня систолического артериального давления у животных в среднем на 10 мм.рт.ст. на 7-ой минуте наблюдения (на 5-ой минуте изменений не выявлено). Спустя 10 и 15 минут после введения исследуемого раствора повышение давления сохранялось.

Также была проведена серия аналогичных экспериментов с предварительным введением животных в состояние наркоза (золетил, внутрибрюшинно, 20 мг/кг). В результате не удалось определить уровень артериального давления при помощи прибора NIBP-8, т.к. у наркотизированных животных ухудшался кровоток в хвостовой вене. Таким образом, было принято решение о проведении дальнейших серий экспериментов на ненаркотизированных животных.

Вывод

Описанная методика представляет интерес для дальнейшего применения в анализе новых сукцинатсодержащих препаратов, а также родственных соединений – интермедиатов цикла трикарбоновых кислот (например, альфа-кетоглутарата).

ЛИТЕРАТУРА

1. Каркищенко, Н.Н. Очерки спортивной фармакологии. Том 4. Векторы энергообеспечения / Под ред. Н.Н. Каркищенко, В.В. Уйба. – М., СПб.: Айсинг, 2014. – 296 с.

2. He, W.; Miao, F. J.-P.; Lin, D. C.-H.; Schwandner, R. T.; Wang, Z.; Gao, J.; Chen, J.-L.; Tian, H.; Ling, L. / Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors // Nature, – 2004, – №429, – P.188.

3. Debnath Bhuniya, Dhananjay Umrani, Bhavesh Dave / Discovery of a potent and selective small molecule hGPR91 antagonist // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol. 21, 2011, P.3596-3602.

SUMMARY

VALIDATION OF THE METHOD OF DETERMINING THE RECEPTOR MECHANISM OF ACTION OF SUCCINATION-CONTAINING PREPARATIONS

Chistyakova E.Yu., 4th year post-graduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popova St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

This paper presents the results of the validation of the methodology for determining the receptor mechanism of action of succinate-containing preparations. The results are given for intravenous administration of succinic acid solution (1 mg / kg) to white outbred male rats.

Key words: *succinic acid, succinate, GPR91 receptors, mechanism of action.*

REFERENCES

1. Karkishchenko, N.N. Sketches of sports pharmacology. Volume 4. Energy supply vectors / Ed. N.N. Karkishchenko, V.V. Uiba – M., SPb .: Aising, 2014. – 296 p.

2. He, W.; Miao, F. J.-P.; Lin, D. C.-H.; Schwandner, R. T.; Wang, Z.; Gao, J.; Chen, J.-L.; Tian, H.; Ling, L. / Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors // Nature, – 2004, – №429, – P.188.

3. Debnath Bhuniya, Dhananjay Umrani, Bhavesh Dave / Discovery of a potent and selective small molecule hGPR91 antagonist // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol. 21, 2011, P.3596-3602.

ЛАКТОФЕРРИН КАК ЭНДОГЕННЫЙ ЛИГАНД ОБРАЗ РАСПОЗНАЮЩИХ РЕЦЕПТОРОВ

Шустов М.В., студ. 2 курса, Мартышкина Ю.С., студ. 2 курса
Руководитель: **Янкелевич И.А.,** 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

Рассмотрена роль лактоферрина как эндогенной молекулы, ассоциированной с повреждением (DAMP).

Ключевые слова: *образ-распознающие рецепторы (PRR), толл-подобные рецепторы, TLR4, лактоферрин, DAMP.*

Традиционно одним из основных принципов, лежащих в основе реализации иммунных реакций в организме, является распознавание чужого с последующей его элиминацией. Другими важными функциями иммунной системы являются распознавание своего измененного состояния (клетки, несущие мутации; изменения, связанные с течением патологических процессов) и поддержание гомеостаза. В реализации последнего, по всей видимости, задействованы системы молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением DAMP (danger-associated molecular patterns) и образ-распознающих рецепторов PRR (pattern recognition receptors).

DAMP представляют собой эндогенные молекулы, являющиеся маркерами повреждения организма, которые в норме локализованны внутри клеток и высвобождаются из внутриклеточных структур в результате оказываемого на клетку воздействия.

PRR представляют собой группу рецепторов, включающую в себя: NOD, NALP, NAIP, лектины С-типа, толл-подобные рецепторы и др. TLRs (англ. Toll-like receptors) являются одними из наиболее широко известных PRR.

Согласно современным представлениям, толл-подобные рецепторы относятся к эволюционно-консервативному семейству молекул и занимают центральное место в многоуровневой системе распознавания патоген-ассоциированных молекулярных структур – PAMPs (pathogen-associated molecular pattern). Их основная функция – обнаружение патогенов, в основном микробного происхождения, за счет взаимодействия с их паттернами, наиболее важными из которых являются липополисахариды (LPS) клеточной стенки бактерий. Таким образом активируются различные защитные реакции организма, в том числе воспалительный процесс. [1]

К лигандам PRR, в том числе TLR, относят такие DAMP как: фибронектин, белки теплового шока, полисахаридные фрагменты гепарина сульфата, фибриноген, и, в частности, антимикробные белки и пептиды.

Одним из наиболее изученных антимикробных белков является гликопротеин лактоферрин, рассмотрение которого в роли эндогенной молекулы, ассоциированной с повреждением (DAMP), и является целью настоящего обзора.

Лактоферрин является гликопротеином первичной системы врожденной иммунной защиты млекопитающих. Этот белок семейства трансферринов способен связывать необходимое микроорганизмам железо, а также разрушать их плазматические мембраны благодаря высокому катионному заряду. Доказана эффективность лактоферрина в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий. Белок обладает также противовирусной активностью, подавляя широкий спектр РНК и ДНК-вирусов человека и животных. Лактоферрин был обнаружен во многих секреторных жидкостях организма, таких как молоко, слюна, слёзы и других. [2,5]

На сегодняшний день существуют различные теории взаимодействия лактоферрина с толл-подобными рецепторами. Так, согласно данным, полученным Colleen S. и другими, [3] лактоферрин обладает способностью взаимодействовать с компонентами сигнального пути TLR, а именно с белком CD14, являющимся вспомогательной корецепторной молекулой, необходимой для функционирования TLR. В то же время по данным, полученным Umekita K. и др., [4] лактоферрин является непосредственным эндогенным лигандом TLR. Различные данные, описывающие взаимодействие лактоферрина с толл-подобными рецепторами, свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований, направленных на выявление путей их взаимодействия, а также физиологической значимости этих взаимодействий.

В недавних исследованиях такого типового патологического процесса, как стресс, было показано, что лактоферрин способен влиять на экспрессию TLR в органах и тканях стрессированных животных, а также оказывать различные адаптивные и иммуномодулирующие действия. [5] Механизмы такого воздействия до конца не ясны, и требуют дальнейшего изучения, однако можно предположить, что описанные эффекты могут быть обусловлены прямым или опосредованным взаимодействием этой молекулы с TLR.

Выводы

На сегодняшний день алармины, а также их сигнальные механизмы, нуждаются в дальнейшем подробном изучении с целью выявления их роли в процессах нейроиммунных и других взаимодействий. В будущем это сделает возможным их использование в качестве мишеней в терапии и маркеров в диагностике ряда заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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

2. Lactoferrin: Balancing Ups and Downs of Inflammation Due to Microbial Infections. Drago-Serrano ME, Campos-Rodríguez R, Carrero JC, de la Garza M.

3. Curran CS., Demick KP., Mansfield JM. Lactoferrin activates macrophages via TLR4-dependent and -independent signaling pathways // Cellular Immunology. – 2006. – № 242(1). – С. 23-30.

4. Umekita K., Miyauchi S., Nomura H., Umeki K., Okayama A. Neutrophil-derived lactoferrin induces the inflammatory responses of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts via Toll-like receptor 4. // Clinical and Experimental Rheumatology. – 2019. – № 2.

5. 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

EXPRESSION OF TOLL LIKE RECEPTOR 4 IN TERMS OF EXPERIMENTAL CHRONIC STRESS WITH THE INTRODUCTION OF LACTOFERRIN

Shustov M.V., 2st year student, Martyshkina J.S., 2st year student
Head: Yankelevich I.A., Ph.D. biol. sciences, assoc.,
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

We considered the role of lactoferrin as an endogenous damage-associated molecule (DAMP).

Key words: *pattern recognition receptors recognition receptors (PRR), toll-like receptors, TLR4, lactoferrin, DAMP.*

REFERENCES

1. Abaturov, A.E. The role of toll-like receptors in pathogen-associated molecular rectification of infectious pathogenic agents and the development of inflammation. Part 1. The TLR family. / A. E. Abaturov, A.P. Volosovets, E.I. Yulish // Child Health. – 2012. – 5 (40) – C.116-119

2. Lactoferrin: Balancing Ups and Downs of Inflammation Due to Microbial Infections. Drago-Serrano ME, Campos-Rodríguez R, Carrero JC, de la Garza M.

3. Curran CS., Demick KP., Mansfield JM. Lactoferrin activates macrophages via TLR4-dependent and -independent signaling pathways // Cellular Immunology. – 2006. No. 242 (1). – pp. 23-30.

4. Umekita K., Miyauchi S., Nomura H., Umeki K., Okayama A. Neutrophil-derived lactoferrin induces the rheumatoid arthritis synovial fibroblasts via the Toll-like receptor 4. // Clinical and Experimental Rheumatology. – 2019. – № 2.

5. Yankelevich I.A. Antimicrobial proteins and peptides as endogenous immunomodulators under experimental stress: dis. ... Cand. biol. Sciences: 14.03.03, 03.01.04 / Yankelevich Irina. – SPb.2014. – 147 p.

СЕКЦИЯ 6. АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ. ОРГАНИЗАЦИОННО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ И ПРАВОВЫЕ ПРОБЛЕМЫ РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ

ГОСУДАРСТВЕННАЯ РЕГИСТРАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Абдуллина Г.И., студ. 2 курса
Руководитель: **Симакова Е.К.**, канд. эконом. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** g.i.abdullina@mail.ru

Рассмотрены проблемы российского законодательства в области государственной регистрации лекарственных средств и предлагаются некоторые пути их решения.

Ключевые слова: *государственная регистрация, лекарственные средства, правовое урегулирование.*

Гарантия качества производимых в нашей стране лекарственных средств (ЛС) является одной из основных задач государства в области охраны здоровья населения. Регистрация – это процедура, целью которой является допуск к обращению ЛС на территории государства и подтверждение его безопасности, эффективности и качества. Обязательная регистрация производимых в нашей стране и ввозимых из-за рубежа препаратов является ключевой функцией, составляющей основу государственного регулирования ЛС. При регистрации новых и воспроизведенных ЛС обязательно прилагается регистрационное досье – комплект документов, содержащих всю информацию о ЛС. В связи с вышесказанным, одной из актуальных проблем отечественной фармации является совершенствование процедуры государственной регистрации.

В работе [5] показана история становления системы регистрации ЛС в Российской Федерации и рассмотрены основные этапы формирования законодательной основы регулирования обращения ЛС, выделены ключевые положения Соглашения о единых принципах и правилах обращения ЛС в рамках Евразийского экономического союза.

Государственная регистрация регламентируется федеральным законом «Об обращении лекарственных средств» [6].

Однако, встречались факты нарушений процедуры государственной регистрации ЛС. Так, в рамках проведенной проверки Федеральной антимонопольной службой России были выявлены проблемы регистрации препаратов во всех процедурах и на всех этапах их прохождения. Во многом они были связаны с отсутствием подробной регламентации процедур, однозначно трактуемых как должностными лицами уполномоченного органа, так и заявителями, с недостаточно налаженной консультационной и разъяснительной работой, что порождало произвольное толкование норм Закона об обращении лекарственных средств, а также с недостатками самого Закона [2]. В последующем, в результате проводимой Минздравом РФ работы была оптимизирована процедура регистрации ЛС на основе разделения процедуры регистрации и процедуры получения разрешения на проведение клинического исследования препаратов; предусмотрена возможность проведения ускоренной процедуры регистрации для отдельных ЛС; гармонизированы нормы в соответствии с международным законодательством по надлежащим практикам доклинических и клинических исследований, формирования регистрационного досье, фармаконадзора и др; созданы условия для выведения с рынка неэффективных или малоэффективных ЛС; устранены пробелы в области терминологии и процедурных вопросов регистрации биологических ЛС и биоаналогов, установления взаимозаменяемости ЛС [5], издан административный регламент Минздрава РФ, описывающий порядок регистрации ЛС: подачи документов, их рассмотрения, проведения дополнительных экспертиз и т. д. [3].

Следует отметить, в работе [1] описаны последние законодательные требования, предъявляемые к обзору научных работ для воспроизведенного лекарственного средства от национального регулятора и Евразийской экономической комиссии, на основании опубликованных нормативно-правовых актов.

Учитывая, что на пути лекарственного средства от создания до потребителя разработчику предстоит преодолеть такие стадии, как приобретение исключительного права на ЛС и получение разрешения на его производство, реализацию, применение, т.е. необходимо запатентовать и зарегистрировать разработку, получить регистрационное удостоверение, В.И. Семенов и др. [4] описали процедуру патентования в Роспатенте, включающую в себя формальную экспертизу и экспертизу по существу; рассмотрели проблемы, связанные с патентованием лекарственных средств и их государственной регистрацией; сделали выводы об актуальности поиска действующих патентов и их анализа на предмет нарушения чьих-либо прав.

Таким образом, для быстрого и качественного прохождения регистрации новых и воспроизведенных ЛС необходимо совершенствование законодательной базы и однозначность трактовки положений нормативных правовых актов, которые регулируют отношения в сфере государственной регистрации ЛС; открытость процедур регистрации и доступность информации для заявителей о прохождении этапов государственной регистрации ЛС; сокращение сроков регистрации ЛС и их соблюдение; достаточное количество методических материалов, разъясняющих и детализирующих порядок подготовки и требования представления документов к заявлению о регистрации; упрощение процедуры регистрации воспроизведенных препаратов; гармонизация нормативных правовых актов, касающихся регистрации ЛС, с международными требованиями.

ВЫВОД

Для решения выявленных проблем необходимо:

1. Развитие нормативно-правовой базы, регулирующей вопросы государственной регистрации лекарственных препаратов, и совершенствование организации соответствующих процедур;
2. создание прозрачной регистрационной среды;
3. устранение избыточного и необоснованного административного давления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мильчаков, К.С. Роль обзора научных работ в регистрации воспроизведенного лекарственного средства на территории Российской Федерации и зоне ЕАЭС / К.С. Мильчаков // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2018. – №4 (25). – С. 99-105.

2. «О состоянии конкуренции на товарных рынках лекарственных средств государств – участников СНГ» //доклад на Совете глав правительств СНГ от 30.10.2015, Душанбе. [электронный ресурс] http://www.cis.minsk.by/reestr/ru/index.html#reestr/view/text?doc=5251

3. Приказ МЗ РФ от 21.09.2016 №725Н «Об утверждении административного регламента Минздрава России по предоставлению государственной услуги по государственной регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения».

4. Семенов, В.И. Патентование лекарственных средств и государственная регистрация лекарственных препаратов: подводные камни /Семенов В.И., Гаврилова Е.Б., Лысков Н.Б. // Ведомости НЦЭСМП. – 2015. – №4. – С. 43-46.

5. Совершенствование системы регистрации лекарственных средств в Российской Федерации // А.Г. Цындымеев, Р.И. Ягудина, Г.Т. Абдрашитова, П.А. Крупнов// Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – №2 (19). – С. 284-287.

6. Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

SUMMARY

STATE REGISTRATION OF DRUGS

Abdullina G.I., 2nd year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The problems of the Russian legislation in the field of and some ways of state registration of drugs solving them are proposed.

Key words: *state registration, medicinal products, legal settlement.*

REFERENCES

1. Milchakov, K.S. The role of the review of scientific papers in the registration of the reproduced medicinal product in the territory of the Russian Federation and the EEU zone Milchakov // Development and registration of medicines. – 2018. – №4 (25). – p. 99-105.

2. "On the state of competition in the commodity markets of medicinal products of the CIS member states" // report at the Council of CIS Heads of Government of 10.30.2015, Dushanbe. [electronic resource] http://www.cis.minsk.by/reestr/ru/index.html#reestr/view/text?doc=5251

3. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of September 21, 2016 No. 725N "On approval of the administrative regulations of the Ministry of Health of Russia on the provision of state services for the state registration of medicinal reparats for medical use".

4. Semenov, V.I. Patenting of drugs and state registration of drugs: pitfalls / Semenov, VI, Gavrilova, EB, Lyskov, NB // Vedomosti NTSESMP. – 2015. – №4. – p. 43-46.

5. Improving the system of registration of medicines in the Russian Federation // A.G. Tsyndymeev, R.I. Yagudin, G.T. Abdrashitova, P.A. Krupnov // Development and registration of medicines. – 2017. − №2 (19). – p. 284-287.

6. Federal Law of 12.04.2010 No. 61-ФЗ "On Circulation of Medicines".

ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ СКЛАДА ГОТОВОЙ ПРОДУКЦИИ НА ПРИМЕРЕ РЕАЛЬНОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ

Антонова И.Б., студ. 4 курса

Руководители: **Каухова И.Е.**, докт. фарм. наук, проф.

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

Биткина Т.А., начальник отдела обеспечения качества ООО «Фарма Ген» 194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий проспект, д. 4, литер А, Российская Федерация

***E-mail*:** irina.antonova@pharminnotech.com

Разработана структура склада готовой продукции предприятия ООО «Фарма Ген».

Ключевые слова: *склад готовой продукции, зонирование, приемка готовой продукции, хранение, отпуск готовой продукции.*

Склад готовой продукции является важной частью фармацевтического предприятия. Кроме хранения лекарственных средств, на складе готовой продукции осуществляются операции, непосредственно имеющие отношение к контролю и обеспечению качества продукции: прием, сортировка, группировка и маркировка готовой продукции, отгрузка готовой продукции и др. Поступив на склад, готовая продукция поступает в зону временного хранения (карантина). После получения разрешения на реализацию серия перемещается в зону хранения продукции, разрешенной к реализации. Кроме того, склад готовой продукции должен обеспечивать надлежащее хранение лекарственных средств, для обеспечения их требуемого качества, эффективности и безопасности. Поэтому очень важно правильно организовать работу склада готовой продукции. С этой целью необходимо определить и четко сформулировать функции склада фармацевтического предприятия.

Склад готовой продукции выполняет следующие функции:

- Карантинное хранение готовой продукции;
- Обеспечение надлежащего хранения готовой продукции, требующей специальных условий хранения;
- Обеспечение надлежащего хранения возвращенной, отозванной и забракованной продукции;
- Отгрузка готовой продукции [1].

В рамках научной работы спроектирован склад готовой продукции для предприятия ООО «Фарма Ген». В качестве примера препарата взят препарат «РЕКОФЕРОН ® ГАММА» лиофилизат для приготовления раствора 250 000 МЕ. Действующее вещество: интерферон гамма человека. Оптовый продукт выпускается в ампулах объемом 2 мл, упакованных по 5 шт. в блистер, который укладывается вместе с инструкцией

по применению в пачку из картона по ГОСТ 12303. Пачки с препаратом упаковываются в картонные коробки по ОСТ 64-071 из картона для потребительской тары по ГОСТ 7933.

Зонирование склада готовой продукции

Зона – помещение или часть помещений, специально предназначенных для выполнения различных функций [2].

На складе готовой продукции должны быть выделены зоны, указанные на рисунке.

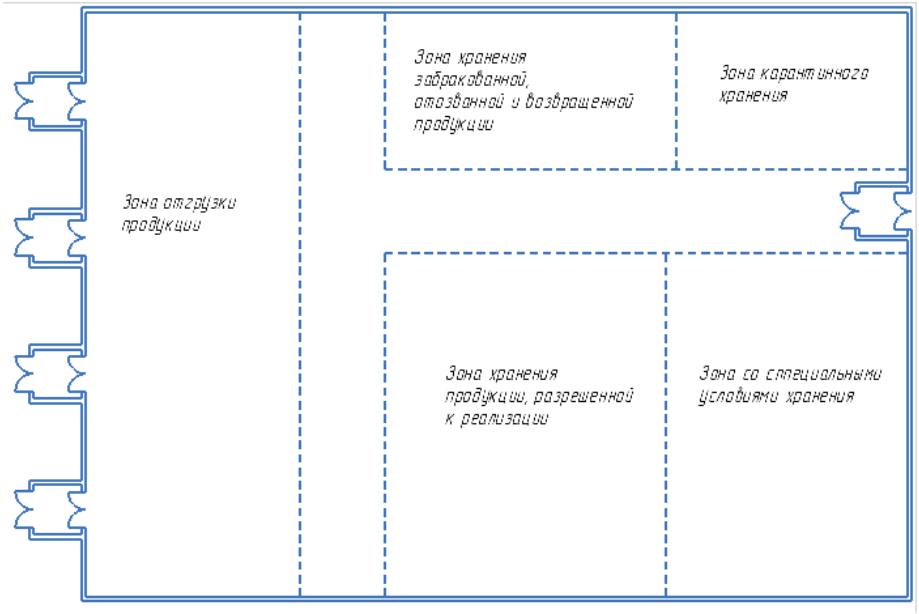


Рис. Зонирование склада готовой продукции

Все зоны должны иметь соответствующую маркировку. Зоны карантинного хранения продукции, хранения забракованной, возвращенной и отозванной продукции, а так же некоторые зоны со специальными условиями хранения по температурному режиму должны быть изолированы от других зон, иметь ограниченный доступ персонала, а так же дополнительные средства безопасности и охраны. Помимо этого, зоны со специальными условиями хранения по температурному режиму должны иметь специальное оборудование (холодильники, морозильные камеры и др.) и измерительные приборы [1].

Процедура приемки лекарственного препарата на склад

Сотрудник склада должен проверить маркировку лекарственного препарата «РЕКОФЕРОН ® ГАММА» (на продукцию на участке упаковки должны быть наклеены идентификационные этикетки желтого цвета с надписью «Карантин»). После этого препарат необходимо зарегистрировать в «Журнале регистрации и учета готовой продукции». На каждую серию сотрудник склада оформляет «Стеллажную карточку» размещает готовую продукцию в зоне карантинного хранения до выдачи разрешения на ее реализацию [3].

При получении разрешения на реализацию серии, в регистрационный журнал и электронную базу данных необходимо внести соответствующие данные об изменении статуса соответствующей серии продукции. После этого на продукции необходимо заменить идентификационную этикетку желтого цвета на этикетку зеленого цвета и переместить препарат «РЕКОФЕРОН ® ГАММА» в зону со специальными условиями хранения (температура 2-8°С). О перемещении продукции в зону хранения должна быть сделана запись в регистрационном журнале складской зоны и электронной базе данных. Разрешенную к реализации продукцию необходимо размещать таким образом, чтобы серия, выпущенная первой, могла быть первой отгружена на реализацию [3].

Последовательность действий при отпуске продукции на реализацию

Руководитель зоны хранения готовой продукции, разрешенной к реализации, должен получить в отделе сбыта товарную накладную на отпуск продукта [3]. После этого руководителю необходимо проверить, чтобы к отгрузке была подготовлена затребованная серия лекарственного препарата «РЕКОФЕРОН ® ГАММА» с соответствующим статусом и согласованным сроком годности [2]. Так же необходимо проверить, чтобы на каждой единице поставки была маркировка с указанием наименования продукции, индекса, номера серии,

количества, даты выпуска, рекомендуемых условий транспортировки и наименования производителя. После вышеописанной проверки, сотрудник складской зоны должен внести данные об отгрузке в регистрационный журнал и электронную базу данных и передать затребованную продукцию в зону отгрузки.

Перед погрузкой ответственные сотрудники складской зоны и отдела снабжения должны окончательно сверить подготовленную к отпуску продукцию и сопроводительные документы [3]. Далее происходит оформление отчета об отправке товара. Отчеты должны быть легко доступны и предоставляться по запросу. После оформления отчета происходит погрузка продукции в транспортное средство [1].

Вывод

Разработана структура склада готовой продукции ООО «Фарма Ген». Склад разделен на несколько изолированных друг от друга зон, которые исключают риск перепутывания продукции и обеспечивают необходимые условия хранения.

Литература

1. Руководство по надлежащей практике хранения фармацевтической продукции. Качество. РФ. Доступно на: http://xn--80aeisxqh1b.xn--p1ai/informatory/practices/7/show [Дата обращения – 15.12.2018]

2. Правила надлежащей дистрибьюторской практики Евразийского экономического союза. Гарант. Доступно на: http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71446344/ [Дата обращения – 20.12.2018]

3. Нифантьев О.Е., Нифантьев Е.О. GMP – надлежащая производственная практика в вопросах и ответах. Складские зоны. М.: РТК-Регион; 2002: 168 с.

SUMMARY

ORGANIZATION OF WORK OF FINISHED GOODS WAREHOUSE ON THE EXAMPLE OF A REAL PHARMACEUTICAL ENTERPRISE

Antonova I.B., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The structure of a warehouse of finished goods of the LLC «Pharma Gen» enterprise is developed.

Key words: *finished product warehouse, zoning, acceptance of finished products, storage, release of finished products.*

REFERENCES

1. Guide to good storage practices for pharmaceuticals. The quality of the Russian Federation. Available at: http://xn--80aeisxqh1b.xn--p1ai/informatory/practices/7/show [Accessed 15 December, 2018].

2. Rules of good distribution practice of the Eurasian economic Union. Garant. Available at: http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71446344/ [Accessed 20 December, 2018].

3. Nifantyev O.E., Nifantyev E.O. GMP – good manufacturing practice in questions and answers. Storage area. M.:RTK-Region; 2002:168. (in Russian).

КОНЦЕПЦИЯ БЕРЕЖЛИВОГО ПРОИЗВОДСТВА И ЕЕ АКТУАЛЬНОСТЬ ДЛЯ СФЕРЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

Арутюнян А.Г., маг. 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*:** anna.shatova@spcpu.ru

В статье рассматривается концепция бережливого производства и актуальность ее внедрения в сфере фармацевтического производства.

Ключевые слова: *бережливое производство, потребительская ценность, непроизводственные потери, фармацевтическое производство.*

В современных условиях российского фармацевтического рынка, где прилагаются все усилия для импортозамещения, особенно важно максимально эффективно использовать ресурсы, имеющиеся на предприятии. Концепция бережливого производства как нельзя лучше помогает компаниям выйти на новый уровень конкурентоспособности.

Бережливое производство (lean production, lean manufacturing; англ. lean – тощий, стройный, поджарый) – это система организации производственного процесса, которая стремится к полному устранению всех видов потерь без существенных капиталовложений, охватывает всю организацию в целом, вовлекает в процесс оптимизации каждого сотрудника с целью создания ценности для потребителя.

Философия бережливого производства берет свое начало на рубеже XIX-XX веков, при этом некоторые идеи были высказаны Генри Фордом еще раньше [1]. В то же время отцом концепции бережливого производства считается Тайити Оно, начавший работу в Toyota Motor Corporation в 1943 году, он и интегрировал лучший мировой опыт.

Сразу после Второй мировой войны японской компании Toyota было совершенно нечего терять. И Тайити Оно грамотно воспользовался такой ситуацией как хорошей возможностью начать преобразования, к которым он смог приступить в 1948 году, когда был назначен менеджером отделения производства двигателей Toyota. Его стиль управления кардинально отличался от работы американских коллег, поскольку Тайити Оно уделял больше внимания не экономии на масштабах производства, а выявлению разнообразных непроизводственных потерь. Эта система получила название Производственная система Toyota, или Toyota Production System (TPS). Система зиждилась на двух основных принципах:

− принцип «точно вовремя» (just-in-time);

− принцип автоматизации (яп. – дзидока (jidoka)), или автоматизации с использованием интеллекта [2].

Все новшества дали заметный результат. В 1960-е годы компания Toyota завоевывала американский рынок, где долгие годы главенствующими были принципы массового производства.

Информация о производственной системе Toyota секретной не была, компания обучала многих: и своих партнеров, и розничных продавцов, и местных поставщиков. Но процветание японских производителей плохо сказывалось на бизнесе американских автомобильных компаний. И американские автомобилестроители решили разобраться, почему все происходит именно так. Для этого они создали фонд и организовали исследовательский проект в рамках Международной программы «Автомобили» (International Motor Vehicle Program, IMVP) Массачусетского Технологического Института, который возглавили Дж. Вумек, Д. Джонс и Д. Рус. Своими исследованиями они поделились не только в научной среде, но и опубликовали книгу – «Машина, которая изменила мир». Именно в этой книге впервые появился термин Lean для описания принципов производства, разработанных в компании Toyota. Данный термин довольно-таки сложно переводится буквально на русский язык, поэтому в русскоязычной литературе устоялся термин «бережливое производство». Можно сказать, что эпоха бережливого производства в том виде, в каком мы его знаем сегодня, началась с этой книги, которая стала чуть ли не библией этого направления.

Основой бережливого производства является процесс абсолютного исключения потерь (от япон. Muda – «Муда»), которые не вносят вклада в совершение необходимых операций и не создают ценности для потребителя. А создание ценности является базовым принципом бережливого производства.

Ценность (потребительская ценность) – это именно тот продукт, который требуется, причем в нужном количестве, в нужное время, наивысшего качества и по надлежащей цене. Потребитель приобретает товар, потому что он имеет для него определенную ценность. Ценность создается производителем в результате выполнения ряда последовательных операций. Если в процессе производства осуществляется какая-либо деятельность, которая не добавляет ценности, то это – потери.

Бережливое производство направлено на сокращение потерь (именно потерь, а не затрат). Как известно, в любой системе, во всех процессах существуют скрытые потери. Определяя и устраняя эти потери, организации, регулярно оценивающие свою деятельность по стандартам бережливого производства, ежегодно сохраняют колоссальные суммы.

Тайити Оно, как ярый борец с потерями, выделил 7 их видов: перепроизводство, ожидания (простои), ненужная транспортировка, лишние этапы обработки, лишние запасы, ненужные перемещения.

Д. Лайкер, который наряду с Д. Вумеком и Д. Джонсом долгое время исследовал производственный опыт компании Toyota, указал в книге «Дао Toyota» восьмой вид потерь – нереализованный творческий потенциал сотрудников [3]. Источниками потерь являются му́ра и му́ри. Мура – это неравномерность выполнения работы. Мура возникает вследствие ряда причин: неравномерного спроса на продукцию, неравномерного плана производства и неравномерной скорости выполнения разных операций. Мури – перегрузка оборудования или операторов по сравнению с расчетной загрузкой, возникающая при работе с большей скоростью и с большими усилиями в течение долгого периода времени [4].

Потери увеличивают издержки производства, при этом не добавляя потребительской ценности, необходимой заказчику. Также потери увеличивают срок окупаемости инвестиций и ведут к снижению мотивации рабочих. Поэтому необходимо определить, а затем незамедлительно начать устранение этих потерь.

Перейдем к концепции перехода к системе бережливого производства, предложенной Д. Вумеком и Д. Джонсом. Концепция основана на пяти принципах:

1. Определение ценности произведенной работы (продукта) с точки зрения потребителя.

2. Определение стадий потока создания ценности для каждого продукта и устранение, по мере возможности, действий, не создающих ценности.

3. Выстраивание операций, создающих ценность, в строгой последовательности, обеспечивая ровное движение продукта в потоке, направленном к потребителю.

4. Создание возможности для применения технологии «вытягивания продукта» потребителем.

5. Непрерывное совершенствование процесса производства – начав устранять потери из процессов и выравнивать поток создания ценности, можно понять, что на этом не стоит останавливаться, следует идти по пути постоянного улучшения: с каждым разом все больше сокращать время операций, себестоимость, производственные площади и потери [1].

Основными инструментами бережливого производства являются: постоянное улучшение – Кайдзен (Kaizen), организация рабочих мест (сортировка, совершенствование, соблюдение ответственности, сохранение чистоты, стандартизация) – 5S, стандартные операционные процедуры, всеобщее производительное обслуживание оборудования (Total Productive Maintenance – TPM), точно вовремя (just-in-time – JIT), карты движения материальных ценностей – система Канбан, система SMED (Single Minute Exchange of Die – быстрая переналадка оборудования), система «Пока-ёка» (использование сенсоров или других специальных устройств, которые не дают сделать ошибку оператору) [5].

Но для успеха этих инструментов мало, ведь самое важное в бережливом производстве, – это понимание самой концепции, поэтому первым делом следует воспитать культуру бережливого производства в организации. Начинать следует с использования простых инструментов и философии, проводником которой является руководитель, затем, когда персонал убеждается в эффективности инструментов, постепенно меняется мышление, тогда уже можно вводить более сложные инструменты.

Почему же концепция бережливого производства так популярна? Не составит труда это объяснить. Во-первых, бережливое производство тесно связано с концепцией TQM (Total Quality Control) – всеобщего менеджмента качества – и представляет собой метод эффективной организации и управления производством в рамках системы менеджмента качества организации. Во-вторых, бережливое производство базируется на таких принципах, которые крайне актуальны при кризисном состоянии экономики, ведь они целиком направлены на снижение потерь и исключают большие инвестиции. В-третьих, в истории развития бережливого производства присутствует множество историй успеха известнейших компаний во многих отраслях мировой экономики. В-четвертых, бережливое производство чрезвычайно актуально для российских реалий, поскольку предполагает модернизацию институтов управления производством, борьбу с бесхозяйственностью, наведение порядка и повышение ответственности на своем рабочем месте, сокращение возможностей для реализации «серых» схем благодаря переходу на новые принципы хозяйствования (делегирование полномочий, создание команды единомышленников, прозрачность и понятность потока создания ценности) [6].

Что же касается фармацевтической отрасли, то здесь многие еще по-прежнему рассматривают бережливое производство просто как очередной модный тренд. Причем большинство руководителей не совсем

понимают суть концепции. Как показывает опыт, часто на предприятиях с энтузиазмом внедряют бережливое производство без понимания прохождения обязательных этапов внедрения.

Из непонимания концепции, философии и целей бережливого производства вытекает непонимание необходимости систематизации инструментов бережливого производства и этапов их внедрения на предприятии. Да, полностью производственная система Toyota не может быть внедрена вследствие специфичности фармацевтической отрасли, но существуют фармацевтические компании, которые успешно используют различные инструменты бережливого производства. Системы 5S и картирования потока создания ценности, элементы методики шести сигм, Кайдзен и измерение КОЭ (коэффициент общей эффективности оборудования) – всё это применимо в фармацевтическом производстве.

Но всё равно на первом месте должны находиться далеко не инструменты, а философия бережливого производства. Каждый человек на предприятии должен хотеть быть причастным к улучшению, предлагать свои варианты совершенствования производственно процесса. Абсолютно каждый сотрудник – уникален, нужно лишь создать почву для того, чтобы он мог работать с полной отдачей. Также важно понимание того, что бережливое производство – это не разовый проект, это долгая дорога бесконечного совершенствования, которая при правильном внедрении приведет к успеху.

Заключение

Концепция бережливого производства – это не просто набор инструментов, это новое мышление, новая философия, необходимая для развития фармацевтической отрасли. Это именно то «лекарство», которое поможет выйти на новый уровень, стать равными с иностранными конкурентами. Главное – с умом подходить к внедрению бережливого производства, осознавая, что результаты не будут заметны через неделю и даже через месяц. Важно мыслить на долгосрочную перспективу, с каждым днем совершенствуя систему производства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдова Н. С.. Бережливое производство. Ижевск; 2012: 138.

2. Оно Тайити. Производственная система Тойоты. Уходя от массового производства. Пер. с англ. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Институт комплексных стратегических исследований; 2008: 208.

3. Вумек Д. П. Бережливое производство. М.: Альпина Паблишер; 2017: 472.

4. Бережливое производство: виды потерь [Электронный ресурс]. Доступно на: http://ru.wikipedia.org/wiki (дата обращения: 25.12.2018).

5. ГОСТ Р 56407-2015. Бережливое производство. Основные методы и инструменты. Введ. 27.05.2015. М.: Стандартинформ; 2015: 16.

6. В. Л. Васильев. Бережливое производство как метод повышения экономической безопасности предприятий и организаций. Науковедение. 2015; 4.

SUMMARY

LEAN PRODUCTION CONCEPT AND ITS RELEVANCE TO THE PHARMACEUTICAL MANUFACTURING

Arutiunian A.G., 1nd year master student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The paper deals with the concept of lean production and the relevance of its implementation in the field of pharmaceutical production.

Key words: *lean production, consumer value, non-productive losses, pharmaceutical manufacturing.*

REFERENCES

1. Davidova N. S.. Lean production/ Davidova N. S. Izhevsk; 2012: 138 (in Russian).

2. Ohno Taiichi. Toyota Production System. Beyong Large-Scale Production. M.: Institute of Integrated Strategic Studies; 2008: 208 (in Russian).

3. Womack D. Jones. Lean thinking. M.,: Alpina Publisher, 2017; 472 (in Russian).

4. Lean production: kind of waste [Electronic resource]. Available at: http://ru.wikipedia.org/wiki (accessed: 25.12.2018).

5. ГОСТ Р 56407-2015. Lean production. Basic methods and instruments. Introd. 27.05.2015. M.: Standartinform; 2015: 16 p.

6. Vasiliev V. L. Lean production as a method of increasing the economic security of enterprises and organizations. Naukovedenie. 2015; 4 (in Russian).

ПРАВОВАЯ ЗАЩИТА ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ В СФЕРЕ ТОРГОВЛИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Аршакян М.А., студ. 2 курса

Симакова Е.К., кандидат экономических наук, доцент кафедры экономики и управления СПХФУ

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова 14, Россия

***E-mail*:** marina.aleksanovna1@mail.ru

В статье рассматриваются проблемы защиты прав потребителей лекарственных средств, пути и методы решения возникших сложностей. Права и законы, которыми может воспользоваться потребитель данной продукции. Исследуются причины появления на фармацевтическом рынке фальсифицированных и недоброкачественных лекарственных средств.

Ключевые слова: *лекарственные средства, лекарственные препараты, фальсификация, права, законы, фармацевтическая деятельность, сериализация*.

Потребитель – гражданин, имеющий намерение заказать или приобрести лекарственное средство, исключительно для личных, семейных, домашних и иных нужд, не связанных с предпринимательской деятельности.

Цель защиты прав потребителей лекарств – обеспечение квалифицированной фармацевтической помощи, безопасного использования безрецептурных лекарственных препаратов (ЛП) и других фармацевтических товаров, получение знаний о правах потребителей лекарств и их защите.

Отношения между покупателями и продавцами регулирует Закон РФ «О защите прав потребителей», Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств», порядок отпуска лекарственных средств, утвержденный приказом Министерства здравоохранения.

Многие покупатели сталкивались с проблемой возврата лекарственного средства в аптеку и при этом аптечное учреждение отказывает им. Каким же образом потребители лекарств могут защитить свои права? Надо понимать, что не любые лекарственные средства, купленные в аптеке, подлежат возврату. Закон N 2300-1 «О Защите прав потребителей», который действует на территории РФ от 07.02.1992 г., гласит, что потребитель имеет право менять или возвращать фармацевтический или медицинский товар. Согласно Постановлению Правительства РФ от 19.01.1998 № 55 потребитель может вернуть лекарственное средство только ненадлежащего качества. Согласно ФЗ «Об обращении лекарственных средств» недоброкачественными признаются не соответствующие требованиям фармакопейной статьи или нормативной документации лекарственные средства. Многие недостатки не заметны потребителю, но можно обратить внимание на упаковку лекарственного средства или на не предоставленную ему информацию о товаре (истекший срок годности, отсутствие на упаковке серийного номера и т.п.)

Первое препятствие потребителя – это срок возврата. Согласно ст. 19 Закона о защите прав потребителя покупатель может обратиться с соответствующими требованиями в течение срока годности товара: как сразу после покупки, так и спустя некоторое время. Однако второй случай сопряжён со сложностью доказывания своей позиции. Стоит помнить, что аптечное учреждение не может отказать потребителю на основании отсутствия у последнего товарного чека. Если аптека отказывает в возврате лекарственного средства, то потребитель может составить претензию или обратиться в суд.

Для обращения в аптечное учреждение необходимо подготовить два экземпляра претензии. Второй экземпляр, на котором работником аптечного учреждения должна быть сделана отметка о принятии претензии, поставлена дата принятия, подпись и расшифровка подписи. Ответ на претензию должен быть дан аптечным учреждением в течение 10 дней. Потребитель может составить претензию самостоятельно, но более целесообразно обратиться к юристу – это поможет решить вопрос без обращения в судебные инстанции.

Если дело дошло до суда, то лучше обратиться к профессионалам. Если потребитель защищает свои права самостоятельно следует помнить о существовании альтернативной подсудности. Также ссылаясь на конкретные обстоятельства, сторона обязана их подтвердить соответствующими доказательствами (ст. 56 ГПК РФ). Поэтому особое значение имеет экспертиза, которая оплачивается продавцом, но если доказано, что вина покупателя, то издержки по проведению экспертизы будут возложены на него. Большой проблемой в сфере продажи лекарственных средств являются фальшивые лекарства, мировой оборот которых оценивается в несколько миллиардов долларов в год.

В России только в 2004 году в Федеральный закон «О лекарственных средствах» были введены понятия «фальсифицированное лекарственное средство» и «недоброкачественное лекарственное средство».

По итогам проведенных Росздравнадзором мероприятий за 9 месяцев 2018 года всего было изъято из обращения 807 серий лекарственных средств. Основные критерии недоброкачественных средств были несоответствие количественных показателей, наличие примесей и неточности в описании.

Доля серий недоброкачественных лекарственных средств отечественного производства составила 37,1%, зарубежного производства – 62,9%. Большинство поддельных лекарственных средств в России – местного производства. В числе стран-производителей фальсифицированных лекарственных средств: Индия, Болгария, Украина, Казахстан, Беларусь, Китай и Польша. Основными причинами низкой активности борьбы с подделками лекарств сегодня являются: высокий уровень коррупции в контролирующих и правоохранительных органах, а также судах.

Госдума приняла в первом чтении законопроект, который вводит уголовную ответственность и высокие штрафы на уровне 500 тыс. руб., за производство и распространение в России фальшивых лекарств. Тюремное заключение длится от 6 до 15 лет и следует, если прием лекарства привел к смерти двух и более человек. Во избежание несчастных случаев, необходимо на законодательном уровне обязать производителей лекарственных средств обеспечивать защиту от подделок специальными высокотехнологическими средствами.

Одним из инструментов в борьбе с фальсифицированными лекарственными средствами является сериализация – это автоматическое присвоение уникального серийного кода каждой упаковке. Для эффективного применения технологии на территории государства необходимо создать единую информационную систему со считывателем. Система должна позволять оперативную идентификацию любого из участников такого оборота, а также получение сведений об основных характеристиках лекарственных средств. В основе создания системы может быть идея электронного паспорта лекарственного средства. В рамках данной системы должна быть реализована возможность оперативного ознакомления потребителя с изображением оригинальной упаковки лекарства в режиме онлайн.

С 1 февраля 2017 года в России проходит эксперимент по маркировке лекарственных препаратов. ФЗ №425 от 28 декабря 2017 года предусматривает, что с 1 января 2020 года абсолютно все лекарственные препараты должны быть снабжены специальными средствами идентификации.

Усиление ответственности за изготовление контрафактных лекарств, а также применение новых высоко технологичных средств в области защиты препаратов должно привести к уменьшению поддельных лекарственных средств на Российском рынке.

Помимо законодательных механизмов по предотвращению оборота недоброкачественных лекарств должны работать и внутрирыночные. Для аптеки основной способ защитить потребителя – это работать с добросовестными дистрибьюторами. Так как аптека не обладает необходимой материально-технической базой для серьезной проверки качества лекарств, то нужно ужесточить контроль за производителями лекарственных средств, оставить на рынке крупных оптовиков, дорожащих своей репутацией и тратящих значительные суммы на контроль качества поставляемой ими продукции, создание условий и соблюдение правил хранения и транспортировки.

В свою очередь потребители лекарственных средств должны заниматься самообразованием, быть грамотными при покупки фармацевтической продукции, получать знания о своих правах и уметь их защищать.

ЛИТЕРАТУРА

1. Багирова В.Л. Управление и экономика фармации.5 изд. М: Медицина; 2004:719.

2. Максимов С. В. Фальсифицированные лекарства на российском рынке: состояние и перспективы. М.: Юрайт 2008:63.

3. Росздравнадзор. За 9 месяцев этого года из обращения в РФ было изъято 807 серий лекарственных средств // Новости GMP [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://gmpnews.ru/2018/11/za-9-mesyacev-etogo-goda-iz-obrashheniya-v-rf-bylo-izyato-807-serij-lekarstvennyx-sredstv (дата обращения: 12.02.2019).

SUMMARY

LEGAL PROTECTION OF THE RIGHTS OF CONSUMERS IN THE SPHERE OF TRADE OF MEDICINES

Arshakyan M.A., 2th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The article deals with the problems of protecting the rights of consumers of medicines, ways and methods for solving encountered difficulties. The rights and laws that can be used by the consumer. Identifying the reasons for the appearance on the pharmaceutical market counterfeit and poor-quality medicines.

Key words: *drugs, medications, falsification, rights, laws, pharmaceutical activity, serialization.*

REFERENCES

1. Bagirova V.L. Upravlenie i ehkonomika farmacii. 5 izd. M: Medicina; 2004:719. (in Russian).

2. Maksimov S. V. Fal'sificirovannye lekarstva na rossijskom rynke: sostoyanie i perspektivy. M.: YUrait 200 8:63. (in Russian).

3. Roszdravnadzor. Za 9 mesyacev etogo goda iz obrashcheniya v RF bylo iz"yato 807 serij lekarstvennyh sr edstv. Novosti GMP. Available at: https://gmpnews.ru/2018/11/za-9-mesyacev-etogo-goda-izobrashheniya-v-rf-bylo-izyato-807-serij-lekarstvennyx-sredstv (Accessed: 12 February, 2019).

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ПАТЕНТОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ИММУНОБИОТЕХНОЛОГИИ

Бондарчук Е.В., студ. 5 курса, Тернинко Т.М., студ. 3 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*:** gutselius@gmail.com

Проведен комплексный анализ патентной активности в области иммунобиотехнологии. Установлено, что в структуре патентования отмечается тенденция к увеличению публикаций, что указывает на высокий уровень мотивации фармацевтических компаний к созданию инновационных лекарственных препаратов.

Ключевые слова: *патентный поиск, иммунобиотехнология, лекарственные препараты, антигены, антитела.*

На сегодняшний день одним из ключевых векторов деятельности Всемирной организации здравоохранения является решение проблемных вопросов на пути к стабильному использованию иммунобиологических препаратов во многих странах, что отражается в активной реализации действующих программ и проектов. С целью решения данной проблемы требуется всестороннее привлечение различных заинтере-

сованных сторон, для участия в поисках, разработке и доставке иммунобиологических препаратов [1,2].

Рост мирового рынка биотехнологий обусловлен наличием потенциальной возможности решить различные глобальные проблемы человечества, в т.ч. за счет использования фармацевтической биотехнологии. Развитие фармбиотехнологии позволило создать инновационные методы лечения некоторых заболеваний, новые фармацевтические препараты, вакцины, способы адресной доставки лекарственных средств, клеточные технологии, молекулярную диагностику, внедрить биосовместимые материалы и т.д. [3].

Биофармацевтика и биомедицина являются ключевыми направлениями для развития, так как призваны решить прежде всего главные социальные проблемы, например, лечение ранее неизлечимых заболеваний. Разработка таргетных препаратов уже позволила существенно продвинуться в лечении различных форм онкологии. По всему миру ведется разработка новых вакцин.

Стоит отметить постоянный рост инвестиционных вложений в биотехнологии по всему миру. Инвесторы называют данный сектор наиболее интересным для вложений. При этом практически 85% ресурсов приходится на биофармотрасль [4].

Учитывая вышеизложенное, актуальным вопросом является реализация патентного поиска в части сегмента медицинских иммунобиологических препаратов, выявление динамики патентования за последние 10 лет и определение наиболее патентующих компаний в данной области, что и составило цель исследования.

Экспериментальная часть

При проведении исследования в качестве источника информации была использована информационная база Всемирной организации интеллектуальной собственности (информационно-поисковая система WIPO Patentscope) за период с 2009 по 2018 гг. На первом этапе были выявлены ключевые слова, характеризующие объект поиска и определена область поиска с точностью до подкласса действующей версии международной патентной классификации (МПК) A61K 39/00 Лекарственные препараты, содержащие антигены или антитела. Исследуемые изобретения относились к области иммунологии, микробиологии, генной инженерии, вирусологии, биотехнологии, в т.ч. получение вакцинных микроорганизмов и др. [5,6].

Регламент патентного поиска включал такие элементы как географический охват документов, глубина ретроспекции документов, виды документов, подлежащих поиску, область поиска и вид поисковой информации [5].

На первом этапе исследований была изучена динамика патентования изобретений по годам. Полученные результаты показали, что за последние 10 лет, начиная с 2009 года, в области иммунобиологических препаратов опубликовано 15 500 патентов. При этом обращает на себя внимание тот факт, что наблюдается монотонная тенденция ежегодного увеличения опубликованных документов, особенно за последние 3 года (1707, 1991 и 2160 публикаций соответственно), тогда как ранее количество колебалось в диапазоне от 1277 до 1453.

Структуризация патентов на изобретение по странам-заявителям позволяет выделить США, занимающие лидирующее положение, на долю которых приходится 53% всех публикаций. Далее позиции занимают Япония и Швейцария (9% и 7% соответственно). Остальные страны не превышают показатель, составляющий 5%.

Среди компаний-заявителей за последние 10 лет в топ-10 вошли следующие представители: Novartis AG (Швейцария), F. Hoffmann-La Roche AG (Швейцария), Genentech, Inc. (США), The Regents of the University of California (США), GlaxoSmithKline Biologicals S.A (Бельгия), Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha (Япония), The Trustees of the University of Pennsylvania (США), The United States of America, as Represented by the Secretary, Department of Health and Human Services (США), Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale – Франция), The Johns Hopkins University (США).

Что касается Российской Федерации, распределение патентов по основному компоненту композиции (тех, что можно классифицировать, как новая композиция), указывает на наличие 41 публикации из группы антигены, в т.ч. рекомбинантные вакцины (генная инженерия) – 20, поливалентные вакцины (многокомпонентные) – 3, химические вакцины – 4, аттенуированные вакцины – 3, корпускулярные вакцины – 6, остальные – 5 и 41 из группы антитела (моноклональные антитела – 9, иммуноглобулины – 6, сыворотки – 1, антитела к цитокинам – 11, остальные – 14). Следует отметить, что основной компанией-заявителем в большинстве случаев является ЗАО «Биокад».

Анализ патентов по нозологиям указывает на значительное количество разработок в сегменте онкологических заболевания (28,2%), аутоиммунных заболеваний (7,1%), инфекционных заболеваний вирусной и бактериальной этиологии (18,8% и 9,4% соответственно).

Вывод

Учитывая вышеизложенное можно сделать вывод, что современные компании обладают научным и производственным потенциалом и достаточно мотивированы для создания инновационных лекарственных препаратов иммунобиологического профиля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трухин В.П., Наркевич И.А., Начарова Е.П., Уйба С.В., Басакина И.И. Потенциал Российской Федерации в экспорте противогриппозных вакцин в страны Латиноамериканского региона. Разработка и регистрация лекарственных средств, 2018, 2 (23): 156-162.

2. Programmes and projects. Available at: http://www.who.int/entity/en/. [Дата обращения 18.02.2019].

3. Обзор рынка биотехнологий в России и оценка перспектив его развития: аналит. обзор, Frost & Sullivan, в сотрудничестве с Рынком инноваций и инвестиций Московской биржи и Российской венчурной компанией [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.rvc.ru/upload/iblock/e21/20141020_Russia_Biotechnology_Market_fin.pdf. [Дата обращения 22.02.2018].

4. Глобальный рынок фармпрепаратов, биотехнологий и биопромышленности: аналит. обзор, Swiss Appraisal [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://umedp.ru/articles/globalnyy_rynok_farmpreparatov_biotekhnologiy_i_biopromyshlennosti.html. [Дата обращения 12.03.2018].

5. Основы проведения патентного поиска в базах данных [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.wipo.int/export/sites/www/tisc/ru/doc/fundamen-tals_patent_databases.-pdf. [Дата обращения 10.02.2019].

6. ГОСТ Р 15.011-96. Система разработки и постановки продукции на производство. Патентные исследования. Содержание и порядок проведения [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://gostexpert.ru/gost/gost-15.011-96. [Дата обращения 18.02.2019].

SUMMARY

CURRENT TENDENCIES OF PATENTING IN IMMUNOBIOTECHNOLOGY

Bondarchuk Ye. V., 5th year student, Ternynko T.M., 3rd year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The results of patent activity in the immunobiotechnology are presented in the article. It is established, that tendencies of publication are getting increased. Results indicate a high level of motivation for pharmaceutical companies to create innovative drugs.

Key words: *patent search, immunobiotechnology, drugs, antigens, antibodies.*

REFERENCES

1. V.P. Trukhin, I.A. Narkevich, E.P. Nacharova, S.V. Uiba, I.I. Basakina Potential of the russian federation in exports of anti-influenza vaccines in latin american countries, 2018, 2 (23): 156-162. (In Russian).

2. Programmes and projects. Available at: http://www.who.int/entity/en/. [Accessed 18 February, 2019].

3. Review of the biotechnology market in Russia and assessment of its development prospects: analytical review, Frost & Sullivan, in cooperation with the Market of Innovations and Investments of the Moscow Exchange and the Russian Venture Company. [Electronic resource]. Available at: https://www.rvc.ru/ upload/iblock/e21/20141020_Russia_Biotechnology_Market_fin.pdf . [Accessed 22 February, 2018]. (In Russian).

4. The global market for pharmaceuticals, biotechnology and bioindustry: analytical review, Swiss Appraisal. [Electronic resource]. Available at: http://umedp.ru/articles/globalnyy_rynok_farmpreparatov_-biotekhnologiy_i_biopromyshlennosti.html. [Accessed 12 March, 2018]. (In Russian).

5. Basics of patent search in databases [Electronic resource]. Available at https://www.wipo.int/export/sites/www/tisc/ru/doc/fundamentals_patent_databases.-pdf [Accessed 10 February, 2019]. (In Russian).

6. State Standard Specification R 15.011-96. System of development and products launch. Patent searches. Content and order of procedure. Available at: http://gostexpert.ru/gost/gost-15.011-96. [Accessed 18 February, 2019]. (In Russian).

ТЕХНОЛОГИЯ БЛОКЧЕЙН – ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В МЕДИЦИНЕ И ФАРМАЦЕВТИКЕ

Бородина М.Е., Кухалейшвили З.Н., Семенов С.А., студ. 4 курса
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*:** mashysikborodina@mai.ru

Блокчейн – выстроенная по определённым правилам непрерывная последовательная цепочка блоков, содержащих информацию. В современном мире это понятие связано со всеми сферами жизни, особенно с информационной средой и экономикой. На основании изучения практического опыта было выяснено, что блокчейн может предложить медицине или фармацевтике.

Ключевые слова: *блокчейн, обмен данными, медицина, фармацевтика.*

В данный момент о блокчейне говорят настолько часто, что, возможно, совсем скоро его будут использовать практически в любом процессе передачи и хранения данных. Актуальность данной темы определяется динамичным развитием всех сфер современного общества, включая и здравоохранение.

Целью представленной работы являлось изучение технологии блокчейн как инновационного метода ведения многих операций как в сфере фармацевтики, так и медицины. Необходимо было решить ряд задач: 1) ознакомиться с историей появления технологии блокчейн; 2) дать определение основным понятиям; 3) выявить основные достоинства системы блокчейн; 4) представить принципы работы системы; 5) привести примеры применения в медицине и фармацевтике; 6) указать проблемы реализации данной технологии.

Говоря о системе блокчейн, нельзя обойти стороной тему криптовалют. Всем известна монета биткоин, вызвавшая бурную реакцию у общества и приковавшая к себе внимание на долгие годы. Изучая прогресс и развитие биткоина, пользователи сети часто забывают о его связи с блокчейном. Первоначально технология децентрализованного обмена пользовательскими данными была создана и внедрена для функционирования криптовалюты биткоин. Это именно та цифровая платформа, которая даёт концептуальные возможности для безопасного, быстрого и недорогого в обслуживании обращения новой формы денежных средств. Появление блокчейна обнадежило граждан разных стран, которые всё больше теряли доверие к традиционным банковским продуктам и операциям. Альтернативное поле для проведения транзакций в сети исключает таких посредников, как государство, чиновники, юристы и бухгалтеры. Дополнительным стимулом проявления интереса к криптовалюте стало практическое отсутствие комиссий за совершение денежных переводов. Биткоин на данный момент является основной криптовалютой. Биткоин представляет собой отдельный блокчейн, с самым большим количеством пользователей. По нашему мнению, благодаря осведомленности о системах криптовалют проще разобраться в принципах работы технологии блокчейн в других сферах.

Как информационная технология блокчейн – это децентрализованная база данных, в которой хранятся данные о некоем активе и операциях с этим активом. Записи об операциях заносятся в блоки, связанные криптографически. Прорисовываются достоинства системы блокчейн применительно к криптовалюте: защита от мошенничества; защита от вмешательства правительства; сокращение времени проведения операций; увеличение финансовой эффективности; общие принципы совершения транзакций.

В каждом блоке хранится информация о транзакции, временная метка и ссылка на предыдущий блок. Блоки добавляются в линейном хронологическом порядке. Данная цепочка постоянно обновляется на рабочих компьютерах-узлах сети блокчейн, показывая в реальном времени хранимые в базе данные. Систе-

ма является распределенной, то есть у нее отсутствует единый управляющий центр. Таким образом, из-за сквозной связи блоков изменить информацию «задним числом» становится невозможно. Приведенные описания и характеристики дают понять, что блокчейн – это безопасная и надежная система для фиксации транзакций между ее участниками.

Далее рассмотрим возможности для применения технологии блокчейн в медицине и фармацевтике.

Хранение данных пациентов. В наше время записи о прививках и различные медицинские данные хранятся в неких электронных базах в медицинских организациях. В качестве пользователя мы сами не имеем никаких механизмов контроля за тем, что происходит с нашими медкартами, результатами обследований и пр. В теории они могут быть переданы неизвестным организациям или просто потеряны в результате сбоя в системе или других причин.

Например, американская компания SimplyVitalHealth около года назад разработала систему, позволяющую обмениваться данными пациентов между несколькими клиниками. В конце 2017 была анонсирована разработка новой, более масштабной инфраструктурной системы работы с данными.

Смарт-контракты для страховщиков. Большая область применения блокчейна – смарт-контракты, минипрограммы, живущие внутри блокчейн-сети. Так, индустрия здравоохранения весьма заинтересована в смарт-клейме. Обычно в страховом случае нужно пройти по инстанциям, собирая подписи, а выплаты приходится ждать довольно долгое время. Если информация хранится в блокчейне, которому все доверяют, то большую часть процесса возможно автоматизировать. Как только данные попадают в цепочку, смарт-контракт проверяет, все ли условия выполнены, и делает выплату.

Наблюдение за цепочкой поставок. Самый простой вариант применения блокчейна в здравоохранении – отслеживание цепочки поставок, например, обычных лекарств или лекарств, содержащих наркотические вещества и подлежащих особому контролю. В наше время потребители лекарств не имеют возможности отследить, кем был произведен препарат, который мы покупаем в аптеке. При покупке лекарства можно попросить сертификат на него, однако никто не мешает недобросовестному поставщику или продавцу его подделать.

Для решения этой проблемы на упаковку лекарства ставится штрих-код, по которому специальное приложение входит в блокчейн. Информация, один раз сохраненная в нем, не может быть изменена или удалена. Именно в этом заключается огромное преимущество системы блокчейн перед базой, в которой данные можно легко подделать, да еще и скрыть сам факт внесения изменений.

Различные компании уже работают над созданием подобных систем, например, подает надежды проект MediLedger, объединяющий многих участников фарминдустрии, среди которых присутствуют такие гиганты, как Pfizer, Genentech и ряд крупных дистрибьюторов. Проект стартовал в 2017 году. Коммерческое решение команда обещает представить уже в этом году. На российском фармацевтическом рынке в рамках государственно-частного партнерства «криптохвост» на основе технологии блокчейн предполагается использовать в системе маркировки, что позволит предотвращать попадание в каналы дистрибьюции фальсифицированной и недоброкачественной продукции, а также позволит участникам рынка и регуляторам иметь объективные данные о движении медикаментов от производителей к пациентам.

Проблемы реализации технологии блокчейн в медицине и фармацевтике обусловлены: недостаточной масштабируемостью и низкой производительностью; слишком большим объемом данных; сложностью управления; сложностью определения того, кто в итоге несет ответственность за информацию; трудностями обновления данных.

Итак, появление и внедрение технологии блокчейн в современную систему здравоохранения и фармацевтики должно быть протестировано на более мелких проектах для того, чтобы определить возможные пути обмена и отслеживания потока данных. Безусловно, система блокчейн достаточно изучена и используется в таких секторах, как финансовая система. Ожидается, что то же самое вскоре произойдет и в системах здравоохранения и фармацевтики. Полноценное использование такой технологии откроет массу возможностей. Тем не менее все заинтересованные стороны должны понимать, что инновации несут в себе определённые опасности. Существуют риски, связанные с непроработанностью нормативно-правовой базы, регулирующей применение технологии блокчейн, однако здесь уже начинается сфера компетенции государства.

Конечно, приведенными примерами все это не исчерпывается. С достижением определенного уровня технологического развития, можно будет предложить возможные решения таких проблем, как масштабирование, конфиденциальность и правовое регулирование. Технология блокчейн будет ассоциироваться не только с финансовой сферой, но и с здравоохранением и фармацевтикой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шерстобитов С. Цифровизация экономики. БИТ. Бизнес& Информационные Технологии. Режим доступа: http://bit.samag.ru/uart/more/67
2. Словари и энциклопедии. Академик. Доступно на: https://dic.academic.ru/ (дата обращения 1.12.2018).
3. Blockchain revolution: how the technology behind bitcoin is changing money, business, and the world. Доступно на: https://www.amazon.com/Blockchain-Revolution-Technology-Changing-Business/dp/1101980133 (дата обращения 1.12.2018).
4. Аксенов Д.А., Куприков А.П., Саакян П.А. Направления и особенности применения блокчейн-технологии в экономике. Научно-технические ведомости СПбГПУ. Экономические науки. 2018; 11 (1): 30-38.
5. Беляев А.М., Стилиди И.С., Каприн А.Д. и др. Блокчейн в здравоохранении: возможности для использования в клинических исследованиях. Лечебное дело. 2018; 2: 100-105.

SUMMARY

THE BLOCKCHAIN TECHNOLOGY – PROSPECTS OF USE IN MEDICINE AND PHARMACEUTICS

Borodina M. E., Kukhaleishvili Z. N., Semenov S. A., 4th year students
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Blockchain is a continuous sequential chain of blocks containing information built according to certain rules. In today's world, this concept is associated with all spheres of life, especially with information and the economy. Based on practical experience, it was found what the blockchain can offer to the medicine or pharmaceutics.

Key words: *blockchain, data exchange, medicine, pharmaceutics.*

REFERENCES

1. S. Sherstobitov. Digitalization of economy. BIT. Business&Information Technology. Access: http://bit.samag.ru/uart/more/67
2. Dictionaries and encyclopedias. Academician. Available at: https://dic.academic.ru/ (Accessed 1.12.2018).
3. Blockchain revolution: how the technology behind bitcoin is changing money, business, and the world. Available at: https://www.amazon.com/Blockchain-Revolution-Technology-Changing-Business/dp/1101980133 (Accessed 1.12.2018).
4. D.A. Aksenov, A.P. Kuprikov, P.A. Saakyan, Trends and features of blockchain application in economy and finance, St. Petersburg State Polytechnical University Journal. Economics, 11 (1) (2018) 30-38 (in Russian).
5. Belyaev, I.S. Stilidi, A.D. Kaprin, M.R etc. Blockchain in Health Care: Opportunities for Use in Clinical. Medical business.2018. 100-105 (in Russian).

АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ ТЕНДЕНЦИЙ НА РОССИЙСКОМ РЫНКЕ ВАКЦИН И ОЦЕНКА ПЕРСПЕКТИВ ЕГО РАЗВИТИЯ

Валуева В.О., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Орлов А.С.,** канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** valeriya.valueva@spcpu.ru

В статье представлен анализ основных тенденций на российском рынке вакцин и дана оценка перспектив его развития. Приведены результаты анализа динамики изменения объемов продаж вакцин и процесса импортозамещения. Показана перспективность российского рынка вакцин, обусловленная включением в Национальный календарь вакцинации дополнительных заболеваний, требующих вакцинопрофилактики, а

также увеличением доли отечественных вакцин, что создает благоприятные возможности для расширения производства российских фармацевтических производителей.

Ключевые слова: *российский фармацевтический рынок, вакцины, импортозамещение, Национальный календарь вакцинации.*

Вакцинация является одним из наиболее эффективных и экономически выгодных профилактических мероприятий, проводимых для защиты от инфекционных заболеваний, вызываемых такими микроорганизмами как бактерии и вирусы, через приобретение естественного иммунитета организмом. Вакцинация населения в России осуществляется в плановом порядке и предусматривает соблюдение определенных сроков и схем, совокупность которых составляет национальный календарь профилактических прививок [1]. Несмотря на важную роль, которую выполняют вакцины в современном здравоохранении, в последнее время отсутствуют общедоступные маркетинговые исследования, посвященные данному сегменту фармацевтического рынка, поэтому анализ основных тенденций на российском рынке вакцин и оценка перспектив его развития являются весьма актуальными.

Исследование базировалось на данных розничного и госпитального аудита продаж вакцин в России, предоставленных компанией IMS Health and Quintiles (IQVIA). На основе этих данных были рассчитаны объемы продаж вакцин в России (табл. 1), которые в 2017 г. составили в натуральном выражении 34412,1 тыс. упаковок, а в стоимостном – 18199,1 млн.рублей. При этом за анализируемый период времени (с 2012 г. по 2017 г.) для российского рынка вакцин была характерна положительная динамика: объемы продаж увеличились почти в 3 раза как в денежном выражении (в 2,97 раза), так и в упаковках (в 2,84 раза).

Таблица 1

Объемы продаж на российском рынке вакцин в натуральном и стоимостном выражениях в 2012-2017 гг.

Показатели	Значения					
	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Объем продаж в натуральном выражении, тыс. упак.	12106,9	7933,6	14973,2	14048,8	30303,1	34412,1
Объем продаж в стоимостном выражении, млн. руб.	6118,7	5372,1	9854,2	11692,4	14101,4	18199,1

Основным заказчиком вакцин в России является государство. Это связано с тем, что более 72% стоимостных продаж на российском рынке вакцин составляют федеральные закупки для национального календаря профилактических прививок, 26% продаж приходятся на региональные закупки, осуществляемые регионами для приобретения дополнительных вакцин, которые делаются по эпидемиологическим показаниям, а оставшиеся 2% соответствуют коммерческим продажам [2]. Значительный рост продаж вакцин в России как в натуральном, так и в стоимостном выражении в последние годы объясняется расширением Национального календаря вакцинации, а также высокими показателями эпидемий гриппа и ОРВИ в последние несколько лет, что подтолкнуло население к активной вакцинации.

К положительным тенденциям, наблюдающимся на российском рынке вакцин в период с 2012 г. по 2017 г., можно отнести стабильный рост доли отечественных препаратов как в натуральном выражении (с 32,26% до 79,89%), так и в стоимостном (с 45,07% до 52,26%) (рис.1). Активный процесс импортозамещения происходит за счет сокращения закупок импортных вакцин и одновременного увеличения объемов закупок вакцин отечественного производства. Импортозамещению на российском рынке вакцин способствовало создание госкорпорацией «Ростехнологии» в 2014 г. холдинга «Национальная иммунобиологическая компания» («Нацимбио»), который в 2017 г. был назначен Правительством Российской Федерации единственным поставщиком вакцин для Национального календаря профилактических прививок, а также препаратов, полученных из плазмы крови. Одной из целей, поставленных перед «Нацимбио», является полное импортозамещение вакцин для Национального календаря к 2020 г., а также формирование системы научного и производственного взаимодействия компаний всех форм собственности и различной ведомственной принадлежности, обеспечивающего лекарственную независимость России в сфере иммунобиологии [3].

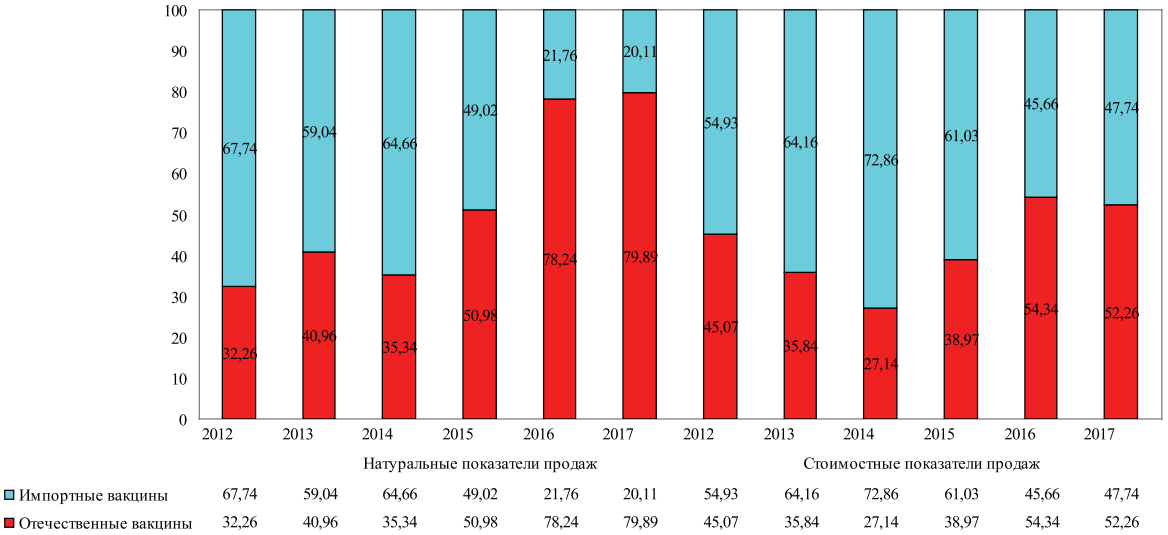


Рис. 1. Соотношение продаж отечественных и импортных вакцин на российском рынке в натуральном и стоимостном выражениях в 2012-2017 гг.

Учитывая активный процесс импортозамещения, неудивительно, что среди компаний, лидирующих по объемам продаж вакцин как в упаковках, так и в денежном выражении, преобладают отечественные производители. Лидирует по объему продаж вакцин на российском рынке в 2017 г. компания АО «НПО Микроген», кроме которой в десятку лидеров входят еще 5 отечественных производителей – ООО «ФОРТ», ООО «НПО Петровакс Фарм», ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН», ЗАО «НПК Комбиотех» и АО «Биннофарм». К зарубежным производителям, имеющим высокие показатели продаж вакцин на российском рынке, относятся Pfizer (США), Sanofi-Aventis (Франция), Glaxosmithkline (Великобритания) и Merck Sharp Dohme (США).

Среди торговых наименований вакцин на российском рынке в 2017 г. по продажам в упаковках лидирует отечественная вакцина Совигрипп (производитель – АО «НПО Микроген»), а по продажам в денежном выражении – вакцина Превенар 13 (Pfizer (США)).

Оценивая перспективы российского рынка вакцин, следует отметить, что в ближайшее время ожидается дальнейший рост продаж в данном сегменте фармацевтического рынка как в натуральном, так и в денежном выражении, который должен произойти за счет расширения Национального календаря вакцинации и включения в него дополнительных заболеваний, требующих вакцинопрофилактики. Преодоление зависимости от импорта и акцент на развитии собственных производств современных высокоэффективных препаратов должны способствовать увеличению доли отечественных вакцин, что создает благоприятные перспективы для российских фармацевтических производителей. В связи с этим в ближайшем будущем можно ожидать расширение производственных мощностей уже имеющихся производителей вакцин, создание новых производств, оснащение новейшим оборудованием научно-исследовательских баз и лабораторий, что в конечном итоге должно привести к формированию отечественной технологической платформы по изготовлению вакцин в России и стать одним из элементов национальной безопасности нашей страны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Широкова И. Вакцины – специфический сегмент фармрынка. Ремедиум. Журнал о рынке лекарств и медицинской техники, 2012; 12: 22-29.

2. Астахова А. Ставка на вакцины. Доступно на: https://www.vedomosti.ru/partner/articles/2018/11/29/787723-stavka-vaktsini [Дата обращения – 18.02.2019].

3. Малышев А. Россия переходит на отечественные вакцины. Доступно на: http://www.ng.ru/economics/2018-01-06/100_medic50118.html [Дата обращения – 19.02.2019].

SUMMARY

ANALYSIS OF THE MAIN TRENDS ON THE RUSSIAN MARKET OF VACCINES AND ASSESSMENT OF PROSPECTS OF ITS DEVELOPMENT

Valueva V.O., 1st year undergraduate student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., Saint Petersburg, 197376, Russian Federation

The article presents an analysis of the main trends in the Russian vaccine market and assesses the prospects for its development. The results of the analysis of the dynamics of changes in vaccine sales and the process of import substitution are presented. The prospects of the Russian vaccine market due to the inclusion in the national vaccination calendar of additional diseases requiring vaccine prophylaxis, as well as an increase in the share of domestic vaccines, which creates favorable opportunities for expanding the production of Russian pharmaceutical manufacturers.

Key words: *Russian pharmaceutical market, vaccines, import substitution, national vaccination calendar.*

REFERENCES

1. Shirokova I. Vaccines – a specific segment of the pharmaceutical market. Remedium. Journal of the market of medicines and medical equipment, 2012; 12: 22-29.

2. Astakhova A. Rate for the vaccine. Available at: https://www.vedomosti.ru/partner/articles/2018/11/29/787723-stavka-vaktsini [Accessed 18 February, 2019].

3. Malyshev A. Russia is switching to domestic vaccines. Available at: http://www.ng.ru/economics/2018-01-06/100_medic50118.html [Accessed 19 February, 2019].

АНАЛИЗ СОСТАВА МАЗЕЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

Васильева П.А., магистрант 1 г. об.
Руководитель: **Смехова И.Е**., докт. фарм. наук, проф. каф.
Санкт-Петербургский государственный фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: polina.vasileva@spcpu.ru

Представлен обзор рынка противовоспалительных мазей при ушибах, отеках, растяжениях; исследование компонентов мазей и их влияния на продукт

Ключевые слова: *противовоспалительные мази, основы.*

В современной жизни люди постоянно сталкиваются с травмами, сопровождающимися оттеками, сильными болями, в некоторых случаях – образованием гематомы. Эффективными средствами при борьбе с воспалениями суставов, мягких тканей, последствий ушибов и растяжений являются мягкие лекарственные формы: мази.

Особое место среди противовоспалительных мазей занимает группа нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Такие мази снимают боль за счет подавления активности медиаторов воспалительного процесса. Среди НПВС с выраженной противовоспалительной активностью выделяют индометацин и диклофенак, с наименьшей – ибупрофен [1].

Несмотря на то, что НПВС являются наиболее эффективными средствами, они обладают большим количеством побочных действий [1].

В связи с вышесказанным, актуальным является поиск нового лекарственного средства обладающего противовоспалительной и анальгезирующей активностью с меньшими побочными действиями и разработка на его основе лекарственной формы.

На кафедре фармацевтической химии Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета были синтезированы два соединения: N-(нафталин-2-ил)бензамидин и N-(4-сульфамоилфенил)бензами-

дин, обладающие более выраженной анальгезирующей и противовоспалительной активностью и значительно меньшей чем у аналогов токсичностью [2].

Целью настоящего исследования являлась разработка состава и технологии мазей, обладающих противовоспалительным и анальгизирующим эффектом и содержащих N-(нафталин-2-ил)бензамидин и N-(4-сульфамоилфенил)бензамидин.

Для выбора основы на первом этапе нами был проведен анализ составов представленных на фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга мазей с аналогичным действием.

Экспериментальная часть

Обзор рынка противовоспалительных и анальгезирующих мазей показал наличие большого количества препаратов. В качестве действующих веществ чаще всего используются диклофенак и его производные, ибупрофен, индометацин, троксерутин, кетопрофен (табл).

Таблица

Составы противовоспалительных и анальгезирующих мазей на рынке Санкт-Петербурга

Название препарата, производитель	Действующее вещество (ДВ)	Содержание ДВ,%	Вспомогательные вещества (ВВ)
Дикловит, ОАО «Нижфарм», Россия	диклофенак натрия	1	молочная кислота, изопропанол, этанол, натрия дисульфит, карбомер, троламин, вода очищенная
Диклобене, «Меркле ГмбХ», Германия	диклофенак натрия	1	диизопропила адипат, молочная кислота, изопропанол, натрия метабисульфит, гидроксипропилцеллюлоза, очищенная вода
Диклофенакол, «Хиперион С.А.», Румыния	диклофенак натрия	1	ментол, цетостеариловый спирт, 2-октилдодеканол (Eutanol G), глицерол, этанол, парафин жидкий, нипагин, нипазол), вода очищенная
Диклофенак, ОАО «АКРИХИН», Россия	диклофенак натрия	1; 2; 5	Диметилсульфоксид (ДМСО), макрогол 1500 (полиэтиленоксид (ПЭО)-1500), макрогол 400 (ПЭО- 400), 1,2-пропиленгликоль
Диклоран, «Юник Фармасьютикал», Индия	диклофенак диэтиламина	1	бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуол, бензиловый спирт, динатрия эдетат, диэтиламин, карбомер, лимонной кислоты моногидрат, Кремофор RH-40, пропиленгликоль, вода очищенная
Вольтарен Эмульгель, «Новартис», Россия	диклофенак диэтиламин	2	карбомеры, цитостеаромакрогол, кокоилкаприлокапрат, диэтиламин, изопропанол, жидкий парафин, олеиловый спирт, эвкалипт ароматизатор, пропиленгликоль, бутилгидрокси толуол, вода очищенная
Диклак, «Салютас Фарма ГмбХ», Германия	диклофенак натрия	5	изопропиловый спирт, макроголь-7-глицеролкокоат, гипромеллоза, ароматное масло, вода очищенная
Диклофенак гель, ОАО «АКРИХИН», Россия	диклофенак натрия	5	этанол, пропиленгликоль, карбомер, метилпарагидроксибензоат, троламин, лавандовое масло, вода очищенная
Нурофен экспресс, «Бутс Хелскэр Интернешнл», Великобритания	ибупрофен	5	гиэтеллоза, натрия гидроксид, бензиловый спирт, изопропанол, вода очищенная
Долгит, "Долоргит ГмбХ и Ко.КГ", Германия	ибупрофен	5	триглицериды среднецепочные, вода очищенная, глицерил моностеарат, пропиленгликоль, макрогол-100-стеарат, макрогол-30-стеарат, камедь ксантановая, метилпарагидроксибензоат натрия, лаванды масло, апельсина цветков масло
Индометацин Софарма, «Софарма» АО, Болгария	индометацин	10	ланолин, вазелин, ДМСО, воск пчелиный желтый, кремния диоксид коллоидный, лаванды масло

Название препарата, производитель	Действующее вещество (ДВ)	Содержание ДВ,%	Вспомогательные вещества (ВВ)
Индовазин, Balkanpharma – Troyan AD, Болгария	индометацин	30	карбомер, макрогол 400, натрия бензоат, пропиленгликоль, этанол 96%
	троксерутин	20	
Быструмгель, «Акрихин», Россия	кетопрофен	2,5	этанол, карбомер 940 или 980, трометамол, нипагин, лаванды масло, апельсина цветков масло, вода очищенная
Кетонал, «Салютас Фарма ГмбХ», Германия	кетопрофен	2,5	карбомер, троламин, этанол 96%, масло лавандовое эфирное, вода очищенная
Кетопрофен, «ВетПром АД», Болгария	кетопрофен	2,5	этанол (96%), карбомер 940, пропиленгликоль, диэтаноламин, бензалкония хлорид, апельсина цветков масло синтетическое, лаванды масло, динатрия эдетат, макрогол 400, вода очищенная
Фастум гель, А.Менарини Мэнюфекчеринг Лоджистикс энд Сервисиз, Италия	кетопрофен	2,5	карбомер 940, этиловый спирт, масло Нероли, масло лавандовое, диэтаноламин, дистиллированная вода
Флексен, «Лизафарма С.п.А», Италия	кетопрофен	2,5	этанол 96 %, глицерол, карбоксиполиметилен, диэтаноламин, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, вода очищенная
Фебровид, «МЕДАНА ФАРМА» АО, Украина	кетопрофена лизиновая соль	2,5	полиэтиленгликоль, метилгидроксибензоат, пропилгидроксибензоат, карбомер, триэтаноламин (ТЭА), вода очищенная
Артрозилен, «ALFA WASSERMANN S.p.A.», Италия	кетопрофена лизиновая соль	5	карбоксиполиметилен, ТЭА, полисорбат, этиловый спирт 95%, метил-п-гидроксибензоат, лаванда/неролен, вода
Найз, «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.», Украина	нимесулид	1	N-метил-2-пирролидон, пропиленгликоль, макрогол, изопропанол, вода очищенная, карбомер-940, бутилгидроксианизол, тиомерсал, калия дигидрофосфат, ароматизатор
Нимесулид, «Реплек-Фарм АО», Россия	нимесулид	1	гипролоза, карбомер, спирт этиловый 95%, вода очищенная, триацетин, диметилацетамид, фосфорная кислота, ароматизатор MSC-03, ароматизатор 0106-G
Финалгель, «Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ», Германия	пироксикам	0,5	пропиленгликоль, изопропанол, цетиол, гипромеллоза, натрия метабисульфит, натрия гидроксид, калия дигидрофосфат, вода дистиллированная
Амелотекс гель, ЗАО «Фармпроект», Россия	мелоксикам	1	метилпирролидон, этанол 95 %, карбомер, трометамол, апельсина цветков масло, лаванды масло, вода очищенная
Защитник, «КИЕВМЕДПРЕПАРАТ» ОАО, Украина	декспантенол	5	пропиленгликоль, вазелиновое масло, вазелин белый, сквалан, цетостеариловый спирт, макрогола 20 цетостеариловый эфир, DL пантолактон, вода очищенная
	хлоргексидина биглюканат 20% раствора	3,88	
Пимафукорт крем, «Теммлер Италиа С.Р.Л.», Италия	натамицин	1	натрия цитрат, эмульгатор F, сорбитана стеарат, воск цетилэфирный, цетиол V, макрогола стеарат, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, вода очищенная
	неомицин	-	
	гидрокортизон	1	
Пимафукорт мазь, «Теммлер Италиа С.Р.Л.», Италия	натамицин	1	жидкий парафин, полиэтилен
	неомицин	-	
	гидрокортизон микронизированный	1	

Анализ составов представленных на рынке мазей показал, что в качестве основы используются: карбомеры, парафин жидкий, ланолин, вазелин, воск пчелиный, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль. В состав включены также увлажнители, корригенты запаха, стабилизаторы (табл.).

Было установлено, что чаще всего противовоспалительные мази выпускаются в виде гелей, так как эта форма способствует лучшему высвобождению действующих веществ, не изменяет своих свойств при изменении температуры, хорошо наносится на кожу, легко смывается и не препятствует кожному дыханию. Однако недостатком таких лекарственных форм является ощущение сухости и стянутости кожи после высыхания геля [3].

Гели-эмульсии лишены этого недостатка, так как они содержат гидрофобные компоненты, которые препятствуют высыханию препарата и смягчают кожный покров [3].

Представлены также мази в форме крема и собственно мази, обладающие противовоспалительным эффектом.

Выводы

Таким образом, перспективными для дальнейшего исследования были выбраны мази, содержащие карбомеры как формообразующие вещества. Было предложено использовать для создания новой лекарственной формы N-(нафталин-2-ил)бензамидин и N-(4-сульфамоилфенил)бензамидин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н.А. Шостак, А.А. Клименко. Нестероидные противовоспалительные препараты – современные аспекты их применения [Электронный ресурс]: http://cutt.us/DgWE1 (дата обращения 13.02.2019)

2. Д.А. Колесник, руководители: Е.В. Куваева, Н.А. Криштанова. Синтез, строение, свойства и биологическая активность N-арилбензамидинов и N-арилацетамидинов. VIII Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием «молодая фармация – потенциал будущего» 964-63. 2018

3. М.Н. Анурова, Е.О. Бахрушина, Н.Б. Демина. Обзор современных гелеобразователей в технологии лекарственных форм. [Электронный ресурс]: http://cutt.us/tphef (дата обращения 16.02.2019)

SUMMARY

ANALYSIS OF THE COMPOSITION OF OINTMENTS OF ANTI-INFLAMMATORY ACTION ON THE PHARMACEUTICAL MARKET OF SAINT-PETERSBURG

Vasilieva P.A, 1st year master degree student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Overview of the market for anti-inflammatory ointments is presented for bruises, swelling, sprains; study on components of ointments and their influence on product.

***Key words**: anti-inflammatory ointments, basics.*

REFERENCES

1. N.A. Shostak, A.A. Klimenko. Non-steroidal anti-inflammatory drugs – modern aspects of their application [Electronic resource]: http://cutt.us/DgWE1 (date of treatment 13.02.2019).

2. Dmitry Kolesnik, leaders: e.v. Kuvaeva, N.a. Krishtanova. Synthesis, structure, properties and biological activity of N-arilbenzamidinov and N-arilacetamidinov. VIII All-Russian Scientific Conference of students andpostgraduates with international participation "youngpharmacy-the potential of the future» 964-63. 2018

3. M. Anurova, E.O. Bakhrushin, N.B. Demina. Overview ofmodern technology fillings dosage forms [Electronic resource]: http://cutt.us/tphef (date of treatment 16.02.2019).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГОСУДАРСТВЕННОГО ФИНАНСИРОВАНИЯ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

Гайнутдинов М.Р., магистрант 1 год обучения
Коваленко А.В., канд. эконом. наук, доцент.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: maksim.gajnutdinov@spcpu.ru

В статье рассматривается Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 20 года. Была проанализирована указанная стратегия, рассмотрен переход к инновационному типу развития фармацевтической промышленности, выявлены ключевые проблемы в реализации Стратегии, препятствующие созданию инновационного фармацевтического кластера.

Ключевые слова: *стратегия развития фармацевтической промышленности, НИОКР, инновации.*

В 1990-е годы в России фармацевтическая отрасль в секторе исследований и разработок новых лекарственных средств, а также в секторе их производства практически утратила потенциал, отвечающей мировому уровню, которым обладал СССР в 1980 годы. При этом основной причиной утраты такого потенциала явилось прекращение государственного финансирования и не способность фармацевтических предприятий обеспечить экономически эффективную производственно-коммерческую деятельность в сложный финансово-экономический период времени для страны.

Понимание необходимости развития фармацевтической отрасли появилось только в конце 10-х годов XXI века. При этом основной предпосылкой развития фармацевтической отрасли послужил спрос в пользу отечественных лекарств и необходимость производства импортозамещающих препаратов, реализация которых соответственно потребовала переоснащения производственных мощностей, перехода на новый уровень производства и серьезные инвестиционные вложения.

В связи с чем развитие национальной фармацевтической отрасли потребовало принятие решений на государственном уровне. Так, приказом Минпромторга России от 23.10.2009 г. № 965 была утверждена Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года (далее – Стратегия), которой были:

Определены цели государственной политики по развитию национальной фармацевтической промышленности «создание условий для ее перехода на инновационную модель развития, которые должны привести к росту обеспеченности населения, учреждений здравоохранения лекарственными средствами отечественного производства», задачи и показатели развития. Согласно Стратегии доля инновационных препаратов отечественного производства составляет на фармацевтическом рынке России менее 1%, в то время как доля импортных инновационных лекарственных препаратов – 34%;

Обозначены проблемы фармацевтической отрасли, среди которых значится отсутствие финансирования разработок лекарственных средств. Отечественные производители тратят на исследования и разработки не более 1–2% от своей выручки [1];

Установлены мероприятия, направленные на развитие фармацевтической отрасли, объемы и источники финансирования расходов на реализацию мероприятий Стратегии – федеральный бюджет, средства коммерческих и общественных организаций и иные внебюджетные средства.

Стратегией предполагается решение следующих задач:

1. Обеспечить производство на территории России препаратов начиная с субстанций и заканчивая готовыми лекарственными средствами. Обеспечить импорт замещение лекарств путем осуществления гарантированных госзакупок отечественных ЛС, а также защиту лекарственных препаратов, разрабатываемых и выводимых на российский рынок локальными производителями.

2. Увеличить к 2020 г. рыночную долю препаратов локального производства на российском рынке до уровня 50% (в денежном выражении).

3. Создать к 2020 г. 217 инновационных отечественных препаратов посредством государственной поддержки научно-исследовательских работ.

При этом общий объем инвестиций на реализацию Стратегии был определен в 177,62 млрд. руб., из которых 106,4 млрд. руб. планировалось потратить на разработку новых лекарственных средств, 35,22 млрд. руб. – на повышение квалификации отраслевых кадров и создание инновационной инфраструктуры и 36 млрд. руб. на поддержку перехода предприятий российской фармацевтической отрасли на стандарты GMP[1].

Таким образом, государством были приняты меры, направленные на развитие национальной фармацевтической отрасли, на развитие научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ при разработке отечественными компаниями лекарственных средств, наиболее востребованных системой здравоохранения Российской Федерации, создание в России инновационных территориальных кластеров, осуществляющих исследования и выпуск инновационной продукции, а также на содействие технологическому перевооружению, в том числе с привлечением средств федерального бюджета.

Таблица 1

Динамика плановых и фактических расходов на НИОКР в соответствии с Государственной программой «Фарма-2020»

Год	Расходы на НИОКР (млн. руб.)			Количество выполняемых контрактов (шт)
	План	Факт	% вып.	
2013	10407,1	9936,1	95,5	528
2014	10745,3	9990,3	93,0	515
2015	8906,7	8727,5	98,0	412
2016	6414,4	5525,2	86,1	299
2017	3120,8	3198,7	102,5	269

Источник: [2]

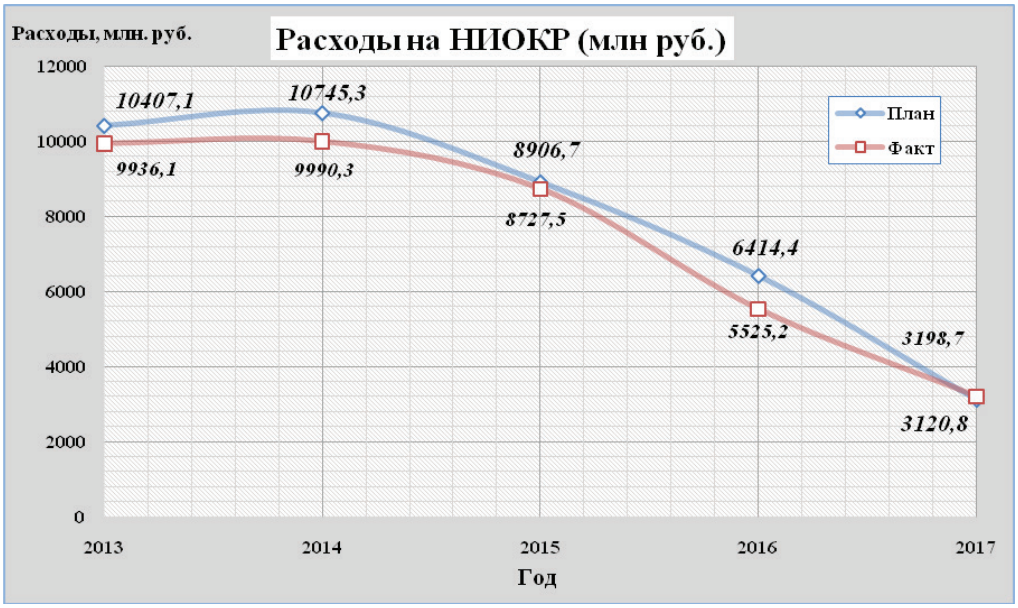


График 1. Динамика плановых и фактических расходов на НИОКР[2] в соответствии с Государственной программой «Фарма-2020»

[1] GMP (англ. Good Manufacturing Practice; Надлежащая производственная практика) – правила, которые устанавливают требования к организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского и ветеринарного применения.

[2] НИОКР- Научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы – совокупность работ, направленных на получение новых знаний и практическое применение при создании нового изделия или технологии.

За период с 2013 по 2017 гг. фактические расходы на НИОКР в фармацевтической отрасли составили более 37 млрд руб., при этом план расходов выполнен на 94,4%. Доля бюджетных инвестиций в НИОКР в фармацевтической отрасли и собственных средств фармацевтических компаний по отношению к объему производства лекарственных средств в России составляет 5,8% [2], что ниже среднемирового показателя по сектору «Фармацевтика и биотехнология» – 14,2% [3].

Вместе с тем, учитывая общий объем бюджетных ассигнований, выделенных из федерального бюджета на разработку НИОКР, возможно сделать вывод, что в России разработка инновационных лекарственных средств осуществляется в основном за счет средств государственного сектора и созданных государством институтов развития.

Несмотря на вложенные инвестиции в развитие НИОКР не привело к планируемому росту инновационных продуктов в фармацевтическом секторе и получению патентов, в связи с чем на сегодняшний день существуют риски, связанные с не достижением, тех показателей, которые были установлены стратегическими документами.

Существует ряд проблем, как системных, так и отраслевых, которые в первую очередь тормозят переход к инновационному тиру развития, что непосредственно влияет на достижение показателей реализации Стратегии. К таким проблемам можно отнести следующее:

• Отсутствие единого органа, осуществляющего регулирующее и управляющее воздействие в отношении фармацевтической отрасли. На сегодняшний день регуляторные функции в фармацевтической отрасли в основном осуществляют Минпромторг России, Минздрав России, и региональные органы в сфере промышленности и здравоохранения (при этом четкое разграничение полномочий между ними отсутствует). Кроме того отмечается несогласованность целей управляющего воздействия указанных органов, так с одной стороны выступает Минпромторг России, пропагандирующий инвестирование в развитие фармацевтической промышленности, а с другой стороны Минздрав России, отвечающий за лекарственное обеспечение населения, который заинтересован в оптимизации бюджетных средств и снижении расходов на закупку лекарственных средств.

• Отсутствие каких-либо обязательств государственных органов исполнительной власти по содействию продвижению научных разработок в практическое применение.

• Сохраняется тенденция преобладания на фармацевтическом рынке значительного количества импортных дженериков.

• Сохраняется недостаток лабораторий, отвечающих требованиям правил надлежащей лабораторной практике (GMP).

• На фармацевтическом рынке отсутствуют крупные компании, которые бы являлись потребителями новых технологий и смогли внедрить инновационный продукт, в связи с этим отмечается низкий спрос на новые технологии и разработки.

• Непрозрачность процедуры государственной регистрации лекарственных средств, которая приводит к затягиванию сроков регистрации и выпуска на рынок лекарственных средств. В связи с чем, интерес к коммерциализации фармацевтических компаний утрачивается.

Принятые стратегические документы направлены на повышение эффективности высокотехнологичных инновационных продуктов в фармацевтике, на разработку новых лекарственных средств и воссоздание собственного производства (отвечающего требованиям GMP), ориентированы на импортозамещающую лекарственную политику и выход фармацевтических компаний на международный рынок, реализация которых должна улучшить ситуацию национальной фармацевтической промышленности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Минпромторга России от 23 октября 2009 г. 965 «Об утверждении стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года»

2. Федеральные целевые программы. программа «развитие фармацевтической и медицинской промышленности российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» // Министерство экономического развития РФ. – URL: http://fcp.economy.gov.ru/cgi-bin/cis/fcp.cgi/Fcp/ViewFcp/View/201

3. Лин А.А., Соколов Б.И., Шестаков В.Н. Фармацевтический рынок: сектор научных исследований и разработок // Проблемы современной экономики. – 2015. – №3 (55). – С. 327–331.

4. Авруцкая С.Г., Воробьев Т.Ю. Успехи в химии и химической технологии. Том XXII.2013.№8.
5. Новиков А. «Сосна Инжинирг» Фармацевтический вестник.

ОБЕСПЕЧЕНИЕ БЕЗОПАСНЫХ УСЛОВИЙ ТРУДА – ОДНО ИЗ ВАЖНЫХ НАПРАВЛЕНИЙ СОЦИАЛЬНОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТИ АПТЕЧНОГО БИЗНЕСА

Глазунова А.В., студ. 5 курса
Руководитель: **Карева Н.Н.,** докт. фарм. наук, проф. каф. УЭФ
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, лит. А, Российская Федерация

***E-mail*:** alina.glazunova@pharminnotech.com

Основой социальной ответственности бизнеса (СОБ) является его ответственность перед внутренними стейкхолдерами и, прежде всего, перед своими работниками, т.е. перед теми, кто работает на этот бизнес, создает продукцию, оказывает услуги. Главное для бизнеса – быть ответственным за своих сотрудников. Подобное выстраивание приоритетов в СОБ неслучайно, поскольку от комфортности условий труда, его безопасности, от уровня оплаты труда зависят степень устойчивости бизнеса и избежание текучести кадров.

***Ключевые слова*:** *социальная ответственность бизнеса, аптечные сети, аптечные организации, работодатель, фармацевтические работники, условия труда, охрана труда, безопасность труда.*

Каждый работник имеет право на рабочее место, которое отвечает всем необходимым нормативным требованиям безопасности труда [1,3].

На условия труда провизора влияют различные факторы производственной среды. Согласно руководству по гигиене труда выделяют три категории факторов:

1. Физические (температура, влажность, шум и др.);
2. Химические (химические вещества);
3. Биологические (микроорганизмы) [12].

Минимизация негативного воздействия данных факторов в свою очередь обуславливает создание безопасных условий труда. Понятие безопасных условий труда закреплено в Трудовом кодексе и означает такие условия труда, при которых воздействие на работающих вредных и (или) опасных производственных факторов исключено либо уровни их воздействия не превышают установленных нормативов [2].

Идентификацию вредных факторов производственной среды устанавливают посредством специальной оценки условий труда, по результатам которой устанавливают класс условий труда на рабочих местах. Выделяют четыре класса: оптимальные, допустимые, вредные и опасные [4].

На первом этапе исследования нами была изучена система управления охраной труда (рис. 1).

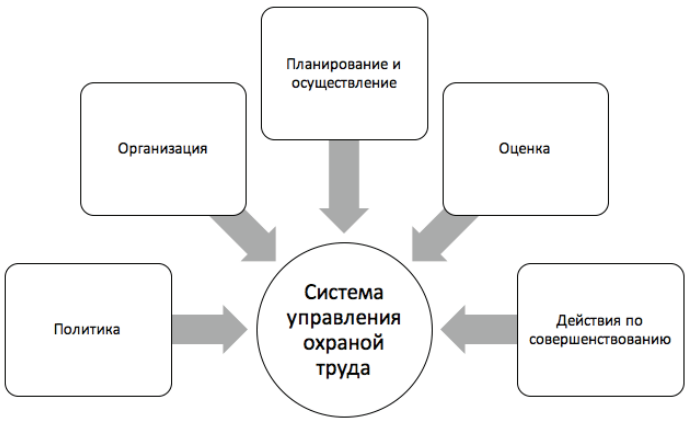


Рис. 1. Основные элементы системы управления охраной труда

К основным элементам системы (рис. 1) относится политика в области охраны труда, участие работодателя, работников и их представителей, планирование и осуществление (включает в себя исходный анализ, планирование, разработку и применение системы управления охраной труда), мониторинг исполнения политики и оценка результативности, а также мероприятия по проведению предупреждающих и корректирующих действий [5].

Основой для формирования качественных трудовых взаимоотношений между сотрудниками аптеки и их работодателем является нормативно-правовая база по охране труда. Установлено, что вопросы охраны труда регламентируются такими основными документами, как Конституция РФ от 12.12.1993, Трудовой кодекс РФ от 30.12.2001 №197-ФЗ, ФЗ от 21.11.2011 №323 «Об основах охраны здоровья граждан в РФ», ФЗ от 28.12.2013 №426-ФЗ «О специальной оценке условий труда», Приказ Минздрава РФ от 21.10.1997 №309 «Об утверждении инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)», Приказ Минтруда России №33н от 24 января 2014 г «Об утверждении Методики проведения специальной оценки условий труда, Классификатора вредных и (или) опасных производственных факторов, формы отчета о проведении специальной оценки условий труда и инструкции по ее заполнению», Приказ Минздравсоцразвития России от 05.03.2011 №169н «Об утверждении требований к комплектации изделиями медицинского назначения аптечек для оказания первой помощи работникам» и 8 ГОСТов (рис. 2) [1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11].

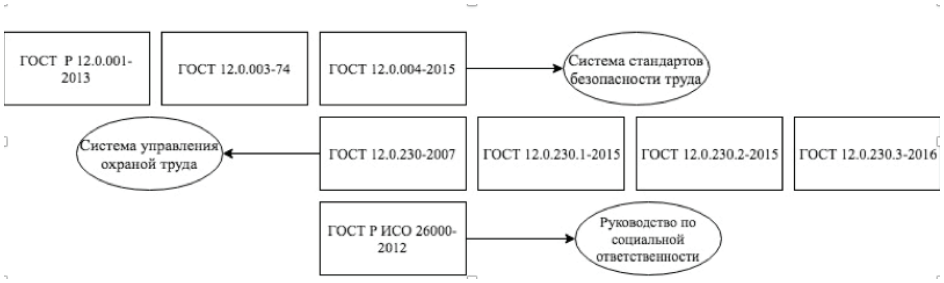


Рис. 2. ГОСТы, регулирующие вопросы охраны труда

Экспериментальная часть

На базе 10 аптечных организаций Санкт- Петербурга нами проведено исследование по изучению обеспечения безопасных и комфортных условий труда аптечных работников.

На первом этапе исследования нами были проанализированы внутренние локальные документы аптечных организаций. Следует отметить, что во всех исследуемых аптеках есть утвержденное «Положение об охране труда». Тщательному анализу нами были подвергнуты другие внутренние локальные документы такие как: «правила внутреннего трудового распорядка», «должностные инструкции заведующего аптекой», «должностные инструкции провизора/фармацевта», а также «трудовые договора». Подробно контроль за условиями труда изложен в должностной инструкции заведующего аптекой, на которого возложена ответственность за создание комфортных условий труда фармацевтических работников.

Заведующий аптекой является лицом, ответственным за соблюдение трудового законодательства и норм охраны труда и обязан:

- обеспечить здоровые и безопасные условия труда на рабочих местах;
- контролировать соблюдение персоналом норм и инструкций по охране труда, правил внутреннего трудового распорядка;
- обеспечить правильную эксплуатацию установок вентиляции и кондиционирования воздуха;
- обеспечить проведение в установленные сроки первичного, повторного, внепланового и целевого инструктажей по охране труда;
- обеспечить подразделения инструкциями по охране труда, знаками безопасности и т.д.;
- при любом несчастном случае организовать первую помощь пострадавшему, сообщить о несчастном случае руководителю организации;
- расследовать несчастные случаи в организации, установить их причины и обстоятельства, определить и выполнить мероприятия по устранению причин травматизма.

На следующем этапе исследования было проведено структурированное анкетирование работников аптечных организаций. Нами была разработана анкета, включающая 19 вопросов, структурированных по 3 блокам:

- удовлетворение работой,
- удовлетворение условиями труда,
- удовлетворенность взаимоотношениями внутри коллектива.

В исследовании принимали участие 52 фармацевтических специалиста – работники «первого стола». Из них 92% – женщины, из которых 59% в возрасте до 30 лет, в возрасте свыше 51 года – 1%; с высшим образованием – 55%, остальные со средним фармацевтическим образованием. Стаж работы опрошенных в исследованных аптеках составил до года – 24 % , от 1-2 лет – 12%, от 2 до 10 лет – 18% (эти данные позволяют отметить высокую текучесть кадров в данных аптечных организациях).

В результате обработки полученной информации установлено, что 22% опрошенных не удовлетворены работой (те же 22% – не удовлетворены уровнем заработной платы), 18% – не удовлетворены условиями трудами, в основном, температурой в рабочих помещениях (летом и зимой) и шумом (все исследуемые аптеки располагаются в торговых центрах). 44% респондентов считают неэффективным рабочий график: 2 рабочих дня через 2, который на взгляд фармацевтических специалистов не позволяет эффективно сбалансировать работу и их личную жизнь. Кроме этого, 33% опрошенных считают, что работа является однообразной и напряженной и не дает возможности развиваться как профессионалам. 50% респондентов считают психологический климат в коллективах плохим, 50% – нормальным.

К неблагоприятным факторам респондентами отнесены: большой объем технологических операций связанных с различением мелких объектов (чтение рецептов, надписей и др.). Кроме этого, отмечены неионизирующие электромагнитные поля, создаваемые компьютерами и другой техникой; также отмечена высокая напряженность труда, обусловленная длительностью сосредоточенного внимания, повышенной продолжительностью рабочего дня, существованием конфликтных ситуаций, наличием ответственности за безопасность потребителей, а также отсутствием регламентированных перерывов.

Кроме этого, «первостольники» отмечают, что они проводят большую часть времени «стоя» и у них отмечаются боли в ногах, отечность и быстрая утомляемость ног.

Выводы

Установлено, что вопросы охраны труда регулируются Конституцией РФ, тремя федеральными законами, тремя приказами (Минздрава РФ, Минтруда РФ, Минздравсоцразвития РФ), восьмью ГОСТами и внутренними локальными документами аптечных организаций.

Проведенные экспериментальные исследования позволили выявить неблагоприятные факторы, влияющие на состояние здоровья, и факторы высокой напряженности труда фармацевтических работников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Конституция Российской Федерации от 12.12.1993 (ст.37) // «Собрание законодательства РФ». – 2014. – №31, (4 авг.). – ст.4398.

2. Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 №197-ФЗ (ст.209) // «Собрание законодательства РФ». – 2002. – №1 (ч.1), (7 янв.). – ст.3.

3. Федеральный закон от 21.11.2011 №323 «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» (ст.18) // «Собрание законодательства РФ». – 2011. – №48, (28 нояб.). – ст.6724.

4. Федеральный закон от 28.12.2013 №426-ФЗ «О специальной оценке условий труда» // «Собрание законодательства РФ». – 2013. – №52 (ч.1), (30 дек.). – ст.6991

5. ГОСТ 12.0.230-2007. Межгосударственный стандарт. Система стандартов безопасности труда. Системы управления охраной труда. Общие требования. Доступно на http://docs.cntd.ru/document/gost-12-0-230-2007-ssbt [Дата обращения – 02.02.2019]

6. ГОСТ 12.0.230.1-2015.Межгосударственный стандарт. Система стандартов безопасности труда. Системы управления охраной труда. Руководство по применению ГОСТ 12.0.230-2007. Доступно на http://docs.cntd.ru/document/1200136073 [Дата обращения – 02.02.2019]

7. ГОСТ 12.0.230.2-2015. Межгосударственный стандарт. Система стандартов безопасности труда. Системы управления охраной труда. Оценка соответствия. Требования. Доступно на http://docs.cntd.ru/document/1200136074 [Дата обращения – 02.02.2019]

8. ГОСТ 12.0.230.3-2016. Межгосударственный стандарт. Система стандартов безопасности труда. Системы управления охраной труда. Оценка результативности и эффективности. Доступно на http://docs.cntd.ru/document/1200145713 [Дата обращения – 02.02.2019]

9. ГОСТ Р 12.0.001-2013 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Основные положения. Доступно на http://docs.cntd.ru/document/1200105195 [Дата обращения – 02.02.2019]

10. ГОСТ 12.0.004-2015. Межгосударственный стандарт. Система стандартов безопасности труда. Организация обучения безопасности труда. Общие положения. Доступно на http://docs.cntd.ru/document/1200136072 [Дата обращения – 02.02.2019]

11. ГОСТ Р ИСО 26000-2012. Руководство по социальной ответственности. (разд.6) Доступно на http://docs.cntd.ru/document/gost-r-iso-26000-2012 [Дата обращения – 02.02.2019]

12. "Р 2.2.2006-05. 2.2. Гигиена труда. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда" (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 29.07.2005) // "Бюллетень нормативных и методических документов Госсанэпиднадзора". – 2005. – N 3.

SUMMARY

ENSURING SAFE WORKING CONDITIONS IS ONE OF THE IMPORTANT AREAS OF SOCIAL RESPONSIBILITY OF THE PHARMACY BUSINESS

Glazunova A.V., 5th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197367, Russian Federation

The basis of business social responsibility (BSR) is its responsibility to internal stakeholders and, above all, to its employees, i.e. to those who work for this business, creates products, provides services. The main thing for business is to be responsible for its employees. Such a prioritization in the BSR is not accidental, since the degree of sustainability of a business and the avoidance of staff turnover depend on the comfort of working conditions, its safety, and the level of remuneration.

***Key words**: social responsibility of business, pharmacy chains, pharmacy organizations, employer, pharmaceutical workers, working conditions, labor protection, labor safety.*

REFERENCES

1. The Constitution of the Russian Federation of 12/12/1993 (Art. 37) // “Meeting of the legislation of the Russian Federation”. – 2014. – №31, (4 aug.). – Article 4339.

2. Labor Code of the Russian Federation of December 30, 2001 No. 197-FZ (Art. 209) // “Meeting of the Legislation of the Russian Federation”. – 2002. – №1 (part 1), (January 7). – Article 3.

3. Federal Law of 21.11.2011 №323 "On the basis of the protection of the health of citizens in the Russian Federation" (Art. 18) // "Collection of the legislation of the Russian Federation". – 2011. – №48, (Nov. 28). – Article 6724.

4. Federal Law of 28.12.2013 No. 426-FZ "On the special assessment of working conditions" // "Collection of the legislation of the Russian Federation". – 2013. – №52 (part 1), (30 dec.). – Article 6991

5. GOST 12.0.230-2007. Interstate standard. Occupational safety standards system. Labor protection management systems. General requirements. Available at http://docs.cntd.ru/document/gost-12-0-230-2007-ssbt [Accessed 2 February, 2019].

6. GOST 12.0.230.1-2015.Interstate standard. Occupational safety standards system. Labor protection management systems. Guidelines for the application of GOST 12.0.230-2007. Available at http://docs.cntd.ru/document/1200136073 [Accessed 2 February, 2019].

7. GOST 12.0.230.2-2015. Interstate standard. Occupational safety standards system. Labor protection management systems. Conformity assessment. Requirements. Available at http://docs.cntd.ru/document/1200136074 [Accessed 2 February, 2019].

8. GOST 12.0.230.3-2016. Interstate standard. Occupational safety standards system. Labor protection management systems. Evaluation of performance and effectiveness. Available at http://docs.cntd.ru/document/1200145713 [Accessed 2 February, 2019].

9. GOST R 12.0.001-2013 Occupational Safety Standards System (SSBT). The main provisions. Available at http://docs.cntd.ru/document/1200105195 [Accessed 2 February, 2019].

10. GOST 12.0.004-2015. Interstate standard. Occupational safety standards system. Organization of occupational safety training. General provisions. Available at http://docs.cntd.ru/document/1200136072 [Accessed 2 February, 2019].

11. GOST R ISO 26000-2012. Social Responsibility Guide. (Section 6) Available at http://docs.cntd.ru/document/gost-r-iso-26000-2012 [Accessed 2 February, 2019].

12. "R 2.2.2006-05. 2.2. Occupational hygiene. Guidelines for hygienic assessment of factors of the working environment and the labor process. Criteria and classification of working conditions" (approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation on July 29, 2005) // "Bulletin of regulatory and methodical documents of state sanitary and epidemiological supervision". – 2005. – N 3.

ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОЦЕДУРЫ УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ ПРОЦЕССОВ СИСТЕМЫ МЕНЕДЖМЕНТА КАЧЕСТВА В СФЕРЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

Григорьева В.В., магистрант 1-го года обучения
Руководитель: **Орлов А.С.,** канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** valentina.grigoreva@spcpu.ru

В статье представлено обоснование необходимости создания и функционирования процедуры управления рисками, обозначены цели и принципы ее работы. Рассмотрены основные методы управления рисками процессов системы менеджмента качества в условиях современного фармацевтического производства.

Ключевые слова: *управление рисками в сфере фармацевтического производства, менеджмент качества, методы управления рисками, метод экспертных оценок, HAZOP, FMEA.*

В настоящее время для любого промышленного фармацевтического предприятия важной задачей является выпуск качественной и безопасной готовой продукции. Из-за особенностей производства и контроля качества, а также важности фармацевтической продукции к ней предъявляются высокие требования. На каждом стадии производства существуют различные риски.

Риски распространяются на защиту продукции и людей, ее производящих, на работу инженерных и компьютерных систем, на оборудование, помещения и т.д. В связи с влиянием неопределенности рисков на безопасность многие регуляторные органы разрабатывают рекомендации для производителей по управлению рисками и включают эту информацию в основополагающие руководства по качеству. Так же вопросы по управлению рисками являются неотъемлемой частью аудитов и инспекций. В последние годы все больше фармацевтических компаний понимают необходимость управления рисками и включают данный сегмент в свою систему менеджмента качества [1,2].

На практике в производственных компаниях, как правило, регулирование рисков входит в компетенцию отдела обеспечения качества (ООК). Для крупных компаний характерно создание специального подразделения, входящего в ООК, с отдельным руководителем и занимающегося исключительно или преимущественно управлением с рисками.

Целью управления рисками является определение максимально возможного числа факторов, влияющих на показатели качества производимой продукции, оценка влияния этих факторов и предотвращение отклонения от заданных параметров качества [3]. Общая схема процесса работы с рисками представлена на рисунке 1 [4].

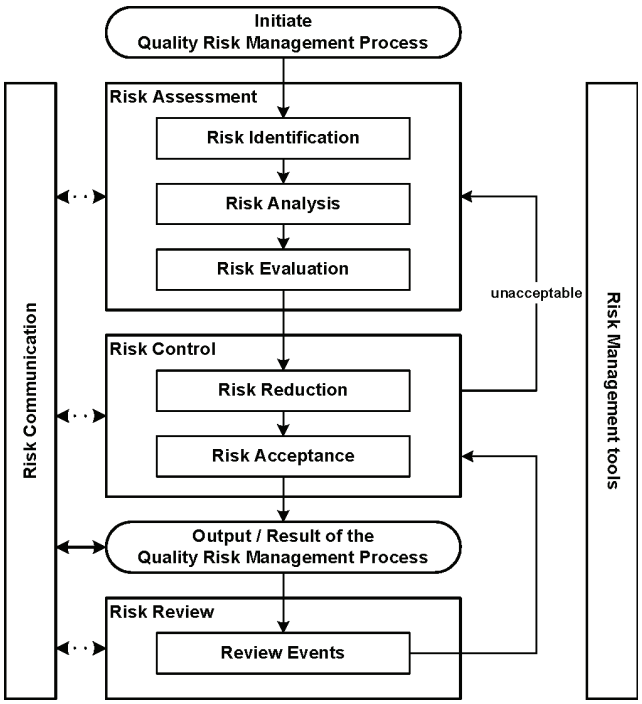


Рис. 1. Общая схема процесса работы с рисками

Как видно из рисунка 1, процесс управления рисками можно разделить на отдельные стадии, к которым относятся оценка риска; контроль за риском; обзор эффективности принятых мер по отношению к риску.

Оценка риска включает в себя идентификацию, анализ и измерение риска. Контроль за риском подразумевает предотвращение риска (или снижение риска до приемлемого уровня) и принятие риска. Обзор эффективности принятых мер по отношению к риску направлен на подтверждение того, что меры были выбраны правильно и служат той цели, ради которой вводились. На всех стадиях работы с рисками требуется поддерживать диалог как внутри рабочей группы, так и между подразделениями, имеющими отношение к конкретному риску.

Несмотря на относительно недолгую историю управления рисками на данный момент существует достаточно много методов по работе с ними. Одним из наиболее широко применяемых методов управления рисками является метод экспертных оценок, который имеет несколько вариаций. Суть метода экспертных оценок сводится к выбору и опросу группы экспертов по конкретно поставленной задаче. К преимуществам данного метода можно отнести простоту использования, а также вариативность, что позволяет выбрать наиболее подходящий под условия задания метод и при его использовании быстро получить необходимый результат.

HAZOP (Hazard and Operability Study, исследование опасности и работоспособности) – это процесс детальной и структурированной идентификации опасностей для отдельных технологических систем (участков, узлов). Процедура HAZOP основана на систематизированном применении комбинации технологических параметров («давление», «температура» и пр.) и управляющих слов (НЕТ, БОЛЬШЕ, МЕНЬШЕ и др.) для задания и усиления «мозгового штурма» при анализе опасностей отклонений параметров и процессов от проектного режима. HAZOP содержит четыре важных шага:

1. Оценка последствий различных отклонений в производственном процессе от ожидаемых параметров.

2. Выявление причин отклонений в случае, если какие-либо из выявленных последствий классифицируются как «нежелательные».

3. Определение и оценка существующей системы мероприятий по обеспечению безопасности.

4. Оценка того, может ли производство в данном проектном состоянии считаться готовым или необходимо проводить дальнейшие исследования, устанавливать оборудование и производить изменения существующего производственного процесса и процедур.

Вышеупомянутые шаги предпринимаются при изучении каждого отклонения от заданных параметров процесса и для каждого участка производства, что позволяет максимально подробно оценить все необходимые аспекты производства, что является важным достоинством данного метода.

FMEA (Failure modes and effects analysis) – метод анализа причин и последствий отказов, который применяется в менеджменте качества для определения потенциальных дефектов (несоответствий) и причин их возникновения в изделии, процессе. Данный метод позволяет установить проблему до того, как она проявится и окажет воздействие на потребителя.

Существует три основных вида FMEA, определяемых по объекту анализа:

1) FMEA – анализ технической системы. Направлен на выявление проблем в основных функциях системы; 2) FMEA – анализ конструкции. Направлен на выявление проблем в компонентах и подсистемах изделия; 3) FMEA – анализ процесса. Направлен на выявление проблем в процессах производства, сборки, монтажа и обслуживания изделия.

Главной особенностью данного метода является присвоение численных показателей (1-10) для вероятности обнаружения риска, вероятности возникновения и последствий для потребителя. Установленные показатели перемножаются и образуется число, позволяющее ранжировать исследуемые риски по степени значимости. После этого приводятся обоснованные рекомендации по необходимым дальнейшим действиям.

В результате постоянного ужесточения требований, предъявляемых к производству фармацевтической продукции со стороны регуляторных органов, стремлению к безопасности сотрудников и потребителей и стремлению производить продукцию надлежащего качества, можно сделать вывод о необходимости организации эффективной процедуры управления рисками на каждом фармацевтическом предприятии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Министерства промышленности и торговли РФ от 14 июня 2013 г. № 916 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств».

2. Каухова И.Е., Басевич А.В. и др. Особенности обеспечения качества лекарственных средств на этапе создания производства. Фармация, 2014; 6: 49-51.

3. ISPE Baseline® Pharmaceutical Engineering Guide, Volume 5, Commissioning and Qualifi cation, page 75, First Edition, March 2010.

4. ICH Guidelines for industries. Q9 Quality Risk Management, June, 2006.

SUMMARY

THE ORGANIZATION OF THE RISK MANAGEMENT PROCESSES OF THE QUALITY MANAGEMENT SYSTEM IN THE FIELD OF PHARMACEUTICAL PRODUCTION

Grigorieva V.V., 1st year undergraduate student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., Saint Petersburg, 197376, Russian Federation

The article presents the rationale for the creation and operation of the risk management procedure, the goals and principles of its work. The basic methods of risk management processes of quality management system in modern pharmaceutical production.

Key words: *risk management in the field of pharmaceutical production, quality management, risk management methods, expert evaluation method, HAZOP, FMEA.*

REFERENCES

1. Order of the Ministry of industry and trade of the Russian Federation of June 14, 2013 № 916 «Rules for the organization of production and quality control of medicines».

2. Kaukhova I. E., Basevich A.V. etc. Features of quality assurance of medicines at the stage of production creation. Pharmacy, 2014; 6: 49-51.

3. ISPE Baseline® Pharmaceutical Engineering Guide, Volume 5, Commissioning and Qualifi cation, page 75, First Edition, March 2010.

4. ICH Guidelines for industries. Q9 Quality Risk Management, June, 2006.

АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ЗАКУПОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

Давлетьянова А.Ф., асп. 4 года обучения
Руководитель: **Мироненкова Ж.В.,** докт. фарм. наук, проф.
Башкирский государственный медицинский университет,
450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3, Российская Федерация

E-mail: davletova88@yandex.ru

Проведен анализ структуры закупок лекарственных препаратов по форме торгов, типу и программам бюджета. Проведено ранжирование заказчиков и поставщиков лекарственных препаратов.

Ключевые слова: *закупки лекарственных препаратов, форма торгов, тип и программа бюджета, ранжирование.*

С 01 января 2014 г. вступил в силу федеральный закон от 05.04.2013 г. № 44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд» (ФЗ-44) [4]. В Республике Башкортостан (РБ) для медицинских организаций закупка лекарственных препаратов (ЛП) осуществляется в соответствии с ФЗ-44 для повышения конкуренции среди поставщиков ЛП и, соответственно, снижения финансовых затрат бюджетов различных уровней [1,2]. В настоящее время в условиях ограниченных финансовых ресурсов актуальным является изучение структуры государственных закупок и анализ их эффективности.

Экспериментальная часть

Объектами исследования являлись спецификации, которые являлись неотъемлемой частью государственных контрактов, заключаемых в РБ на основе ФЗ-44 в 2017 г.

По распоряжению Правительства РФ от 21.03.2016 г. № 471-р в аукционный перечень включен код 21 «Средства лекарственные и материалы, применяемые в медицинских целях» согласно Общероссийскому классификатору продукции по видам экономической деятельности ОКПД-2 [3]. Поэтому при закупке ЛП обязательно проведение аукциона в электронной форме или проведение запроса котировок, запроса предложений, закупок у единственного поставщика согласно общим правилам контрактной системы.

Установлено, что существенно преобладали закупки в виде открытого аукциона в электронной форме. Их доля составила 98,75% (рис. 1).

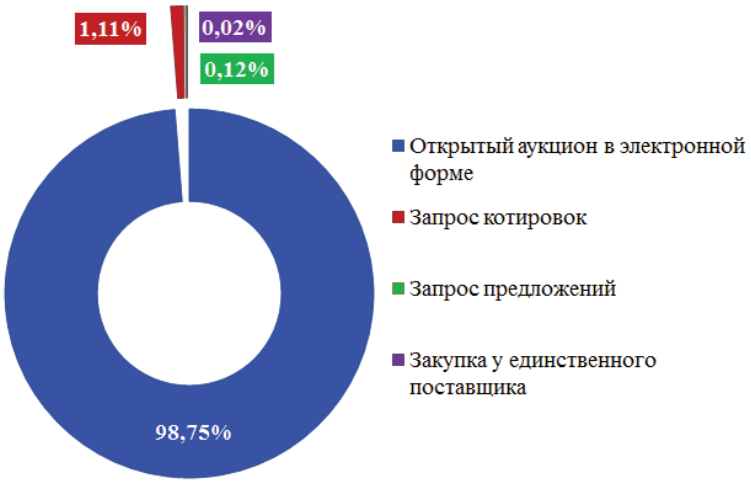


Рис. 1. Распределение закупок ЛП в соответствии с ФЗ-44 по форме торгов

Распределение закупок ЛП по типу бюджета выявило преобладание регионального бюджета (45,11%), в состав которого входили также ассигнования, трансферты, субсидии из федерального бюджета (рис. 2).



Рис. 2. Распределение закупок ЛП в соответствии с ФЗ-44 по типу бюджета

Ранжирование заказчиков по финансовым средствам, израсходованным на закупку ЛП в соответствии с ФЗ-44, показало преобладание в качестве заказчика государственного казенного учреждения материально-технического обеспечения Министерства здравоохранения РБ, доля закупок которого в 2017 г. составила 24,29%.

Выводы

1. В РБ в 2017 г. закупки ЛП проводились преимущественно в виде открытого аукциона в электронной форме, который имеет такие неоспоримые преимущества как: короткие сроки проведения, экономия бюджетных средств на организацию и проведение торгов, доступность участия для многих поставщиков ЛП, применение средств электронной цифровой подписи.

2. Существенную долю составляли закупки за счет территориального фонда обязательного медицинского страхования (47,96%) и регионального типа бюджета, в том числе ассигнований, трансфертов, субсидий из федерального бюджета (45,11%).

3. Почти $^{1}/_{4}$ часть торгов (24,29%) была организована государственным казенным учреждением материально-технического обеспечения Министерства здравоохранения РБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мироненкова Ж.В., Давлетьянова А.Ф., Мохамад Э.М. Анализ обеспечения населения необходимыми лекарственными препаратами в Приволжском федеральном округе (на примере Республики Башкортостан). Медицина: актуальные вопросы и тенденции развития/Матер VII Междунар. науч.-практ. конф. Краснодар: Изд-во «Априори». 2016. С. 72-76.

2. Мироненкова Ж.В., Давлетьянова А.Ф. Анализ реформирования системы государственных закупок лекарственных препаратов в Республике Башкортостан. Матер. Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 50-летию фармацевтического факультета Курского государственного медицинского университета. Курск. 2016. С. 436-438.

3. Распоряжение Правительства РФ от 21 марта 2016 г. N 471-р «О перечне товаров, работ, услуг, в случае осуществления закупок которых заказчик обязан проводить аукцион в электронной форме (электронный аукцион)».

4. Федеральный закон Российской Федерации от 5 апреля 2013 г. N 44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд».

SUMMARY

ANALYSIS OF THE STRUCTURE OF THE MEDICINES PROCUREMENT IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN

Davletianova A.F. post-graduate fourth year student
Scientific Advisor: Zh.V. Mironenkova Doctor of Pharmaceutical Sciences, Full professor Zh.V. Mironenkova
Bashkir State Medical University (Ufa, Russia)
3, Lenina Str., Ufa, 450008, Russian Federation

The analysis of the structure of the procurement of medicines by the form of bidding, budget type and budget programs. A ranking of customers and suppliers of medicines was performed

Key words: *purchases of medicines, form of bidding, budget type and budget program, ranking.*

REFERENCES

1. Mironenkova Zh.V., Davletyanova A.F., Mohammad E.M. Analysis of providing the population with necessary medicines in the Volga Federal district (on the example of the Republic Bashkortostan). Medicine: current issues and tendencies of development/Materials of VII Intern. scientific. – Pract. Conf. Krasnodar: Publishing house «A Priori». 2016. P. 72-76. (in Russian).

2. Mironenkova Zh. V., Davletyanova A.F. Analysis of the reform of the public procurement of medicines in the Republic of Bashkortostan. Materials of All-Russian scientific-practical conference with international participation, dedicated to the 50th anniversary of the pharmaceutical faculty of Kursk State Medical University. Kursk. 2016. p. 436-438. (in Russian).

3. Order of the Government of the Russian Federation dated March 21, 2016 N 471-p «On the list of goods, works, services, in the case of procurement of which the customer is obliged to hold an auction in electronic form (electronic auction)» (in Russian).

4. The Federal law of the Russian Federation of April 5, 2013 N 44-FZ «About contract system in the sphere of purchases of goods, works, services for ensuring the state and municipal needs» (in Russian).

О РЕЗУЛЬТАТАХ МОНИТОРИНГА ПРОВЕДЕНИЯ СПЕЦИАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ УСЛОВИЙ ТРУДА В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Даян А.Л., студ. 3 курса
Руководитель: **Соловей Э.П.,** доцент, кандидат мед. наук.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376,Санкт-Петербург,ул. проф. Попова, д. 14 ,Российская Федерация

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

Проведена работа по мониторингу соответствия фармацевтических организаций требованиям Федеральному закону "О специальной оценке условий труда" от 28.12.2013 N 426

Ключевые слова*: специальная оценка условий труда, мониторинг, фармацевтическая организация.*

В Российской Федерации с 2013 года введен в действие Федеральный закон N 426 "О специальной оценке условий труда".

В соответствии с требованиями вышеуказанного закона, для всех организаций любых видов собственности устанавливаются следующие требования:

- проводить специальную оценку условий труда (далее – СОУТ) на всех рабочих местах
- разместить на официальном сайте организации в сети “Интернет” (при наличии сайта) результаты проведения СОУТ

● разместить перечень мероприятий по улучшению условий и охраны труда работников
● проводить СОУТ не реже чем один раз в пять лет. [1]

Нами впервые проведена работа по анализу наличия указанной выше информации на официальных сайтах фармацевтических организаций Северо-западного региона Российской Федерации (далее СЗФО).

Цель исследования: провести мониторинг результатов проведения СОУТ в фармацевтических организациях СЗФО.

Объекты исследования: нормативная документация, результаты проведения СОУТ на официальных сайтах фармацевтических организаций.

Предмет исследования: соответствие информации, представленной на сайте, требованиями нормативных правовых актов.

Методы исследования: математический метод исследования – сравнительный анализ.

Организация и методы исследования

Для выполнения работы мы провели мониторинг информации, содержащейся на официальных сайтах фармацевтических организаций СЗФО. Из представленной информации была сделана выборка следующих данных:

1) была ли проведена СОУТ в течение последних пяти лет;
2) опубликованы ли результаты проведения СОУТ;
3) опубликованы ли мероприятия по улучшению условий труда;
4) наличие информации о СОУТ на официальных сайтах фармацевтических организаций, зарегистрированных менее пяти лет назад.

На следующем этапе данные были проанализированы и представлены в графическом виде в программе Microsoft Excel online.

Всего было проанализировано 237 сайтов фармацевтических организаций, которые распределены по группам. В группу 1 вошли фармацевтические организации, у которых под управлением более 10 аптечных организаций (рис. 1), во вторую – крупные фармацевтические организации с большой долей участия государственных структур (рис. 2).

Аптечная сеть	Официальный сайт	Соут аптеки	Ссылка	Соут офиса	Основана	Аптек в СПб:
Фиалка	https://fialkaspb.ru/	1	https://fialkaspb.ru/images/Svod01	1		22
Невис	https://aptekanevis.ru/	0		0		102
Первая Помощь	http://www.aptekapp.ru/	0		0		154
Озерки	https://6030000.ru/	0		0		132
Алоэ	https://aloeapteka.ru/	0		0		31
ЛекОптТорг	https://lekopttorg.ru/	0		0	2009	71
Фармакор	http://pharmacor.ru/	БЫЛ	сайт не работает	0	1991	12
Университетская Аптека	http://yapteka.ru/	0		0	2005	32
Родник Здоровья	https://www.rodnik-apteka.ru/	0		0	1996	28
Радуга	http://apteka-raduga.ru/	0		0	2007	66
Здоровые Люди	http://www.zl.ru/	0	сайт не работает	0	1996	36
Вита	https://vitaexpress.ru/	0		0	1997	93
Аптека для бережливых	http://aptekaeconom.com/	0		0	1999	40
Ригла	http://spb.rigla.ru/	0		0	2001	22
аптеки 36,6	https://366.ru/	0		0	1991	75
Живика	http://spb.rigla.ru/	0		0		50
Петербургские аптеки	http://papteki.ru	1	http://papteki.ru/info/disclosure/	1	2005	85
Ленфарм	http://www.lenfarm.ru/contacts	1	http://www.lenfarm.ru/docs/ocenkatruda.pdf			49
Фармация	http://aptekaf.ru	0		0		162
Столички	https://stolichki.ru	0		0		43
Алоэ	http://www.aloe39.ru					87
Фарма-Север	http://farma-sever.ru/about.html	1	http://www.farma-sever.ru/files/vedc	1		18

Рис. 1. Организации, которые имеют под своим управлением не менее 10 аптек в СЗФО

Фарма-Север	http://farma-sever.ru/about.html	1	http://www.farma-sever.ru/files/vedc	1		18
Ленфарм	http://www.lenfarm.ru/contacts	1	http://www.lenfarm.ru/docs/ocenkatruda.pdf			49
Петербургские аптеки	http://papteki.ru	1	http://papteki.ru/info/disclosure/	1	2005	85
Аптека 29	http://apteka29.ru/index.php?page	0		0		17

Рис. 2. Крупные аптечные сети, принадлежащие компаниям с большой долей участия государственных структур

Результаты исследования

В результате нашего исследования первой группы фармацевтических организаций, установлены следующие данные о количестве сетей, у которых сведения о проведении СОУТ представлены на официальных сайтах: лишь 15,3% крупных фармацевтических организаций СЗФО опубликовали данные о проведении СОУТ.

Анализируя информацию, полученную при изучении сайтов второй группы, мы установили, что среди фармацевтических организаций, имеющих под своим управлением менее 10 аптек, доля тех, кто опубликовал данные о проведении СОУТ составляет лишь 2,3% и представлена исключительно небольшими организациями с формой собственности «индивидуальный предприниматель».

Крупные фармацевтические организации с большой долей участия государственных структур более ответственно относятся к соблюдению норм федерального законодательства, среди них не нашлось тех, кто не опубликовал данные о проведении СОУТ.

Выводы

В нашей работы мы постарались проанализировать ситуацию в СЗФО по соблюдению норм одного из важнейших для работников фармацевтических организаций нормативных актов. Результаты оказались удручающими. Подавляющее большинство сотрудников и руководителей фармацевтических организаций даже не подозревают о существовании Федерального закона № 426 «О специальной оценке условий труда» и не выполняют его требования.

Это свидетельствует о необходимости дополнительного изучения руководством и работниками фармацевтических организаций требований ФЗ № 426.

Такое дополнительное обучение возможно организовать на базе СПХФУ с использованием возможностей центра повышения квалификации и кафедры промышленной экологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон "О специальной оценке условий труда" от 28.12.2013 N 426-ФЗ http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_156555/ [Дата обращения – 11.01.2019]

SUMMARY

ABOUT THE RESULTS OF MONITORING OF CARRYING OUT THE SPECIAL ASSESSMENT OF WORKING CONDITIONS IN PHARMACEUTICAL ORGANIZATIONS OF THE NORTH-WESTERN FEDERAL DISTRICT OF THE RUSSIAN FEDERATION

Dayan A., 3th year student
St.Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof.Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The work about monitoring an accordance of pharmaceutical organizations to requirements of the Federal law "on special assessment of working conditions" from december 28, 2013 № 426 was carried out.

Key words: *special assessment of working conditions, monitoring, pharmaceutical organization.*

REFERENCES

1. Federal Law "About Special Assessment of Working Conditions" of 12.28.2013 N 426-FL (last edition) http://www.consultant.ru/document/cons_ doc_LAW_156555/ [Accessed 11.01.2019]

ОПЫТ СТАЖИРОВКИ В ТЕРРИТОРИАЛЬНОМ ОРГАНЕ РОСЗДРАВНАДЗОРА ПО Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГУ И ЛЕНИНДГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

Елистратова Е.С., студ. 4 курса
Руководитель: **Золотарёва Н.Г.**, кандидат фарм. наук, доцент.
Санкт- Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** ekaterina.elistratova@pharminnotech.com

Определены ведущие направления в сфере улучшения контроля и надзора за обращением лекарственных средств в РФ. На базе территориального органа Росздравнадзора по Санкт-Петербургу и Ленинградкой области (отдел контроля и надзора за медицинской и фармацевтической деятельностью) получены навыки работы в автоматизированной информационной системе (АИС) в части внесения и анализа данных об изъятии и уничтожении недоброкачественных, фальсифицированных, контрафактных ЛС.

Ключевые слова: *территориальный орган Росздравнадзора, фальсифицированное лекарственное средство, недоброкачественное лекарственное средство, контрафактное лекарственное средство, автоматизированная информационная система, аптечная организация, система качества.*

Одной из наиболее глобальных проблем фармацевтического рынка является присутствие на нем фальсифицированных, недоброкачественных и контрафактных лекарственных средств (ЛС). Так, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) поддельные ЛС входят в первую десятку причин смерти людей. Согласно статистике ассоциации международных фармацевтических производителей (AIPM) 5-7% от производимых ЛС в развитых странах приходится на фальсифицированные ЛС. Обращение такого количества фальсифицированных, недоброкачественных и контрафактных ЛС затрагивает и отрицательно сказывается на всех субъектах фармацевтического рынка:

о фармацевтический производитель – теряет доверие населения, несет финансовые потери;

о государство – не может в полной мере выполнить свои обязанности в сфере защиты здоровья граждан; потеря дохода, который был бы получен от обращения легальной фармацевтической продукции;

о пациент – применение ЛС ставит под угрозу его здоровье и даже жизнь;

о аптечная организация – реализация фальсифицированных, недоброкачественных и контрафактных ЛС является нарушением законодательства и приводит к лишению лицензии на фармацевтическую деятельность. [1]

Впервые в новейшей истории России факт подделки ЛС, а именно, заменителя крови – реополиглюкина, был официально зарегистрирован в 1997 г., при этом в законодательстве отсутствовали такие понятия, как фальсифицированные, недоброкачественные, контрафактные ЛС, а также ответственность за подделку лекарств. Из-за этого «пробела» в законодательстве фармацевтический рынок долгое время был открыт для поддельных ЛС. В настоящее время ситуация в законодательстве принципиально изменена, а аптечные организации должны разработать, внедрить и поддерживать в актуальном состоянии систему качества, в которой важная роль отведена работе с фальсифицированными, недоброкачественными и контрафактными ЛС.

С целью изучения основных направлений контроля и надзора за обращением лекарственных средств в РФ, на базе территориального органа Росздравнадзора по Санкт-Петербургу и Ленинградкой области (отдел контроля и надзора за медицинской и фармацевтической деятельностью) в период с февраля по июль 2018 года была проведена стажировка студентов 3 курса фармацевтического факультета. В течение указанного периода актуализированы сведения об организационной структуре территориального органа Росздравнадзора; изучены основные направления его деятельности. Установлено, что начиная с 2013 года, Росздравнадзором реализуется комплекс мероприятий, направленных на совершенствование контрольной и надзорной деятельности в сфере здравоохранения. При этом, одним из наиболее актуальных направлений является автоматизация и динамический контроль (надзор) в сфере здравоохранения, развитие автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора. [2] С этой целью было реализовано on-line взаимодействие центрального аппарата Росздравнадзора, территориальных органов

и подведомственных учреждений. За время стажировки получены навыки работы в (АИС) – базой данных экспертов территориального органа Росздравнадзора (пополнение и анализ данных о действиях медицинских и фармацевтических организаций (изъятии, уничтожении) с сериями недоброкачественных, фальсифицированных, контрафактных ЛС, осуществляемых на основе информационных писем Росздравнадзора.

На базе АИС формируется отчетность по данным о выпуске ЛС, внесенным во внешний информационный ресурс АИС Росздравнадзора «контроль качества, эффективности и безопасности лекарственных средств», госконтроль при обращении ЛС в соответствии с требованиями нормативно-правовых актов (подсистема «Уничтожение ЛС»), а также сбор и анализ сведений в рамках оперативного мониторинга ЛС. Пользователями данной системы являются: медицинские организации, аптечные организации, подведомственные организации и территориальные органы Росздравнадзора, граждане. [3]

Для аптечной организации АИС позволяет ежедневно отслеживать актуальную информацию о приостановлении, прекращении, отзыве из обращения ЛП. Для этого на сайте ведомства (http://www.roszdravnadzor.ru/drugs/monitpringlp/documents/b580) во вкладке «Информационные письма» (рис. 1) назначенное руководителем аптечной организации ответственное лицо осуществляет проверку наличия в аптеке серий/партий, указанных в информационном письме. Кроме того, любой гражданин может проверить, приобретенный им ЛП, на подлинность. Для этого во вкладке «Поиск изъятых из обращения ЛС» необходимо написать в поисковой строке название ЛП, с помощью расширенного поиска указать серию ЛП и убедиться в подлинности ЛП (рис. 2). [4]

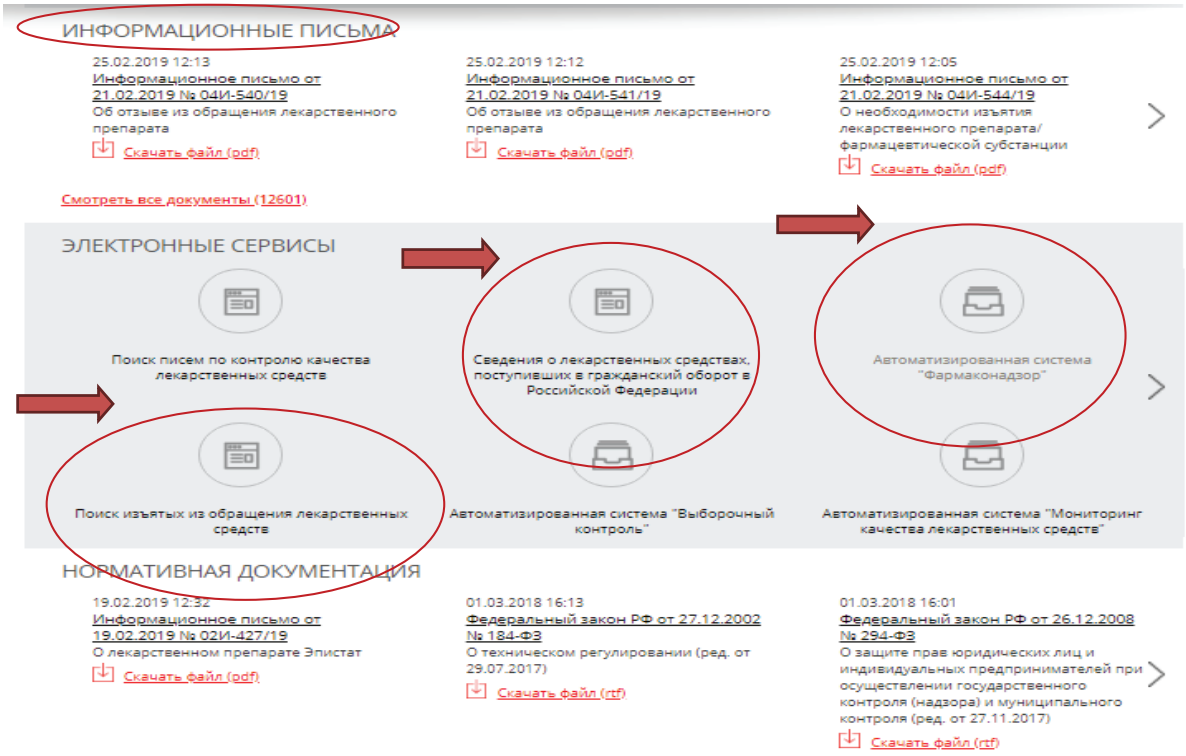


Рис. 1. Раздел ЛС сайта Росздравнадзора

Важным требованием надлежащей аптечной практики является разработка, документальное оформление и поддержание в рабочем состоянии системы качества. При этом работе с недоброкачественными, фальсифицированными и контрафактными ЛС уделено особое внимание. Опыт стажировки в территориальном органе Росздравнадзора по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области положен в основу комплекса исследований, направленных на изучение деятельности аптечных организаций в рамках системы качества.

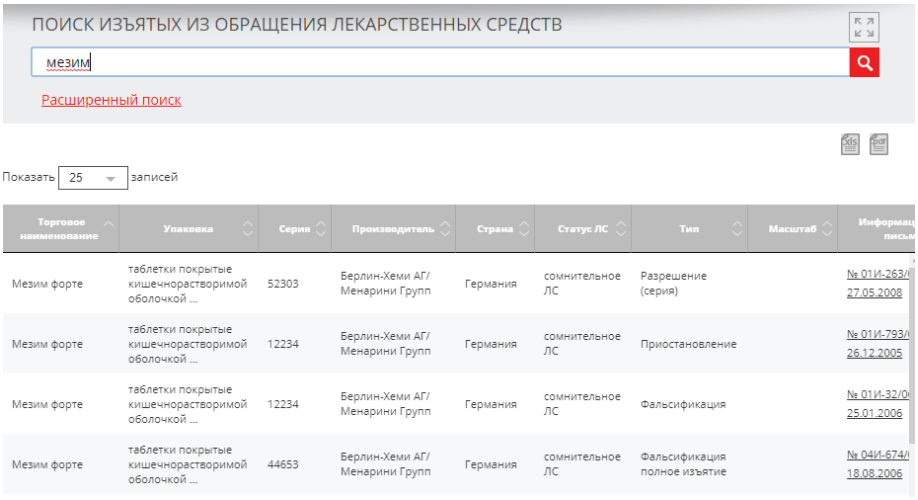


Рис. 2. Поиск изъятых из обращения ЛС

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

2. Мурашко М.А. Об итогах работы Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения в 2017 г. и планах на 2018 г. / М.А. Мурашко // Вестник Росздравнадзора. – 2018. -№2. – С. 5-15.

3. Мурашко М.А. Информационные системы для инновационного развития контроля (надзора) в сфере здравоохранения /М.А. Мурашко, А.И. Панин, К.Г. Поспелов // Вестник Росздравнадзора. – 2018. – №3. – С. 9-19.

4. Официальный сайт Росздравнадзора. [roszdravnadzor.ru]. URL: http://www.roszdravnadzor.ru (Дата обращения 25.02.2019).

SUMMARY

INTERNSHIP EXPERIENCE IN THE BODY ROSZDRAVNADZORA IN ST. PETERSBURG AND LENINGRADSKAY REGION

Elistratova E.S., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

I identified leading trends in a field of improving the control and supervision of the usage of medicines in Russian Federation. Working skills in automated information system (AIS) in terms of entering and analyzing data on withdrawal and destruction substandard, falsified, counterfeit drugs were were obtained on the basis of the territorial body of Roszdravravnadzor in St. Petersburg and the Leningrad region (the department of control and supervision of medical and pharmaceutical activities)

Key words: *territorial body of Roszdravravnadzor, falsified drugs, counterfeit drugs, substandard drugs, automated information system (AIS), pharmacy organization, quality system.*

REFERENCES

1. Federal Law 61 of April 12, 2010 «Ob obrashchenii lekarstvennyh sredstv»

2. Murashko M.A. Ob itogah raboty Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zdravoohraneniya v 2017 g. i planah na 2018 g. / M.A. Murashko // Vestnik Roszdravnadzora. – 2018. -№2. – S. 5-15.

3. Murashko M.A. Informacionnye sistemy dlya innovacionnogo razvitiya kontrolya (nadzora) v sfere zdravoohraneniya /M.A. Murashko, A.I. Panin, K.G. Pospelov // Vestnik Roszdravnadzora. – 2018. – №3. – S. 9-19.

4. Official site Roszdravravnadzor [roszdravnadzor.ru]. URL: http://www.roszdravnadzor.ru (Appeal date 25.02.2019).

РАЗРАБОТКА ШТАТНОГО РАСПИСАНИЯ МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНОГО ЦЕНТРА ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ПЕРСОНАЛ)

Ерохина Т.С., студ. 5 курса
Руководитель: **Марченко Н.В.**, доцент, к. фарм. н.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: tatyanaerokhina2000@gmail.com

Разработка штатного расписания многофункционального центра лекарственного обеспечения в г. Великий Новгород для фармацевтического персонала.

Ключевые слова: фармацевтический персонал, штатное расписание, нормирование труда.

В связи с перспективой создания многофункционального центра лекарственного обеспечения в г. Великий Новгород актуальным на сегодняшний день является организация рабочих мест для фармацевтического персонала и разработка штатного расписания.

Штатное расписание – это нормативный документ организации, оформляющий структуру, штатный состав и численность организации, отражает существующее или планируемое разделение труда между работниками, имеет большое значение для эффективного использования рабочих ресурсов. От правильно подобранного персонала и грамотно составленного расписания напрямую зависит деятельность любого, в том числе бюджетного учреждения. Поэтому составление штатного расписания – важный этап в построении жизнеспособной и функциональной организации.

В условиях современного фармацевтического рынка с его динамическим развитием, различными формами аптечных организаций, разнообразным ассортиментом крайне сложно создать унифицированную методологию по расчету оптимальной численности фармацевтического персонала в организации. Анализ литературных данных показал, что прежде штатные нормативы существовали, однако, разработанные НИИ Фармации и регламентированные приказом МЗ СССР №420 от 20.04.1981 методы расчета численности персонала в настоящее время утратили свое значение, а новая методология не предложена. [1] Страна перешла на новый этап экономических отношений и отказалась от обязательных требований к численности персонала аптек. Появляется вопрос, каким же образом определить оптимальное количество фармацевтических работников, поскольку существующие многочисленные методы расчета численности персонала, успешно реализуемые в других производственных сферах, не могут быть применены в розничных аптечных организациях в силу определенных особенностей фармацевтической деятельности. [1]

Методы нормирования труда и методы изучения затрат рабочего времени являются основой для создания штатного расписания как в России, так и в зарубежных странах. [4] Общепринятым методом является фотография и хронометраж рабочего времени. [3] В рамках данной работы представлен обзор исследований по изучению затрат времени провизора-технолога, провизора-аналитика и фармацевта в рецептурно-производственном отделе аптеки, а также провизора в отделе готовых лекарственных форм и анализ хронометражных карт. Результаты данного анализа и сделанные выводы могут быть использованы для разработки штатного расписания многофункционального центра лекарственного обеспечения и потому имеют практическую значимость.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каминская И.А., Методология расчёта численности фармацевтического персонала розничной аптечной организации: диссертация, канд.фарм.наук: 14.04.03 / И. А. Каминская; Пятигорская гос. фарм. академия. – Пятигорск. – 2012. – 218 с.

2. Численность персонала в аптеке // Электронное информационно-аналитическое издание <Фармацевтический вестник>.- 2010-№39 [Электронный ресурс].– Режим доступа: https://pharmvestnik.ru/articles/chislennostj-personala-v-apteke.html (дата обращения: 15.02.2019 г.)

3. Михайлова Н.И., Марцинкевич А.Ф., Ремпель А.П., Автоматизация фотохронометражных исследований трудового процесса провизора-рецептара (фармацевта-рецептара) в аптеке // Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №4. – С. 88-98

4. Каштальян, А. А. Теоретические аспекты нормирования труда в здравоохранении // Вестник ВГМУ. – 2004. – Т.3. – №1. – С.115–119.

5. О штатных нормативах персонала аптек и аптечных киосков: Приказ Минздрава №420 от 20 апреля 1981 г.//Сборник штатных нормативов и типовых штатов учреждений здравоохранения/под ред. С.П. Буренкова. – М.: Медицина, 1986. -438с.

6. Гацко Е.Н., Михайлова Н.И., Исследование трудозатрат провизора-технолога и фармацевта-ассистента в процессе изготовления лекарственных средств в аптеке // Научно-практический рецензируемый журнал <Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики>. – 2017. – №3 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://healthproblem.ru/magazines?text=131 (дата обращения: 28.02.2019)

7. Методические рекомендации по нормированию труда работников аптек лечебно-профилактических учреждений (утв. Минздравмедпромом РФ 15.07.1994 г., письмо № 31-6/107-6) // Электронная библиотека <Экономика и управление на предприятиях> [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://eup.ru/facts.asp?site=comlaw.ru&id=6E8D06ACB2 570288C3257491001965EF (дата обращения: 20.02.2019)

8. Нормативы времени на работы, выполняемые в аптеках (фармацевтических организациях), обслуживающих население (пособие для аптечных работников), утв. Минздравом России 9 октября 1997 г.// Медико-Фармацевтическая служба <WebApteka.RU> [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.webapteka.ru/phdocs/doc4927.html (дата обращения: 20.02.2019)

9. Нормы времени на обслуживание покупателей в ООО «Аптечный дом НВ»// Электронная студенческая библиотека <Studbooks.net> [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://studbooks.net/1953389/ekonomika/normy_vremeni_obsluzhivanie_pokupateley_aptechnyy (дата обращения: 27.02.2019)

10. Fisher AM, Ding MQ, Hochheiser H, Douglas GP. Measuring time utilization of pharmacists in the Birmingham free clinic dispensary.// BMC Health Serv Res – 2016 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: (дата обращения: 27.02.2019)

SUMMARY

DEVELOPMENT OF STAFFING A MULTIFUNCTIONAL CENTER OF PROVISION OF MEDICINES (THE PHARMACEUTICAL STAFF)

Erokhina T.S., 5th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Development of the staffing of the multifunctional center of drug provision in Veliky Novgorod for pharmaceutical personnel.

Key words: *pharmaceutical personnel, staffing table, measurement of work.*

REFERENCES

1. Kaminskaya I. A., Methodology for calculating the number of pharmaceutical personnel of retail pharmacy organization: dissertation, kand.farm. Sciences: 14.04.03 / I. A. Kaminskaya; Pyatigorsk state farm. Academy. – Pyatigorsk. – 2012. – 218 p.

2. Number of staff in the pharmacy / / Electronic information and analytical publication < Pharmaceutical Bulletin>.- 2010 – №39 [Electronic resource].– Access mode: https://pharmvestnik.ru/articles/chislennostj-personala-v-apteke.html (date of consultation: 15.02.2019)

3. Mikhailova N. And. Marcinkiewicz, A. F., and Rempel, A. P., automation fotohronometra studies of the labor process of the pharmacist-receptor (pharmacist-receptor) at the pharmacy // Vestnik of Vitebsk state medical University. – 2016. – Volume 15, №4. – P. 88-98

4. Kashtalyan, A. A. Theoretical aspects of regulation of labor in health care // the Bulletin of VSMU. – 2004. – Vol.3. – №1. – P. 115-119.

5. On the staff regulations of the personnel of pharmacies and pharmacy kiosks: the Ministry of health Order No. 420 dated April 20, 1981//the Collection of standard specifications and standard States healthcare institutions/ under the editorship of S. P. Burenkov. – M.: Medicine, 1986. – 438 p.

6. Gatsko E. N., Mikhailova N. And... Research of labor costs of pharmacist-technologist and pharmacist-assistant in the process of manufacturing drugs in the pharmacy // scientific and practical peer-reviewed journal <Modern problems of health and medical statistics>. – 2017. – №3 [Electronic resource]. – Access mode: http://healthproblem.ru/magazines?text=131 (date of consultation: 28.02.2019)

7. Methodical recommendations on rationing of work of employees of drugstores of treatment and prophylactic institutions (UTV. Ministry of health and medical industry of the Russian Federation 15.07.1994, letter № 31-6/107-6) / / Electronic library <Economy and management of enterprises> [Electronic resource]. – Access mode: http://eup.ru/facts.asp?site=comlaw.ru&id=6E 8D06ACB2570288C3257491001965EF (date of consultation: 20.02.2019)

8. Standards of time for work performed in pharmacies (pharmaceutical organizations) serving the population (allowance for pharmacy workers), approved. The Ministry of healthcare on October 9, 1997// Medical-Pharmaceutical <WebApteka.RU> [Electronic resource]. – Access mode: https://www.webapteka.ru/phdocs/doc4927.html (date of consultation: 20.02.2019)

9. Norms of time for customer service in LLC "Pharmacy house NV" // Electronic student library <Studbooks.net> [Electronic resource]. – Access mode: https://studbooks.net/1953389/ekonomika/normy_vremeni _ obsluzhivanie_pokupateley_aptechnyy (date of consultation: 27.02.2019)

10. Fisher AM, Ding MQ, Hochheiser H, Douglas GP. Measuring time utilization of pharmacists in the Birmingham free clinic dispensary.// BMC Health Serv Res – 2016 [Electronic resource]. – Access mode: (date of consultation: 27.02.2019)

ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДОСТУПНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ НАСЕЛЕНИЯ

Ефремова К.Г., 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*:** kristina.efremova@pharminnotech.com

В рамках научной работы разрабатывается модель многофункционального лекарственного центра, позволяющего решать основные проблемы организации лекарственного обеспечения в субъектах Российской Федерации.

Ключевые слова: *региональное лекарственное обеспечение, льготное лекарственное обеспечение, региональная модель, маломобильные граждане, доставка лекарственных препаратов.*

Министерством здравоохранения Российской Федерации принимается комплекс мер для повышения доступности лекарственных препаратов. Так, например, разрешена розничная торговля лекарственными препаратами медицинскими организациями и их обособленными подразделениями (амбулаториями, фельдшерскими, фельдшерско-акушерскими пунктами, центрами (отделениями) общей врачебной (семейной) практики, расположенными в сельских населенных пунктах, в которых отсутствуют аптечные организации [1]. Также разрешено осуществлять отпуск наркотических и психотропных лекарственных препаратов физическим лицам в медицинских организациях или обособленных подразделениях медицинских организаций, расположенных в сельских населенных пунктах и удаленных от населенных пунктов местностях, в которых отсутствуют аптечные организации[2]. В Новгородской области 179 обособленных подразделения имеют лицензию на осуществление фармацевтической деятельности. Анализ показал, что в течение 2018 года фармацевтическую деятельность оказывали 89% обособленных подразделений, имеющих лицензию на фармацевтическую деятельность. Основной причиной, по которой фармацевтическая деятельность в обособленных подразделениях не оказывалась, как показали результаты анкетирования главных врачей медицинских организаций, стала отсутствие обученного медицинского специалиста в данном обособленном подразделении.

Кроме того, в рамках перечня поручений Президента Российской Федерации от 10.11.2012 №ПР-2649, Министерство здравоохранение Новгородской области проводит работу по обеспечению граждан пожило-

го возраста лекарственными препаратами, назначенными им по медицинским показаниям врачом (фельдшером), в том числе и по доставке на дом. В рамках данного направления организуется взаимодействие между родственниками пациентов, медицинскими организациями, аптечными организациями и организациями социального обслуживания. Анализ показал, что силами медицинских работников обеспечено 15% пациентов, силами социальных работников- 39%, силами пациентов, родственников- 46 % пациентов. Прирост пациентов, нуждающихся в данной услуге, составляет примерно 4%.

Министерством здравоохранения Российской Федерации разработан и принят в первом чтении в Государственной Думе Федерального Собрания Российской Федерации проект федерального закона, который предусматривает закрепление права осуществления розничной торговли лекарственными препаратами, отпускаемыми без рецепта, дистанционным способом, а также их доставки[3]. Одной из первых компаний в России, которая частично реализует эту модель, стала компания ООО «Интернет Решения» – интернет-магазин «Озон»[4]. В Новгородской области компании, работающие с использованием подобной модели, как было установлено в нашем исследовании, отсутствуют.

ВЫВОД

Таким образом, на текущий момент в России лекарственная доступность обеспечивается за счет розничной реализации лекарственных препаратов через медицинские организации и путем взаимодействия социальных работников (в рамках предоставления социальных услуг) и родственников пациентов с медицинскими и аптечными организациями с целью получения или приобретения лекарственного препарата и осуществления его доставки по месту жительства пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
2. Федеральный закон от 08.01.1998 №3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах».
3. Проект федерального закона №285949-7 «О внесении изменений в законодательные акты Российской Федерации в части розничной торговли лекарственными препаратами дистанционным способом".
4. Генпрокуратура проверит дистанционную продажу лекарств через Ozon.ru://НовостиGMP. 2018. URL: https://gmpnews.ru/2018/12/genprokuratura-proverit-distancionnuyu-prodazhu-lekarstv-cherez-ozon-ru/. (Дата обращения: 18.03.2019).

SUMMARY

ORGANIZATION OF MEDICINES AVAILABILITY FOR THE POPULATION

Efremova K.G.
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov st, St. Petersburg, 197376, Russian Federation

This research paper develops a model of multifunctional drug center, that provides a solution for major problems of medicine provision organisation in constituent entities of the Russian Federation.

Key words: *regional medicines provision; preferential drug provision; regional model; impaired mobility citizens; drug products delivery.*

REFERENCES

1. The Federal Act of/dated 12.04.2010 №61-FZ «On the circulation of pharmaceuticals»
2. The Federal Act of 08.01.1996 №3-FZ «On Narcotic Drugs and Psychotropic Substances»
3. A bill №285949-7 «On amendments to legislative acts of the Russian Federation on retail sale of drug products using distance method»
4. The Prosecutor General's Office will investigate a distant selling of drugs through Ozon.ru:// News GMP. 2018.URL: https://gmpnews.ru/2018/12/genprokuratura-proverit-distancionnuyu-prodazhu-lekarstv-cherez-ozon-ru/

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АНАЛИТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ, ПРОВОДЯЩИХ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ

Загвозкина А.С., магистрант 2-го года обучения
Руководитель: **Дельвиг-Каменская Т.Ю.,** канд. фарм. наук., доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

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

Проведен сравнительный анализ аналитических компаний, проводящих исследования фармацевтической отрасли и являющихся поставщиками баз данных о продажах лекарственных средств (ЛС).

Ключевые слова: *маркетинговые исследования, базы данных, фармацевтические компании, аналитические компании.*

Фармацевтическая отрасль – неотъемлемая часть современного рынка. Сегодня фармацевтический сектор имеет развитую инфраструктуру, большое количество инновационных компаний, динамично развивающихся и активно конкурирующих между собой. Конкурентная борьба заставляет компании регулярно проводить маркетинговый анализ своей деятельности, который является одной из основ управленческих решений.

Аналитические исследования являются наиболее популярным видом маркетинговых исследований, которые фармацевтические компании проводят самостоятельно или с привлечением внешних исследовательских компаний. На современном рынке имеется значительное количество аналитических компаний, проводящих исследования фармацевтической отрасли: IQVIA, Headway Company, DSM, AlphaRM, Ipsos Comcon, Proxima, Gfk и др. [1].

При выборе аналитической компании фармацевтические компании опираются на опыт работы компании на рынке, отзывы клиентов, спектр предоставляемых услуг, скорость проведения исследований и поиска информации, клиентоориентированность.

В данной статье будут рассмотрены лидеры рынка аналитических услуг – поставщики данных о продажах ЛС – IQVIA, DSM и AlphaRM. Выбор приведенных поставщиков услуг для сравнительного анализа обусловлен неоспоримой важностью для фармацевтических компаний данных о продажах ЛП, которые лежат в основе оценки результативности маркетинговой стратегии; оценки положения компании и ее продуктов на рынке; анализа перспектив терапевтических ниш и пр.

IQVIA – компания, оказывающая услуги в фармацевтической и биофармацевтической областях и корпоративного аутсорсинга. Основа бизнеса – помощь в развитии и коммерциализации фармпрепаратов, то есть компания в первую очередь функционирует как контрактная исследовательская организация, но также оказывает консультационные услуги на других этапах разработки и коммерциализации лекарств. В 2016г произошло знаковое событие для компании – произошел процесс слияния с фирмой IMS Health – одним из мировых лидеров в области аналитических исследований.

DSM Group – маркетинговое агентство, оказывающее услуги в области исследования фармацевтического сектора. Компания является одним из ведущих отечественных экспертов российского фармацевтического рынка. На рынке с 1999 года.

AlphaRM – самая молодая аналитическая компания, предоставляющая и формирующая аналитические базы данных по всем сегментам фармацевтического рынка, а также осуществляющая различные виды маркетинговых исследований фармацевтической области [2].

Проведём сравнительный анализ перечисленных компаний с целью выявления сходств и различий их деятельности (табл. 1).

Таблица 1

Критерий сравнения	IQVIA	DSM	AlphaRM
Исследования:			
- импорт	+	+	-
- розничные продажи ЛС	+	+	+

Критерий сравнения	IQVIA	DSM	AlphaRM
- аудит закупок и отгрузок лекарств для лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) / аптечными учреждениями	+	+	+
- мониторинг государственных закупок	+	+	+
- продажа лечебной косметики и парафармацевтики	-	+	+
- анализ конкурентной среды	-	+	-
- паспортизация аптечных сетей	-	-	+
Территориальное поглощение:			
- субъекты РФ	-мониторинг государственных закупок – 83 субъекта	- импорт ГЛС – 82 субъекта; - программа дополнительного лекарственного обеспечения (ДЛО), закупки для ЛПУ – 83 субъекта; - заказные исследования – 55 субъектов	- аудит розничных продаж ЛС, аудит закупок ЛС аптечными учреждениями – 85 субъектов; - аудит отгрузок ЛС, аудит федерального и регионального сегментов льготного обеспечения ЛС, целевой сегмент поставок ЛС, мониторинг государственных закупок – 83 субъекта
- зарубежные площадки	Северная и Южная Америка, Европа, Африка и Азиатско-Тихоокеанский регион	Страны СНГ (Белоруссия, Украина, Казахстан, Молдова, Узбекистан, Армения и др.) и Грузия	-
Рекламные услуги	+	+	-

Стоит отметить, что каждая компания имеет свои особенности и преимущества.

IQVIA помимо исследований рынка оказывает услуги в области клинических исследований, проектного менеджмента и коммерциализации фармацевтических разработок.

Компания DSM регулярно организует и проводит конференции. Кроме того, компания еженедельно проводит обновление баз данных по России в целом, а также по Москве, Санкт-Петербургу и другим 40 регионам в отдельности. Ежемесячно производятся аналитические обзоры рынка (мониторинг объемов и структуры товародвижения фармацевтической продукции, розничный аудит фармрынка РФ, анализ емкости рынка, тенденции и прогнозы и др.) и публикуются рейтинги лекарственных препаратов. И важно, что данные отчеты являются открытыми и размещаются на сайте компании. DSM осуществляет программу специальных исследований, основанную на сборе и анализе информации о рецептурных, безрецептурных, биологически активных добавках (БАД), для конкретного клиента, без предоставления в дальнейшем в открытую продажу.

AlphaRM в феврале 2019 года представил новый инструмент анализа аптечных продаж на основе фискальных данных (ОФД). Статистический продукт будет воспроизводить перемещение лекарств через аптечные сети, опираясь на данные ОФД, он же будет дополнен собственными данными, получаемыми аналитиками от сетей – такой инструмент позволит значительно увеличить точность аудита [3].

Любая фармацевтическая компания стремится занять передовые позиции на рынке. Поэтому важно регулярно проводить анализы деятельности компании и ситуации на рынке. При выборе аналитической компании важно помнить, что компания должна отвечать необходимым требованиям, но главное, она должна предоставлять актуальные данные по заявленному вопросу. Каждая аналитическая компания старается создать уникальное направление в своей деятельности для того, чтобы привлечь клиента. Таким образом,

если деятельность аналитической компании является обширной, а ее методы уникальны, то она имеет больше шансов получить новых клиентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буянова М. В. Эволюция российского рынка маркетинговых исследований // Молодой ученый. – 2017; №42: 72-76.

2. Загвозкина А.С. Маркетинговые исследования на фармацевтическом рынке // VI Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Инновации в здоровье нации». – 2018: 125-128.

3. Акафьева Т.И., Землянова М.А. Анализ фармацевтического рынка Российской Федерации // Вестник Пермского университета. – 2013; №1: 63-66.

SUMMARY

COMPARATIVE ANALYSIS OF ANALYTICAL COMPANIES CONDUCTING THE RESEARCH OF THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Zagvozkina A.S., 2nd master
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A comparative analysis of analytical companies conducting research in the pharmaceutical industry and being suppliers of drug sales databases has been carried out.

Key words: *marketing research, databases, pharmaceutical companies, analytical companies.*

REFERENCES

1. Buyanova M. V. Evolution of the Russian market for market research // Young Scientist. – 2017; No. 42: 72-76.

2. Zagvozkina A.S. Marketing research in the pharmaceutical market // VI All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation "Innovations in the health of the nation." – 2018: 125-128.

3. Akafieva T.I., Zemlyanova M.A. Analysis of the pharmaceutical market of the Russian Federation // Bulletin of Perm University. – 2013; No. 1: 63 – 66.

МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РЫНКА ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ

Ибрагимова Р.Р., студ. 4 курса
Руководитель: **Шакирова Д.Х.**, докт. фарм. наук, проф.
Казанский государственный медицинский университет,
420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49, Российская Федерация

***E-mail*:** RI.office@yandex.ru

Проведен структурный анализ ассортимента фармацевтического рынка энтеросорбентов на федеральном и региональном уровнях, на рынке ЕАЭС. Для оценки потребительских предпочтений среди энтеросорбентов проведен социологический опрос посетителей аптечных организаций г. Казань.

Ключевые слова: *ассортимент энтеросорбентов, рынок ЕАЭС, потребительские предпочтения.*

История применения энтеросорбентов началась еще в глубокой древности: врачеватели Древнего Египта, Индии, Греции использовали древесный уголь, глину для лечения отравлений, дизентерии, желтухи и других заболеваний. В «Каноне врачебной науки», говоря об искусстве сохранения здоровья, Авиценна из семи постулатов этого искусства на третье место ставил методы очистки организма от «излишков» [3].

На Руси энтеросорбция издревле относилась к народным средствам лечения: древесным углем присыпали раны, толченый уголь давали при диарее. Так, согласно литературно-исторической версии, назначе-

ние знахарем березового угля продлило жизнь канонизированного князя Александра Невского после его возвращения из Золотой Орды.

В период Второй мировой войны адсорбенты на основе лигнина широко применяли для лечения диспепсии у военнослужащих. Успешный опыт использования подобных лекарственных средств для выведения радионуклидов у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС стал причиной новой волны интереса к энтеросорбции [3].

На сегодняшний день существует множество энтеросорбентов, и они совершенно разные – от известного с незапамятных времен древесного угля до современных ионообменных смол, от отрубей до искусственных производных поливинилпирролидона.

Цель исследования: анализ ассортимента энтеросорбентов на федеральном и региональном уровнях, на фармацевтическом рынке ЕАЭС; оценка потребительских предпочтений среди энтеросорбентов.

Методы исследования: контент-анализ государственных реестров лекарственных препаратов России, Армении, Белоруссии, Казахстана, Киргизии; структурный анализ ассортимента; математико-статистический, графический методы; социологический опрос методом «снежного кома» (snow-ball).

Для качественной характеристики системы лекарственного обеспечения аптек сорбирующими препаратами на основании полученных результатов были сформированы макро- и мезо- контуры федерального и регионального рынков (рис. 3).

В результате исследования выявлено, что на федеральном фармацевтическом рынке (рис. 1) зарегистрированы 12 международных непатентованных наименований (МНН) энтеросорбентов под 32 торговыми наименованиями (ТН), преобладают твёрдые лекарственные формы (91%), а именно таблетки (43%). Большая часть энтеросорбентов относится к ценовой категории от 50 до 500 рублей (83%). Основную долю составляют отечественные энтеросорбенты (82%).

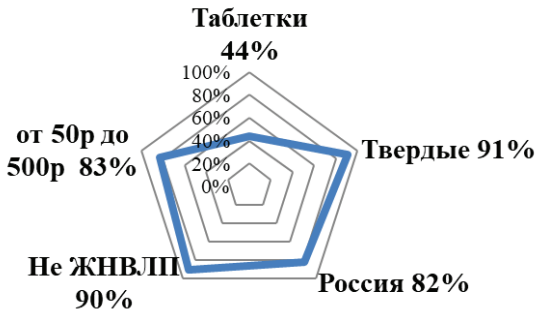


Рис. 1. Макроконтур сегмента рынка энтеросорбентов РФ

Фармацевтический рынок Республики Татарстан (рис. 2) представлен также 12 МНН энтеросорбентов, но под 25 ТН. При этом превалируют твёрдые лекарственные формы (88%). Большая часть энтеросорбентов входит по ценовой доступности в группу медиум-класса (80%). Лидирующее место среди стран-производителей занимает Россия (84%).

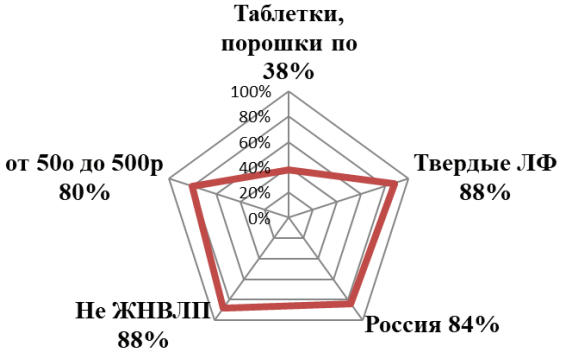


Рис. 2. Мезоконтур сегмента рынка энтеросорбентов РТ

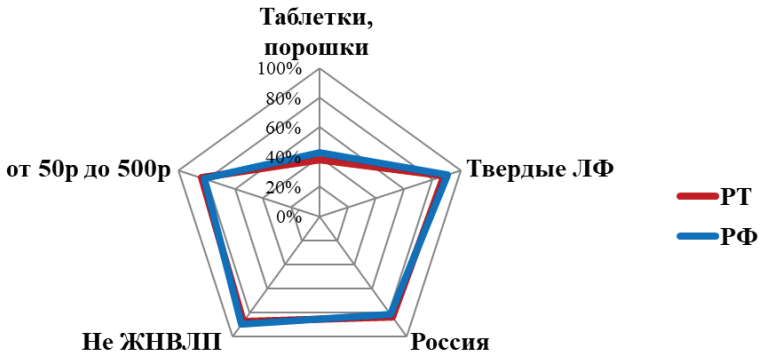


Рис. 3. Сравнительная характеристика федерального и регионального рынков

Необходимо отметить, что с 6.05.2017, после ратификации странами ЕАЭС нормативной базы регулирования обращения лекарственных препаратов в Союзе, национальные рынки обращения лекарственных средств пяти государств ЕАЭС (Армения, Белоруссия, Казахстан, Киргизия, Россия) объединились и начали работу в формате единого пространства. В результате на фармацевтическом рынке ЕАЭС в настоящее время преобладают энтеросорбенты российских производителей (89% – Армения, 23% – Белоруссия, 38% – Казахстан, 71% – Киргизия).

С целью оценки потребительских предпочтений среди энтеросорбентов был проведен социологический опрос посетителей аптечных организаций г. Казань методом «снежного кома» (snow-ball).

Из результатов проведенного социологического опроса следует, что самым достоверным источником информации о применении энтеросорбентов для респондентов являются сотрудники аптеки. Применяют препараты данной группы в основном при отравлениях (49%) или острых кишечных инфекциях (41%). Эффективность – самый важный критерий выбора (69%). Из многообразия сорбирующих препаратов долгие годы самым востребованным остается активированный уголь (34%). Большая часть опрошенных не знает о всех возможных показаниях к применению энтеросорбентов. И даже с выходом на рынок новых сорбентов активированный уголь остается лидером по спросу в данной группе.

Выводы

Проведен структурный анализ ассортимента фармацевтического рынка энтеросорбентов на федеральном и региональном уровнях, на рынке ЕАЭС. Для оценки потребительских предпочтений среди энтеросорбентов проведен социологический опрос среди посетителей аптечных организаций г. Казань.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галкина Г.А., Грибкова Е.И., Курашов М.М., Раснер Е.М. Анализ энтеросорбентов, представленных в розничном звене фармацевтического рынка. Фармация, 2017; 6: 38–41.

2. Жилякова Е.Т. Обзор российских энтеросорбционных лекарственных средств. Ремедиум, 2014; 10: 40–47.

3. Панфилова В.Н. Применение энтеросорбентов в клинической практике. Педиатрическая фармакология, 2012; 9 (6): 34–39.

4. Поляничко А. Обзор фармрынка энтеросорбентов* по состоянию на август 2017 года. Фармацевтический вестник, 2017; 36 (907). Режим доступа: https://pharmvestnik.ru/articles/vnutrennjaja-chistota-prnt-7-m10-907.html

5. Российский рынок энтеросорбентов показал значительный рост. Ремедиум. Доступно на: http://www.remedium.ru/news/detail.php?ID=71278 [Дата обращения – 31.03.2017]

SUMMARY

MARKETING RESEARCH OF ENTEROSORBENTS MARKET

Ibragimova RR, 4th year student
Kazan State Medical University,
49, Butlerova St., Kazan, 420012, Russian Federation

The structural analysis of the range of pharmaceutical enterosorbents market at the federal and regional levels, in the EAEU market was carried out. To assess consumer preferences of enterosorbents, a sociological survey was conducted among visitors to pharmacy organizations in Kazan.

Key words: *range of enterosorbents, EAEU market, consumer preferences.*

REFERENCES

1. Galkina G.A., Gribkova E.I., Kurashov M.M., Rasner E.M. Analiz enterosorbentov, predstavlennykh v roznichnom zvene farmatsevticheskogo rynka. Farmatsiya, 2017; 6: 38–41. (in Russian).

2. Zhilyakova E.T. Obzor rossiiskikh enterosorbtsionnykh lekarstvennykh sredstv. Remedium, 2014; 10: 40–47. (in Russian).

3. Panfilova V.N. Primenenie enterosorbentov v klinicheskoi praktike. Pediatricheskaya farmakologiya, 2012; 9 (6): 34–39. (in Russian).

4. Polyanichko A. Obzor farmrynka enterosorbentov* po sostoyaniyu na avgust 2017 goda. Farmatsevticheskii vestnik, 2017; 36 (907). Available at: https://pharmvestnik.ru/articles/vnutrennjaja-chistota-prnt-7-m10-907.html. (in Russian).

5. Rossiiskii rynok enterosorbentov pokazal znachitel'nyi rost. Remedium. Available at: http://www.remedium.ru/news/detail.php?ID=71278. [Accessed 31 May, 2017]. (in Russian).

ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ГОСУДАРСТВЕННОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ ЦЕН НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В РОССИИ

Иванова М.С., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Орлов А.С.,** канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** marija.ivanova@pharminnotech.com

В статье рассмотрен действующий механизм ценового регулирования на российском фармацевтическом рынке. Приведены официальные данные о динамике цен на лекарственные препараты в России. Описаны основные проблемы государственного регулирования цен на фармацевтическом рынке России.

Ключевые слова: *российский фармацевтический рынок, государственное регулирование цен, перечень ЖНВЛП, предельные отпускные цены.*

В связи с тем, что лекарственные препараты обладают социальной значимостью и должны быть доступными для населения, в России, как и во многих других странах, осуществляется государственный контроль за ценами на фармацевтическом рынке.

В настоящее время законодательной основой государственного регулирования цен на лекарственные препараты в России является Федеральный закон РФ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ. В соответствии с ним было принято постановление Правительства РФ от 29 октября 2010 г. № 865 «О государственном регулировании цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов», в котором и определены механизмы государственного регулирования цен на лекарства. В настоящее

время механизм государственного ценового регулирования на фармацевтическом рынке включает в себя [1,2]:

– утверждение Правительством РФ Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) (в действующем в 2019 г. Перечне насчитывается 735 международных непатентованных наименований (МНН) лекарственных препаратов);

– государственную регистрацию установленных производителями в соответствии с утвержденной методикой предельных отпускных цен на лекарственные препараты, включенные в Перечень ЖНВЛП, которая осуществляется на федеральном уровне;

– ведение реестра цен;

– установление органами исполнительной власти субъектов РФ согласно единой методике предельных размеров оптовых и розничных надбавок к фактическим отпускным ценам производителей, не превышающим предельные зарегистрированные

Государственная регистрация предельных отпускных цен производителей лекарственных препаратов, входящих в перечень ЖНВЛП, осуществляется Министерством здравоохранения Российской Федерации. Требования к верхнему лимиту предельных отпускных цен установлены Постановлением Правительства РФ от 08.10.2018 № 1207 «О внесении изменений в постановления Правительства Российской Федерации от 29.10.2010 г. №865 и от 15.09.2015 г. №979».

При регистрации предельной отпускной цены производителей подаваемая цена не может быть выше ранее зарегистрированной. Единая предельная отпускная цена устанавливается для каждой лекарственной формы, дозировки (концентрации, активности в единицах действия) и общего количества во вторичной (потребительской упаковке). Для данного требования существует исключение, а именно для шприц-ручек, картриджей и иных форм выпуска, совместимых с устройствами введения или форм выпуска, являющихся устройствами введения [3]. Предельная отпускная цена препарата зависит от стоимости материалов упаковки, цены на лекарственные субстанции и др. Цена рассчитывается по каждому торговому наименованию, международному непатентованному наименованию, дозировке, лекарственной форме, количеству лекарственной формы в упаковке в рамках одного регистрационного удостоверения. Ряд лекарств и лекарственных субстанций, входящих в перечень ЖНВЛП, являются импортными, на их цену также влияет изменение курса валют.

Действующий механизм ценового регулирования допускает возможность перерегистрации предельных отпускных цен производителей ЖНВЛП, которая может осуществляться не чаще одного раза в год, причем величина возможного увеличения цены не должна превышать ожидаемый годовой уровень инфляции.

Реализации действующего механизма регулирования цен на российском фармацевтическом рынке сопутствует целый ряд проблем. Для компенсации потерь, возникающих в результате недополучения прибыли от реализации ЖНВЛП, многие производители, оптовые и розничные фармацевтические компании повышают цены на нерегулируемые лекарственные препараты, что приводит к росту цен в неконтролируемом сегменте фармацевтического рынка. Так, в 2018 г. в России цены на лекарственные препараты в целом повысились на 2,9%, причем рост цен на ЖНВЛП составил 0,8%, а на лекарства, не попадающие по ценовое регулирование, – 4% [4]. Основными факторами, влияющими на рост цен на лекарственные препараты, являются ослабление рубля, внедрение новой системы маркировки, а также удорожания электроэнергии и логистики из-за повышения ставки НДС. Ограничение повышения цен на ЖНВЛП прогнозируемым уровнем инфляции приводит к тому, что в случае значительных изменений цен на материальные ресурсы, увеличения накладных и прочих расходов, повышение цены не компенсирует возрастающие расходы. В результате этого производство и реализация многих лекарств, включенных в перечень ЖНВЛП, особенно со стоимостью менее 100 руб., становится убыточным, что приводит к вымыванию дешевого сегмента с фармацевтического рынка. Кроме того, цены на лекарства регистрируются для каждого производителя индивидуально, что при различиях в ценовых обоснованиях приводит к существенному разбросу цен на аналогичные лекарственные препараты у разных фармацевтических компаний в несколько раз.

Таким образом, действующий механизм государственного регулирования цен на российском фармацевтическом рынке является недостаточно эффективным и нуждается в совершенствовании. Для получения более обоснованного заключения об имеющихся проблемах в сфере ценового регулирования на фармацевтическом рынке России требуется провести детальный анализ динамики изменений цен на лекарственные препараты, который является весьма актуальным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Орлов А.С., Халимова А.А. Ретроспективный анализ изменения законодательной базы в области ценового регулирования на фармацевтическом рынке России. Экономика и управление: научно-практический журнал, 2014; 4: 19-27.
2. Орлов А.С. Государственное регулирование цен на фармрынке России. Проблемы и перспективы. Новая аптека. Эффективное управление, 2015; 2: 34-37.
3. Постановление Правительства Российской Федерации от 08.10.2018 № 1207 «О внесении изменений в Постановления Правительства Российской Федерации от 29.10.2010 г. № 865 и от 15.09.2015 г. № 979». Доступно на: http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=309128&fld=134&dst=100001,0&rnd=0.808874778837485#0297849799750896 [Дата обращения – 01.02.2019].
4. Итоги 2018 года. Розничный сегмент фармацевтического рынка России. Доступно на: https://dsm.ru/news/566/ [Дата обращения – 19.02.2019].

SUMMARY

KEY PROBLEM OF REGULATION OF PRICES FOR MEDICINAL PRODUCT IN RUSSIA

Ivanova M.S., 1st year undergraduate student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., Saint Petersburg, 197376, Russian Federation

The article considers the current mechanism of price regulation in the Russian pharmaceutical market. The official data on the dynamics of prices for medicines in Russia are given. The main problems of state price regulation in the Russian pharmaceutical market are described.

Key words: *Russian pharmaceutical market, state regulation of prices, List of Vital and Essential Drugs, maximum sale price.*

REFERENCES

1. Orlov A.S., Khalimova A.A. Retrospective analysis of changes in the legislative framework in the field of price regulation in the pharmaceutical market of Russia. Economics and management: scientific and practical journal, 2014; 4: 19-27.
2. Orlov A.S. State regulation of prices on the pharmaceutical market of Russia. Problems and prospects. New pharmacy. Effective management, 2015; 2: 34-37.
3. The resolution of the Government of the Russian Federation of 08.10.2018 No. 1207 «On amending resolution of the Government of the Russian Federation of 29.10.2010 г. № 865 and of 15.09.2015 г. № 979». Available at: http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=309128&fld=134&dst=100001,0&rnd=0.808874778837485#0297849799750896 [Accessed 01 February, 2019].
4. Overall results of 2018. Retail segment of the Russian pharmaceutical market. Available at: https://dsm.ru/news/566/ [Accessed 19 February, 2019].

ИССЛЕДОВАНИЕ КВАЛИФИКАЦИОННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК СПЕЦИАЛИСТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ НА ПРИМЕРЕ СФЕРЫ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Иванова К.А., асп. 3 года обучения
Руководитель: **Ильинова Ю.Г.,** канд. фарм. наук, доц. каф. МФТВ
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** karolina.ivanova@pharminnotech.com

В статье представлены результаты проведенного исследования квалификационных характеристик специалистов фармацевтического профиля на примере сферы производства лекарственных средств.

Ключевые слова: *специалисты фармацевтического профиля, трудовые функции, уровень квалификации, уровень профессионального образования, группа занятий, направленность (профиль)*

В сфере обращения лекарственных средств (далее – ЛС) основу трудового потенциала составляют специалисты фармацевтического профиля (далее – ФС), которые осуществляют трудовую деятельность на всех этапах жизненного цикла ЛС. Своевременная подготовка востребованных ФС предполагает наличие описаний квалификационных характеристик – видов и задач профессиональной деятельности (далее – ПД), объектов ПД, применяемых технологий, а также используемых средств труда. На сегодняшний день документом, позволяющим определить квалификационные характеристики, необходимые работнику для выполнения определенной ТФ (далее – ТФ) [1], а также установить требования в части наименования должности, уровня профессионального образования (далее – ПО), опыта практической работы, особых условий допуска к работе, необходимых знаний и умений работника является профессиональный стандарт (далее – ПС) [2]. При этом по утвержденным ПС в области фармации затруднена возможность соотнесения описаний ТФ, выполняемых работниками, с описаниями требований к направленности (профилю) основных и (или) дополнительных программ профессионального образования (далее – профиль подготовки), поскольку ПС установлены требования к уровню ПО работника без учета профиля подготовки. Следовательно, на отдельных этапах жизненного цикла ЛС (к примеру, исследование и разработки ЛС, производство ЛС), возможно применение одного ПС для специалистов с разным уровнем ПО и профилем подготовки, что вызывает затруднение в определении перечня ТФ, выполняемых специалистами с фармацевтическим образованием.

В целях определения актуальных квалификационных характеристик ФС во 2 квартале 2018 года нами проведено исследование ТФ ФС, занятых на фармацевтических предприятиях Российской Федерации (далее – РФ), посредством применения метода фотографии рабочего дня (далее – ФРД). Изучено 170 должностей ФС в 112 структурных подразделениях. В сфере производства ЛС проанализировано 18 ТФ (по должностным инструкциям), 15 ТД (по ФРД), 8 ТФ и 69 ТД (по профессиональным стандартам) ФС. Результаты проведенного исследования ТФ ФС соотнесены с действующей системой классификаторов в сфере социально-трудовых отношений в РФ.

Отмечено, что структура и содержание ПС позволяют определить профиль подготовки специалиста, исходя из уровня квалификации (5,6 и 7 уровни), уровня ПО (высшее образование – специалитет, магистратура (далее – ВО – специалитет, магистратура), высшее образование – бакалавриат, среднее профессиональное образование (далее – ВО – бакалавриат и СПО)) и групп занятий, установленных Общероссийским классификатором занятий (2262 Провизор и 3213 Фармацевт) [2,3,4]. При этом стоит подчеркнуть, что утвержденные Минтрудом ПС в области фармации позволяют соотнести выполняемые ТФ с уровнем ПО и уровнем квалификации, но не позволяют соотнести с профилем подготовки специалистов. К примеру, в ПС Специалист по промышленной фармации в области производства ЛС (далее – ПС Специалист по промышленной фармации) установлены требования: к ПО (ВО – бакалавриат, ВО – специалитет, магистратура), уровню квалификации (6 и 7), определены группы занятий: (1223 Руководители подразделений по научным исследованиям и разработкам, 2145 Инженеры и химики, 2262 Провизоры.[5]

Согласно приказу Минтруда от 12.04.2013 года №148н, основным путем достижения 6-ого уровня квалификации является наличие ВО – бакалавриата или СПО, а 7-ого уровня квалификации – наличие ВО – специалитет, магистратура[3]. В соответствии с ПС, работник с 7 уровнем квалификации должен выполнять ТФ в части выполнения общей трудовой функции (далее – ОТФ) по управлению производством ЛС, что соответствует уровню ПО ВО – специалитет, магистратура. Для работника с 6-ым уровнем квалификации отнесены ОТФ по выполнению работ по внедрению технологических процессов при промышленном производстве ЛС, а также по разработке и сопровождению технологического процесса при промышленном производстве ЛС, что соответствует уровням ПО СПО и ВО – бакалавриат.

Соотнесение выполняемых ТФ ФС, занятых на фармацевтических предприятиях в РФ и описания ТФ, прописанных в ПС Специалист по промышленной фармации, позволяет сделать вывод, что действующее законодательство в сфере социально-трудовых отношений в РФ позволяет определить исключительно перечень ТФ, необходимый для осуществления трудовой деятельности в конкретной сфере ПД, но не предоставляет возможным установить перечень ТФ с учетом профиля подготовки. Отмечено, что в соответствии с ПС специалисты с высшим фармацевтическим образованием на производственных участках

выполняют ТФ 6 уровня квалификации (уровня СПО и ВО-бакалавриат). Результаты соотнесения ТФ ФС, занятых на фармацевтических предприятиях РФ и описаний ТФ, прописанных в ПС Специалист по промышленной фармации, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты соотнесения ТФ ФС, занятых на фармацевтических предприятиях РФ и описаний ТФ, прописанных в ПС Специалист по промышленной фармации

ПС Специалист по промышленной фармации в области производства ЛС	Результаты исследований ТФ ФС, занятых на фармацевтических предприятиях РФ
6 уровень квалификации (уровень ВО – бакалавриат или СПО)	
ОТФ Выполнение работ по внедрению технологических процессов при промышленном производстве ЛС	
ТФ Разработка технологической документации при промышленном производстве ЛС	+
ТФ Ведение технологического процесса при промышленном производстве ЛС	-
ТФ Контроль технологического процесса при промышленном производстве ЛС	+
ОТФ Разработка и сопровождение технологического процесса при промышленном производстве ЛС	
ТФ Разработка и внедрение технологического процесса для промышленного производства ЛС	-
ТФ Сопровождение технологического процесса при промышленном производстве ЛС	+
7 уровень квалификации (уровень ВО – специалитет, магистратура)	
ОТФ Управление промышленным производством лекарственных средств	
ТФ Управление процессами производства ЛС	-
ТФ Управление разработкой и оптимизацией технологического процесса производства ЛС	-
ТФ Организация работы персонала производственного подразделения	-

В заключении можно сделать вывод, что проведенное исследование ТФ специалистов с фармацевтическим образованием, занятых на фармацевтических предприятиях, подтвердило не только необходимость своевременной актуализации нормативно-правовых документов, а также важность установления связей между требованиями, установленными к профилю подготовки, и описаниями ТФ специалистов с фармацевтическим образованием. Поскольку корректное описание квалификационных характеристик ФС, представленное в ПС в области фармации, позволит подготовить востребованных специалистов на рынке труда, способных решать необходимые актуальные профессиональные задачи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трудовой кодекс Российской Федерации : Ч. III : от 30 дек. 2001 № 197-ФЗ (ред. от 03.07.2016) [Электронный ресурс] // СПС КонсультантПлюс.

2. Об утверждении методических рекомендаций по разработке профессионального стандарта» : приказ Мин-ва труда Российской Федерации от 29 апр. 2013 г. № 170н [Электронный ресурс] // СПС КонсультантПлюс.

3. Об утверждении уровней квалификации в целях разработки проектов профессиональных стандартов: приказ Мин-ва труда Российской Федерации от 12 апр. 2013 г. № 148н [Электронный ресурс] // СПС КонсультантПлюс.

4. Общероссийский классификатор занятий. ОК 010-2014 (МСКЗ-08) : принят и введен в действие приказом Росстандарта от 12 дек. 2014 г. № 2020-ст // СПС КонсультантПлюс.

5. Об утверждении профессионального стандарта «Специалист по промышленной фармации в области производства лекарственных средств» : приказ М-ва труда и социальной защиты от 22 мая 2017 г. № 430н [Электронный ресурс] // СПС КонсультантПлюс.

SUMMARY

RESEARCH QUALIFICATION CHARACTERISTICS OF SPECIALISTS OF PHARMACEUTICAL PROFILE ON THE EXAMPLE OF THE SPHERE OF PRODUCTION OF MEDICINES

Ivanova K.A., pg. 3 year of study
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The article presents the results of the study of qualification characteristics of pharmaceutical specialists on the example of the sphere of production of medicines.

Key words: *specialists of pharmaceutical profile, labor functions, qualification level, level of professional education, group of occupations, direction (profile)*

REFERENCES

1. Labour code of the Russian Federation: Part III: Federal law on 30 December. 2001 No 197- (as amended on 03.07.2016) [Electronic resource] // SPS ConsultantPlus.

2. «About the approval of methodical recommendations about development of the professional standard»: Order Dept. of Labor of the Russian Federation on April 29, 2013 No 170n [Electronic resource] // SPS ConsultantPlus.

3. On the approval of skill levels for the purpose of development of projects of professional standards: of Labor of the Russian Federation on April 12, 2013 No 148n [Electronic resource] / / SPS ConsultantPlus.

4. All-Russian classifier of occupations. OK 010-2014 (ISCO-08) : adopted and put into action by the order of Rosstandart on 12 December. 2014 No. No. 2020-st. [Electronic resource] // SPS ConsultantPlus.

5. On the approval of the professional standard « Specialist in industrial pharmacy in the production of medicines»: Order Dept. of Labor of the Russian Federation on May 22, 2017 No. 430n [Electronic resource] // SPS ConsultantPlus.

ОБЗОР ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ В РОССИИ В СФЕРЕ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ДЕМЕНЦИЕЙ

Извеков Н.В., аспирант 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: nik-zvekov@yandex.ru

В статье рассмотрена государственная политика Российской Федерации в сфере оказания помощи больным деменцией, а также перспективы ее развития.

Ключевые слова: *деменция, болезнь Альцгеймера, государственная политика, лекарственное обеспечение.*

Во всем мире конец XX и начало XXI века характеризуются процессом старения населения, выражающимся в увеличении доли граждан старшего поколения. В основном это связано с ростом продолжительности жизни и снижением рождаемости. По оценкам ВОЗ, следует ожидать удвоение доли лиц старше 60 лет – с 11% в 2000 г. до 22% в 2050 г., когда численность пожилых людей в мире увеличится с 600 млн до 2 млрд. К этому времени в мире впервые в истории будет проживать больше людей старше 60 лет, чем в возрасте до 15 лет [1].

По данным Росстата, доля численности населения в возрасте старше трудоспособного с 2009 по 2018 год выросла с 21,4% до 25,4 %. В соответствии с долгосрочным прогнозом Росстата, доля граждан старше трудоспособного возраста увеличится с 2019 по 2025 год с 25,9% до 27,7% и составит 41,3 млн. человек.

Следствием старения населения стал рост распространенности различных форм деменции, среди которых большая часть приходится на деменцию альцгеймеровского типа. Это связано с тем, что пожилой возраст – основной фактор риска развития деменции. Если в 65 лет риск развития заболевания составляет 5%, то к 80 годам –

20%. По данным ВОЗ, Россия входит в число девяти стран с наивысшим показателем распространённости деменции [2]. Однако эти выводы делаются исходя из анализа демографической ситуации и носят оценочный характер.

В конце 2018 года появилась информация о том, что Минздрав России планирует провести исследование по подсчету количества людей пожилого и старческого возраста, страдающих деменцией. Предварительную статистику планируется получить весной 2019 года. Актуальные данные о распространённости заболевания необходимы для постановки задач планируемой национальной программы борьбы с деменцией. Использовать имеющуюся медицинскую статистику для характеристики реальной картины не представляется возможным, поскольку соответствующие диагнозы врачами в России ставятся крайне редко (в частности, в связи с последствиями ограничения дееспособности людей).

По мнению экспертов ВОЗ, акцент в развитии психиатрической помощи лицам пожилого и старческого возраста должен быть сделан на внебольничных формах оказания помощи. Это обусловлено как экономической целесообразностью, так и современной гуманистической установкой на предотвращение социальной дезадаптации пожилых людей. В странах с развитой системой социальной помощи около 60% пациентов с деменцией альцгеймеровского типа продолжают проживать дома [3]. С другой стороны, уход за больными создает нагрузку и значительно осложняет жизнь семей. На поздних стадиях деменции больные не могут самостоятельно передвигаться, не осознают, где они находятся и какие совершают действия. На этой стадии им необходим постоянный квалифицированный уход, требующих определенных знаний и навыков, которые можно получить только при прохождении специализированных курсов. В США в 2015 году 15,9 млн человек из числа родственников и друзей больных деменции потратили 18,1 млрд часов на неоплачиваемую помощь, расчетная экономическая ценность которой составляет 221,3 млрд долл. В США в результате сокращения рабочего времени в связи с необходимостью ухода за больными или вынужденного увольнения с работы попечители теряют в среднем около 15 тыс. долл. годового дохода.

В России основная нагрузка по уходу за лицами, страдающими деменцией, также приходится на членов семьи, поскольку лишь один из 36 больных с умеренной и тяжелой стадией заболевания имеет возможность быть помещенным в специализированный стационар. Большая часть средств на содержание лиц, страдающих деменцией, поступает от родственников, финансовое положение которых оказывается одним из основных факторов, предопределяющих характер и уровень оказываемой помощи.

Государство оказывает социальную поддержку больным деменцией при получении первой или второй группы инвалидности (критерии для установления групп инвалидности регулируются приказом Министерства труда и социальной защиты РФ от 17 декабря 2015 г. № 1024н). В этом случае больные относятся к контингенту федеральных льготников и имеют право на получение социального пакета, включая бесплатное лекарственное обеспечение, или денежную компенсацию. Они также получают право на пенсию по инвалидности, компенсацию затрат на приобретение средств реабилитации, льготы при оплате коммунальных услуг и налогов. Помимо этого, тяжелые формы деменции относятся к психическим заболеваниям, при которых у инвалида есть право на дополнительную жилую площадь.

В реальности все эти меры поддержки оказываются доступными лишь частично, особенно если учесть сложившуюся практику с постановкой диагнозов. Улучшить сложившую ситуацию призвана «Комплексная междисциплинарная программа профилактики, раннего выявления, диагностики и лечения когнитивных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста до 2025 года», разработанная совместно Российской ассоциацией геронтологов и гериатров, Российским обществом психиатров, Всероссийское общество неврологов и др., которая передана на рассмотрение в Минздрав России. В программе обозначены следующие проблемы: недооценка значимости когнитивных и сопутствующих им расстройств в пожилом и старческом возрасте; стигматизация больных с деменцией; низкий уровень осведомленности о деменции как среди населения, так и во врачебном сообществе; отсутствие специализированных кабинетов диагностики и лечения больных в большинстве регионов; отсутствие эпидемиологических исследований, дающих объективную информацию о распространённости деменции в масштабах страны; недостаточная активность научных исследований, направленных на разработку методов профилактики, ранней диагностики и лечения когнитивных расстройств; недостаточная разработанность адекватной государственной стратегии, направленной на поддержку людей старшего возраста в целом и пациентов с деменцией, в частности [4]. Реализация разработанной программы предполагает интеграцию медицинских и социальных служб, координированное развитие современных видов медицинской и социальной помощи больным деменцией и их семьям.

На решение проблем пожилых людей, в том числе страдающих деменцией, направлен национальный проект «Демография», в рамках которого планируется: производить дополнительный скрининг для выявления заболеваний у пожилых людей; производить транспортировку пациентов старше 65 лет, проживающих в сельской местности, в медицинские учреждения на специализированном транспорте; строительство гериатрических центров, отделений и создание системы долговременного ухода за пожилыми и инвалидами. По плану количество гериатрических коек к 2024 году должно увеличиться с 2,4 тыс. до почти 7 тыс., а количество профильных специалистов должно достигнуть 2 тыс.

Таким образом, в настоящее время деменция является одной из самых острых социальных и медицинских проблем, что обусловлено увеличением числа людей пожилого и старческого возраста. Долгое время данная проблема находилась на периферии государственной политики в сфере здравоохранения и социального развития. В последнее время ситуация начала меняться, однако, по мнению экспертов, требуется разработка национальной политики и плана действий в отношении борьбы с деменцией, как к этому призывает ВОЗ [5]. Достойное место в комплексе мер социальной поддержки должно занять лекарственное обеспечение пациентов с деменцией, отвечающее современным требованиям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гринин В. М., Шестемирова Э. И. Демографическое старение в России на современном этапе. Вестник Российской академии медицинских наук. 2015; 70 (3): 348-354.

2. Залуцкая Н. М. Проблемы долгосрочной терапии деменции. Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. 2016; 2: 78-85.

3. Михайлова Н. М. Организация внебольничной геронтопсихиатрической помощи при деменции и когнитивном снижении. Часть II: Клиническая и экономическая эффективность деятельности клиник памяти и Альцгеймеровских центров. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2017; 117 (7): 89-98.

4. Батмитова Р. Р. Деменция у пожилых людей как актуальная проблема современности. Евразийское Науч. Объединение. 2018; 2 (6/40): 118-120.

5. Анисимов В. Н., Серпов В. Ю., Финагентов А. В. Новый этап развития геронтологии и гериатрии в России: проблемы создания системы гериатрической помощи. Часть 1. Актуальность, нормативная база. Успехи геронтологии. 2017; 30 (2): 158-168.

SUMMARY

REVIEW OF GOVERNMENT POLICIES IN THE CARE PROVISION FOR PATIENTS WITH DEMENTIA IN RUSSIA

Izvekov N. V., 2th year graduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The dealt with the state policy in the Russian Federation in the field of care provision for patients with dementia, as well as the prospects for its development.

Key words: *dementia, Alzheimer's disease, state programs, medicines' provision.*

REFERENCES

1. Grinin V. M., Shestemirova Je. I. Demograficheskoe starenie v Rossii na sovremennom jetape. Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk. 2015; 70 (3): 348-354 (in Russian).

2. Zaluckaja N. M. Problemy dolgosrochnoj terapii demencii. Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii im. V. M. Behtereva. 2016; 2: 78-85 (in Russian).

3. Mihajlova N. M. Organizacija vnebol'nichnoj gerontopsihiatricheskoj pomoshhi pri demencii i kognitivnom snizhenii. Chast' II: Klinicheskaja i jekonomicheskaja jeffektivnost' dejatel'nosti klinik pamjati i Al'cgejmerovskih centrov. Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. C. C. Korsakova. 2017; 117 (7): 89-98 (in Russian).

4. Batmitova R. R. Demencija u pozhilyh ljudej kak aktual'naja problema sovremennosti. Evrazijskoe Nauch. Obedinenie. 2018; 2 (6/40): 118-120 (in Russian).

5. Anisimov V. N., Serpov V. Ju., Finagentov A. V. Novyj jetap razvitija gerontologii i geriatrii v Rossii: problemy sozdanija sistemy geriatricheskoj pomoshhi. Chast' 1. Aktual'nost', normativnaja baza. Uspehi gerontologii. 2017; 30 (2): 158-168 (in Russian).

РИСКИ ПРИ СОЗДАНИИ НОВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА И ВНЕДРЕНИИ ЕГО В ПРОИЗВОДСТВО

Корнеева К.В., магистрант 2 года обучения
Руководитель: **Орлов А.С.,** канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

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

В статье представлено описание возможных рисков, возникающих при создании нового лекарственного препарата и внедрении его в производство. Рассмотрены инновационные, коммерческие, инвестиционные, ценовые риски, а также риски для качества, которые наиболее характерны для фармацевтического производства.

Ключевые слова: *риск, риск-менеджмент, инновационные риски, коммерческие риски, инвестиционные риски, ценовые риски, риски для качества.*

Хозяйственная деятельность в любой отрасли влечет за собой большое количество различных рисков, угрозу неопределенности, которые возрастают в условиях продвижения инноваций и растущей конкуренции [1]. Именно поэтому развитие риск-менеджмента, его практическое применение приобрели в настоящее время особенную актуальность, когда лидирующие позиции занимают лишь те компании, которые рискуют, но при этом эффективно контролируют риски и управляют ими [2].

Фармацевтическая отрасль, обладающая такими особенностями, как высокая социальная значимость, наукоемкость, высокотехнологичность, длительность разработки продукции, частое обновление ассортимента и интенсивное развитие также неразрывно связана с применением риск-ориентированного подхода.

Фармацевтические компании при создании нового лекарственного препарата и внедрении его в производство сталкиваются с различными рисками. В первую очередь следует отметить возникновение инновационных рисков, то есть рисков НИОКР (Research and Development, R&D), которые образуются в связи с тем, что в фармацевтической отрасли действует сложная и длительная система разработки и внедрения на рынок новой продукции – оригинальных лекарственных препаратов. В таблице 1 представлена структура инвестиций в научно-исследовательские разработки по стадиям фармацевтического процесса.

Таблица 1

Структура инвестиций в научно-исследовательские разработки по стадиям фармацевтического процесса

Стадии	Число пациентов	Продолжительность	Содержание	Доля от общих инвестиций в НИОКР,%
Доклинические испытания		4 года	Синтез новых субстанций, биологический скрининг, фармакологическое тестирование	27
Клинические испытания, в том числе:		7 лет		54
Фаза 1	20–100 здоровых волонтеров	До 1 года	Тестирование на токсичность, безопасность. Выбор оптимальной дозы	8

Стадии	Число пациентов	Продолжительность	Содержание	Доля от общих инвестиций в НИОКР,%
Фаза 2	Несколько сотен пациентов	1–2 года	Оценка эффективности и выявление побочных эффектов	13
Фаза 3	От нескольких сотен до нескольких тысяч пациентов	2–4 года	Подтверждение эффективности и побочных эффектов при длительном применении	33
Одобрение и разрешение		2–3 года		5
Фаза 4 (дополнительные испытания)	Несколько тысяч пациентов	Варьируется	Определение новых потребителей, сравнение с другими лекарствами, определение клинического эффекта и долгосрочной безопасности медикамента на широкой выборке пациентов и соответствие условиям разрешительной документации	14

Источник: [3]

Как видно из таблицы 1, продолжительность пути оригинального лекарственного препарата до потребителя может достигать 15 лет. Причем цена разработки нового лекарства обычно измеряется в нескольких миллиардах долларов. Однако многие фармацевтические компании целенаправленно идут на большие риски, вкладывая в разработку новых препаратов огромные финансовые ресурсы, поскольку в случае, если новый лекарственный препарат успешно пройдет все стадии разработки и исследований и выйдет на рынок, то компания-разработчик получит исключительное право на его производство, что даст возможность не только вернуть вложенные в разработку средства, но и заработать высокую прибыль. После истечения срока действия патента на рынке появляется немалое количество дженериков, то есть аналогов оригинального лекарственного препарата, имеющих более низкую стоимость, что в итоге приводит к возникновению коммерческих рисков, связанных со снижением объемов реализации и прибыли. Инновационные риски характерны также и для производителей дженериковых лекарственных препаратов, которые вынуждены конкурировать не только с оригинальным препаратом, но и с прочими аналогами, имеющимися на рынке. Инновационный риск определенным образом связан с еще одним видом риска – инвестиционным (а именно – селективным), который представляет собой риск потерь или упущенной выгоды из-за неправильного выбора объекта инвестирования на определенном рынке.

При создании нового лекарственного препарата также возникает ценовой риск, который связан с определением цены на реализуемую предприятием продукцию, а также определением цены на необходимые средства производства, используемое сырье, материалы, топливо, энергию, рабочую силу и капитал. Установив ошибочную цену на новый продукт, производитель рискует нести потери части выручки от реализации.

Помимо инновационного, коммерческого, инвестиционного, ценового рисков, которые относятся к предпринимательским рискам и связаны с финансовыми потерями, в сфере фармацевтического производства возникают также риски для качества. Риски для качества фармацевтической продукции – это риски в первую очередь для потребителя (пациента) [4]. Производитель лекарственных препаратов, держатель регистрационного удостоверения и государственные органы, регулирующие сферу обращения лекарств, несут ответственность перед пациентом за эффективность и безопасность продукции, поступающей на рынок. Безопасность основана на современных подходах к управлению рисками. Она не означает полное отсутствие рисков, поскольку это лишь уверенность в знании, какие «опасные» события могут произойти и какое влияние они окажут на качество продукции и как следствие – на потребителя. Риски для качества лекарств состоят в том, что во многих случаях невозможно получить пользу от применения лекарственного препарата без какого-либо приемлемого риска. Лекарственный препарат считается безопасным, если имеет «приемлемые» риски и подтвержденный положительный эффект от применения.

Таким образом, одним из важнейших условий для успешной разработки нового лекарственного препарата и внедрения его в производство является эффективное управление рисками, которое становится залогом качества выпускаемой продукции, соблюдения нормативной документации и получения ожидаемой прибыли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балдин К.В., Воробьев С.Н. Управление рисками: учебное пособие. М.: ЮНИТИ-ДАНА; 2012: 511.
2. Иванов А.А., Олейников С.Я., Бочаров С.А. Риск-менеджмент: учебное пособие. М.: ЕАОИ; 2008: 193.
3. Кондратьев В.Б. Глобальная фармацевтическая промышленность. Доступно на: http://www.perspektivy.info/print.php?ID=96421 [Дата обращения – 18.02.2019].
4. Хамид Моллах А., Гарольд Майк Лонг, Бейсмент С. Управление рисками в фармацевтическом производстве. 1 изд. М. : ВИАЛЕК; 2014: 472.

SUMMARY

RISKS IN CREATING A NEW DRUG AND INTRODUCING IT IN PRODUCTION

Korneeva K.V., 2nd year undergraduate student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., Saint Petersburg, 197376, Russian Federation

The article presents a description of the possible risks arising from the creation of a new drug and its introduction into production. Innovative, commercial, investment, price risks, as well as quality risks that are most typical for pharmaceutical production are considered.

Key words*: risk, risk management, innovation risks, commercial risks, investment risks, price risks, quality risks.*

REFERENCES

1. Baldin K.V., Vorobyov S.N. Risk Management: textbook. M.: YUNITI-DANA; 2012: 511.
2. Ivanov A.A., Oleynikov S.Y., Bocharov S.A. Risk management: a study guide. M.: EAOI; 2008: 193.
3. Kondratyev V.B. Global pharmaceutical industry. Available at: http://www.perspektivy.info/print.php?ID=96421 [Accessed 18 February 2019].
4. Hamid Mollah A., Harold Mike long, Basement S. Risk Management in pharmaceutical manufacturing. 1st ed. M.: VIALEK; 2014: 472.

МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НАЗАЛЬНЫХ СРЕДСТВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РИНИТОВ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ НА РЕГИОНАЛЬНОМ РЫНКЕ

Королевская О.С., асп. 1 года обучения, Давыдова В.В., асп. 3 года обучения
Руководитель: **Насакин О.Е.**, докт. хим. наук, проф.
Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова
428015, г. Чебоксары, Московский пр., д.15, Российская Федерация

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

Был проведен структурный анализ ассортимента назальных средств для лечения ринита различной этиологии, ценовая сегментация, выявлены потребительские предпочтения, даны рекомендации по оптимизации ассортимента назальных средств в аптечных учреждениях.

Ключевые слова: *фармацевтический рынок, ринит, назальные средства.*

Заболевания дыхательной системы являются наиболее распространенными среди детского и взрослого населения. Ринит может быть, как проявлением инфекционного процесса, так и заболеваний другой этиологии [4].

Лекарственные средства (ЛС), используемые для лечения заболеваний полости носа согласно анатомо-терапевтическо-химической классификации (АТХ-классификация) относятся к разделу R – дыхательная система, группе препараты для лечения заболеваний носа. В этой группе 2 подгруппы: деконгестанты и другие препараты для местного применения и деконгестанты для системного применения [2].

В 2018 г (как и в 2017 г) препараты группы R для лечения заболеваний респираторной системы занимают в рейтинге стоимостного объема фармацевтического рынка 3 строку [1].

Ввиду многообразия средств, используемых при заболеваниях полости носа, формы выпуска, дозировок необходимо структурировать и оптимизировать ассортимент в аптеках в целях повышения прибыльности товарной группы отсутствия дефектуры, удовлетворенности спроса.

Экспериментальная часть

По данным Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) РФ по состоянию на 01.03.2019 зарегистрировано 388 лекарственных препаратов, применяемых при ринитах, большую часть которых составляют α2-адреномиметики (деконгестанты).

Лидерами российского фармацевтического рынка по числу зарегистрированных торговых наименований являются лекарственные препараты с МНН ксилометазолин, нафазолин и оксиметазолин. При этом примерно половина всех зарегистрированных торговых наименований приходится на лекарственный препарат с МНН ксилометазолин (он входит в перечень ЖНВЛП). В 2018 г. в РФ впервые зарегистрированы в качестве лекарственных препаратов- средства с антибактериальным эффектом, содержащие протеинат серебра (10 торговых наименования).

По форме выпуска доли распределены следующим образом: большая часть приходится на спреи (56%), чуть меньшую долю занимают капли, 3,1% приходится на гели, мази и поровну занимают долю растворы для ингаляций и драже и растворы для приема внутрь (растительного происхождения, относятся к АТХ-группе R-07 «Другие препараты для лечения органов дыхания).

Наибольшую долю занимают отечественные производители назальных средств для лечения ринита – 46,65%.

Всего в ассортименте аптек Чувашской Республики с учетом дозировок, формы выпуска, объема имеются 123 позиции средств для лечения ринита. Среднемесячный объем закупки по региону составляет 1 472 119,36 руб, что составляет примерно 2,34% от общей емкости рынка.

В результате анализа усредненных оптовых цен на назальные препараты, представленные на фармацевтическом рынке Чувашской Республики, установлено, что доля равномерно распределилась в ценовом сегменте от 50 до 300 руб: 75,3 руб. – 17,05%, 148,21 руб. – 28,68%, 228,42 руб – 20,93%. Средняя стоимость 1 упаковки назального средства составляет 162,49 руб.

Был проведен АВС-анализ по количеству проданного товара и по реализованной наценке. В таблице ниже рейтинг ТОП-10 продаваемых лекарственных препаратов в Чувашской Республике, применяемых при заболеваниях полости носа. И по количеству проданных упаковок и по реализованной наценке нафтизин занимает первое место.

Таблица

ТОП-10 продаж в категории средства от насморка за 2017-2018 гг в Чувашской Республике в натуральном выражении (%)

Рейтинг по доле натурального объема 2018	Торговое наименование	Доля натурального объема		Группа АВС	Группа АВС	Доля объема реализованной наценки		Группа АВС	Группа АВС
		2017	2018	2017	2018	2017	2018	2017	2018
1	Нафтизин капли в нос 0,1% 20 мл	15,11	20,88	A	A	14,91	46,17	A	A
2	Ксилен капли наз. 0,1 % 10 мл	28,94	10,66	A	A	3,20	0,00	A	C
3	Ксимелин Эко с ментолом 0,1 % 10 мл	0,00	7,44	C	B	0,00	1,14		C

Рейтинг по доле натурального объема 2018	Торговое наименование	Доля натурального объема		Группа АВС	Группа АВС	Доля объема реализованной наценки		Группа АВС	Группа АВС
		2017	2018	2017	2018	2017	2018	2017	2018
4	Ринонорм 0,1%спрей назальный 10мг/15 мл	8,07	5,29	A	B	1,36	7,88	C	A
5	Сиалор рино 0,025%2мл №5 капли наз.	0,00	4,35	C	B	0,00	0,00		C
6	Ксимелин капли в нос 0,1% фл 10 мл	0,00	4,21	C	B	0,00	0,00		C
7	Риностоп капли наз. 0,1 % 10 мл	1,28	3,76	B	B	0,27	1,45	C	C
8	Сиалор аква 10мл №10 капли назальные	0,77	3,26	B	B	3,12	10,4	B	A
9	Отривин спрей назальный 0,1% 10 мл.	0,26	2,96	C	B	-1,26	0,00	C	C
10	Галазолин капли наз. 0,1% 10 мл	3,46	2,51	A	B	1,10	4,07	C	B

Первое место в рейтинге в стоимостном выражении принадлежит ЛС ксимелин Эко с ментолом 0,1% 10 мл (9,81%), тогда как по количеству проданных упаковок он занимает лишь третье место (7,44%), уступая нафтизину и ксилену, а по валовому доходу – лишь 5 место (1,14%).

Ксимелин Эко относится к ЛС от 100 до 200 руб., подтверждая результаты анализа структуры ценовых сегментов. Он показал, что в стоимостном выражении наибольшим спросом обладают ЛС в ценовом диапазоне от 100 до 300 руб, при этом сдвиг происходит в сторону увеличения, что совпадает с общероссийскими данными.

Ксилометазолин, оксиметазолин и нафазолин преобладают в структуре назначения врачей (37,5%, 18,8%, 25%), в рекомендациях фармацевтических работников – преимущественно ксилометазолин, оксиметазолин, тетризолин (48,32%, 32,8%,37,5%). Среди приобретаемых посетителями аптек препаратов преобладает нафазолин (31,91%).

Вывод

Для оптимизации ассортимента необходимо формирование «жесткой» ассортиментной матрицы, распределение ассортимента по товарным и ценовым группам, учитывать наличие/отсутствие маркетинговых договоров с производителями, активности производителей, национальных клинических рекомендаций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аналитический обзор «Фармацевтический рынок России. Итоги 2018 года» // DSM Group [сайт]. [2019].URL https://dsm.ru/news/566/ (дата обращения 01.02.2019 г.)

2. Вишнева Е.А., Намазанова-Баранова Л.С. Селимзянова Л.Р., Алексеева А.А. Риниты у детей: современные аспекты диагностики и лечения. //Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т. 13, № 2. – С. 150-157.

3. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – 2019. – Режим доступа: http://www.drugreg.ru/FPI/default.asp, свободный (дата обращения 01.03.2019)

4. Лопатин А.С. Ринит: патогенетические механизмы и принципы фармакотерапии. – М.: Литтера, 2013. – 368 с.

5. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 10 декабря 2018 года N 2738-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2019 год «.

SUMMARY

MARKETING RESEARCHES OF NATIONAL MEANS IN THE TREATMENT OF RHINITIS OF DIFFERENT ETIOLOGY IN THE REGIONAL MARKET

Korolevskaya O.S, 1th year PhD student, Davydova V.V., 3th year PhD student
Chuvash State University;
15, Moskovsky prospect, Cheboksary, 428015, Russian Federation

A structural analysis of the range of nasal remedies for the treatment of rhinitis of various etiologies, price segmentation was carried out, consumer preferences were identified, recommendations were given on optimizing the assortment of nasal preparations in pharmacies.

Key words: *pharmaceutical market, rhinitis, nasal drugs.*

REFERENCES

1. Analytical review «Pharmaceutical market of Russia. Results 2018 Years» // DSM Group [site]. [2019] .URL https://dsm.ru/news/566/ (appeal date 01.02.2019)

2. Vishneva E.A., Namazanova-Baranova L.S. Selimzyanova L.R., Alekseeva A.A. Rhinitis in children: modern aspects of diagnosis and treatment // Pediatric Pharmacology. – 2016. – Vol. 13, No. 2. – P. 150-157.

3. The state register of medicines [Electronic resource]. – 2019. – Access mode: http://www.drugreg.ru/FPI/default.asp, free (access date 01/03/2019)

4. Lopatin A.S. Rhinitis: pathogenetic mechanisms and principles of pharmacotherapy. – M .: Litter, 2013. – 368 p.

5. Order of the Government of the Russian Federation of December 10, 2018 N 2738-p «On approval of the list of essential and essential drugs for 2019».

ФАС ПРОТИВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ: УЖЕСТОЧЕНИЕ ТРЕБОВАНИЙ К РЕКЛАМЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Кочерба М.С., Сычев И.С., студ. 4 курса
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*:** kocherbamaria@gmail.com

Изучение судебной практики в отношении рекламы лекарственных препаратов показало необходимость создания документа, конкретизирующего требования к рекламным кампаниям препаратов. В данной статье дана характеристика Рекомендациям по соблюдению законодательства о рекламе безрецептурных лекарственных средств, разработанным отраслевыми ассоциациями и одобренным ФАС России 7 ноября 2018 года.

Ключевые слова: *реклама, лекарственный препарат, Федеральная антимонопольная служба (ФАС), регулирование рекламы.*

ФАС критично относится к рекламе лекарственных препаратов, нередко вынося решения о признании некоторых рекламных роликов нарушающими законодательство. Пиком активности ФАС в рамках “антирекламной” деятельности стало разбирательство в отношении рекламы нескольких препаратов компании «Санофи Россия», в том числе «Но-шпа», «Магне В6» и «Зодак». ФАС признала, что в рекламе «Но-шпы» присутствовала гарантия наступления положительного эффекта, реклама препарата «Магне В6 Форте» создавала у здорового человека впечатление о необходимости применения препарата, а реклама «Магне В6» выходит за пределы показаний инструкции по применению [2]. В рекламе препарата «Зодак» рекламодатель гарантирует, что препарат начинает действовать через 20 минут после приёма, и это даже прописано в инструкции по применению, однако, по результатам исследований, такой результат достигается

только в 50% случаев. ФАС усмотрела в этом нарушение закона в обманутых ожиданиях остальных 50% потенциальных потребителей.

В чем обычно обвиняют фармкомпании? Руководитель проектов фармацевтического направления Vegas Lex Мария Борзова обобщила практику административных дел, возбужденных ФАС в 2017 г. [1]. Во-первых, *употребление сочетаний со словом «быстро»:* действует быстро, быстро уничтожает, быстрое воздействие. Во-вторых, употребление сочетаний – *действует долго, положительный эффект* в X количестве случаев, в отличие от… В-третьих, использование сочетаний – *эффективный и безопасный, лучший, единственный, марка номер один, золотой стандарт, единственное средство, бережное лечение, стильное решение*.

Весной 2017 года фармпроизводители обратились к ФАС с просьбой конкретизировать требования закона о рекламе, выработать документ, призванный помочь избежать в будущем претензий к рекламным роликам ЛП. Изначально представители ФАС эту идею поддержали, но подчеркнули, что это дело самих фармкомпаний, это должно быть добровольное ограничение, но никак не ограничение со стороны антимонопольного органа. Спустя полгода ФАС пошла навстречу, согласившись начать диалог на основе аналитического обзора по правоприменительной практике ФЗ «О рекламе», подготовленного совместными усилиями Ассоциации европейского бизнеса (АЕВ), Ассоциации международных фармацевтических производителей (AIPM), Ассоциации российских фармацевтических производителей (АРФП) и Союза профессиональных фармацевтических организаций (СПФО). Для начала они опросили всех своих членов на предмет того, какие нормы законодательства о рекламе наиболее дискуссионные, по их мнению. В итоге названы нормы о гарантии эффективности, соответствии свойств лекарственных препаратов инструкциям по применению и другие. «Участникам рынка трудно определить грань гарантии положительного эффекта и пределы возможности использования инструкции по применению», – прокомментировала результаты опроса представитель AIPM Ирина Шейкха [3].

Наконец, в ноябре 2018 года был выпущен документ, очертивший многие спорные аспекты, касающиеся рекламы безрецептурных препаратов, и одобренный ФАС, – «Рекомендации по соблюдению законодательства о рекламе безрецептурных лекарственных средств». Непосредственное участие в создании рекомендаций принимали ассоциации СПФО, АРФП, AIPM, юристы и специалисты Института русского языка им. В.В. Виноградова [4]. Цель документа – формирование единообразной и непротиворечивой практики для того, чтобы избежать ошибок при подготовке рекламных материалов.

Рекомендации представляют собой свод самых распространенных ошибок, допускаемых компаниями при рекламе продуктов, в них же есть подробные примеры, как этих ошибок избежать.

Структура Рекомендаций такова: в каждом разделе, посвящённом одной из спорных ситуаций, приводится выдержка из закона, а затем предлагаются рекомендации для рекламодателей.

Например, в разделе *«Недостоверные сведения о характеристиках товара. Сообщение о свойствах препаратов, выходящих за пределы показаний в инструкциях по применению»* сказано, что информация о лечебных свойствах препарата должна подтверждаться его инструкцией, стандартами медицинской помощи или иными утверждёнными Минздравом РФ документами, а также другими документами, не противоречащими инструкции. В рекламе допустимо использовать общеупотребительные слова – синонимы указанных в инструкции показаний к применению (например, «насморк», «кашель», «простуда»), однако смысл таких слов не должен выходить за рамки инструкции. Соответственно, сведения, противоречащие инструкции по применению препарата, реклама содержать не должна [5].

В разделе *«Некорректные сравнения и недостоверные преимущества»* говорится, что при использовании в рекламе сравнения одного лекарственного препарата с другим необходимо: 1) проводить сравнение по сопоставимым характеристикам (схожий состав, механизм действия, способ приема и т.д.) на основе точных и научно обоснованных данных и достоверных сведений; 2) не допускать высказываний, порочащих деловую репутацию конкурентов.

Ситуация, вызывающая наибольшее количество обсуждений, – *«Гарантия эффективности»* – в документе раскрывается следующим образом. Как и сам федеральный закон, Рекомендации не допускают использования в рекламе слов и выражений, указывающих на гарантированное наступление конечного результата. В дополнение они приводят в качестве иллюстрации список допустимых и недопустимых слов и выражений. Например: нельзя сказать «вылечит, устранит, снимет (боль, спазм) и т.п.», но можно сказать «лечит, способствует лечению, защищает, помогает снимать, борется, атакует и т.п.»

Нельзя: «победа, излечение, полное избавление», можно: «причина, заболевание, симптомы (включая конкретные виды симптомов), проблема, лечение, действие»

Нельзя: «непременно, неизбежно, гарантированно, навсегда», можно: «бережно, существенно, несущественно, удобно, нежно, мягко»

Нельзя: «быстро», но можно: «в течение двух минут препарат начинает всасываться, быстро всасывается, распределяется» (если эта информация есть в инструкции).

Использование в рекламе слов «быстро», «долго» и аналогичных им недопустимо в отношении характеристик терапевтического действия рекламируемого препарата, его лечебного эффекта, лечебных свойств препарата. В отношении иных, потребительских, характеристик препарата слова «быстро», «долго», «медленно» и прочие допустимы (например, «таблетка быстро растворяется на языке», «препарат долго хранится» и т.д.).

Помимо вышеперечисленных есть также разделы «Отсутствие части существенной информации о рекламируемом товаре», «Реклама не должна способствовать созданию у здорового человека впечатления о необходимости применения объекта рекламирования» (кроме препаратов для профилактики заболеваний), «Предположения о наличии заболеваний», «Использование в рекламе образов медицинских и фармацевтических работников», «Суррогатная реклама» (реклама запрещенного к рекламированию товара через рекламу другого объекта), «Предупреждение о противопоказаниях, необходимости ознакомления с инструкцией или получения консультации специалиста», «Непристойные и оскорбительные образы».

В документе указано, что рекомендации подлежат исполнению ассоциациями и компаниями, которые их подписали. Любая компания может поставить подпись под ним. Уже в процессе подготовки Рекомендаций ФАС отметила снижение количества выявленных нарушений, поэтому ведомство возлагает большие надежды на новый документ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Спасение рекламирующих. ФАС против цензуры рекламы безрецептурных препаратов. Фармацевтический вестник. 25.04.2017. Режим доступа: http://www.pharmvestnik.ru/publs/lenta/v-rossii/spasenie-reklamirujuschix-prnt-17-m4-885.html

2. Андрей Кашеваров: нарушая закон о рекламе, фармпроизводители могут спровоцировать рост размера штрафов. Фармацевтический вестник. 5.09.2017. Режим доступа: https://www.pharmvestnik.ru/publs/lenta/v-rossii/andrej-kashevarov-narushaja-zakon-o-reklame-farmproizvoditeli-mogut-sprovotsirovatj.html

3. Фармотрасль просит ФАС разработать рекомендации по применению законодательства о рекламе. Фармацевтический вестник. 3.10.2017. Режим доступа: https://www.pharmvestnik.ru/publs/lenta/v-rossii/bystroe-reshenie-prnt-17-m9-902.html

4. ФАС и профильные ассоциации договорились не нарушать закон о рекламе. Фармацевтический вестник. 8.11.2018. Режим доступа: https://pharmvestnik.ru/content/news/FAS-i-profilnye-associacii-dogovorilis-ne-narushat-zakon-o-reklame.html

5. Рекомендации по соблюдению законодательства о рекламе безрецептурных лекарственных средств (подготовлены при поддержке ФАС России) от 7.11.2018.

SUMMARY

FEDERAL ANTIMONOPOLY SERVICE VERSUS PHARMACEUTICAL COMPANIES: TOUGHENING REQUIREMENTS FOR ADVERTISEMENTS OF OVER-THE-COUNTER DRUGS

Kocherba M.S., Sychev I.S., 4th year bachelor students
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The study of judicial practice in relation to drug advertising has shown the need to create a document specifying the requirements for drug advertising campaigns. This article describes this document, “Recommendations on Compliance with the Law on Advertising OTC Drugs”, which was created by several pharmaceutical associations, approved by the Federal Antimonopoly Service and was published on November 7, 2018.

Key words: *advertisement, drug, Federal Antimonopoly Service (FAS), advertising regulation.*

REFERENCES

1. Salvation of advertising. FAS against censorship of advertising non-prescription drugs. Farmacevticheskij Vestnik. 25.04.2017. Access: http://www.pharmvestnik.ru/publs/lenta/v-rossii/spasenie-reklamirujuschix-prnt-17-m4-885.html

2. Andrei Kashevarov: violating the law on advertising, drug manufacturers may provoke an increase in the size of fines. Farmacevticheskij Vestnik. 5.09.2017. Access: https://www.pharmvestnik.ru/publs/lenta/v-rossii/andrej-kashevarov-narushaja-zakon-o-reklame-farmproizvoditeli-mogut-sprovotsirovatj.html

3. Pharmaceutical inquiry asks FAS to develop recommendations on the application of advertising legislation. Farmacevticheskij Vestnik. 3.10.2017. Access: https://www.pharmvestnik.ru/publs/lenta/v-rossii/bystroe-reshenie-prnt-17-m9-902.html

4. FAS and profile associations have agreed not to violate the law on advertising. Farmacevticheskij Vestnik. 8.11.2018. Access: https://pharmvestnik.ru/content/news/FAS-i-profilnye-associacii-dogovorilis-ne-narushat-zakon-o-reklame.html

5. Recommendations on compliance with the law on advertising OTC drugs (prepared with the support of the FAS Russia) of 11.07.2018 (in Russian).

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОГО РЫНКА ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Кочерба М.С., студ. 4 курса

Руководитель: **Орлов А.С.,** канд. фарм. наук, доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

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

В статье приведена общая характеристика и классификация противоопухолевых лекарственных препаратов и рассмотрены основные тенденции развития данного сегмента российского фармацевтического рынка за период с 2010 г. по 2017 г. Представлены показатели, отражающие динамику изменения продаж противоопухолевых препаратов, а также соотношение долей отечественных и импортных лекарств в данном сегменте российского фармацевтического рынка.

***Ключевые слова**: российский фармацевтический рынок, онкология, противоопухолевые препараты, импортозамещение.*

Онкологические заболевания – одна из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения во всем мире [1]. В России ежегодно новообразования диагностируются у десятков тысяч людей. В 2017 г. в нашей стране впервые выявлено более 617 тыс. случаев злокачественных новообразований, от которых умерло 290,7 тыс. человек. Смертность от онкологических заболеваний занимает после сердечно-сосудистых второе место с долей 15,9%. Показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями в 2017 г. на 100 000 населения России составил 420,8, что на 3,0% выше уровня 2016 г. и на 15,5% выше уровня 2010 г. В основном, жители России страдают от рака молочной железы (18,4%), тела матки (7,1%), предстательной железы (6,1%), ободочной кишки (5,8%), лимфатической и кроветворной ткани (5,7%), шейки матки (4,9%), почки (4,6%), прямой кишки (4,4%), щитовидной железы (4,4%), желудка (3,9%) и трахеи, бронхов, легкого (3,9%) (суммарно 69,2%). Больные с опухолями кожи без меланомы составляют 11,7% [2,3]. Проблема борьбы со злокачественными новообразованиями перестала быть сугубо медицинской и требует системного государственного решения, как наиболее острая социальная проблема, охватывающая все слои населения. Решение данной проблемы невозможно без соответствующего лекарственного обеспечения и применения противоопухолевых препаратов. Характерной особенностью противоопухолевых лекарственных препаратов является их чрезвычайно высокая токсичность и наличие серьёзных побочных эффектов, таких как развитие различных инфекционных заболеваний на фоне резкого снижения иммунитета, угнетение кроветворения, депрессия гемопоэза,

гормональные расстройства, а также тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита, алопеция и др. Все без исключения противоопухолевые препараты имеют рецептурный отпуск, приобрести их возможно лишь по назначению врача-онколога, который отвечает за методику выбранной терапии и назначенные дозировки.

Согласно анатомо-терапевтическо-химической классификации (АТХ) все противоопухолевые средства относятся к группе L «Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы», которая подразделяется на две подгруппы –L01 «Противоопухолевые препараты» (L01A «Алкилирующие препараты», L01B «Антиметаболиты», L01C «Алкалоиды растительного происхождения и другие препараты природного происхождения», L01D «Антибиотики противоопухолевые» и L01X «Противоопухолевые препараты другие») и L02 «Гормональные препараты» (L02A «Гормоны и их производные» и L02B «Гормонов антагонисты и их аналоги»).

Для анализа основных тенденций на российском рынке противоопухолевых лекарственных препаратов были использованы данные розничного и госпитального аудита продаж предоставленные компанией IMS Health and Quintiles (IQVIA). Российский рынок противоопухолевых препаратов в целом за исследуемый временной период с 2010 г. по 2017 г. заметно вырос как в упаковках, так и в денежном выражении (табл. 1). Если в 2010 г. объем российского рынка противоопухолевых препаратов составлял 8140,5 тыс.упаковок, то в 2017 г. он оказался равен 11804,3 тыс.упаковок, то есть за это время он увеличился в 1,45 раза. В стоимостном выражении российский рынок противоопухолевых препаратов вырос с 31926,3 млн.руб. в 2010 г. до 52783,4 млн.руб. в 2017 г., то есть в 1,65 раза.

Таблица 1

Объемы продаж на российском рынке противоопухолевых препаратов в натуральном и стоимостном выражениях в 2010-2017 гг.

Показатели	Значения							
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Объем продаж в натуральном выражении, тыс. упак.	8140,5	8390,7	10051,4	8929,9	9495,7	10896,3	10212,0	11804,3
Объем продаж в стоимостном выражении, млн. руб.	31926,3	35448,7	41435,7	42924,4	46631,6	51931,4	51333,8	52783,4

Особенностью рынка противоопухолевых препаратов является то, что продажи на нем на 80% обеспечиваются за счет государственного финансирования, объем которого в настоящее время не позволяет обеспечить адекватный доступ всех нуждающихся к лечению. То, что потребность здравоохранения и большинства людей в лекарствах в значительной степени не удовлетворена, объясняется не только ограниченными объемами финансирования из государственных бюджетных и страховых источников, но и низкой платежеспособностью населения. Одновременно с ограниченным спросом российский рынок характеризуется развитым предложением, что определяет превышающие спрос возможности по его удовлетворению и, соответственно, высокий уровень конкуренции среди компаний-производителей.

Россия является привлекательным рынком для крупнейших фармацевтических компаний мира с точки зрения поставок противоопухолевых препаратов для снабжения ими регионов и медицинских учреждений. Доля импортных лекарств на российском рынке противоопухолевых препаратов является достаточно высокой и составляет 51,1% в натуральном выражении и 56,2% в денежном выражении (рис. 1). К положительным тенденциям, наблюдающимся на российском рынке противоопухолевых препаратов в последние 7 лет, можно отнести стабильный рост доли отечественных препаратов в стоимостном выражении (с 7,1% до 43,8%). Существенный скачок данного показателя произошел в 2015 г., что явилось следствием правила, ограничивающего участие в государственных закупках иностранных производителей при наличии как минимум двух отечественных.

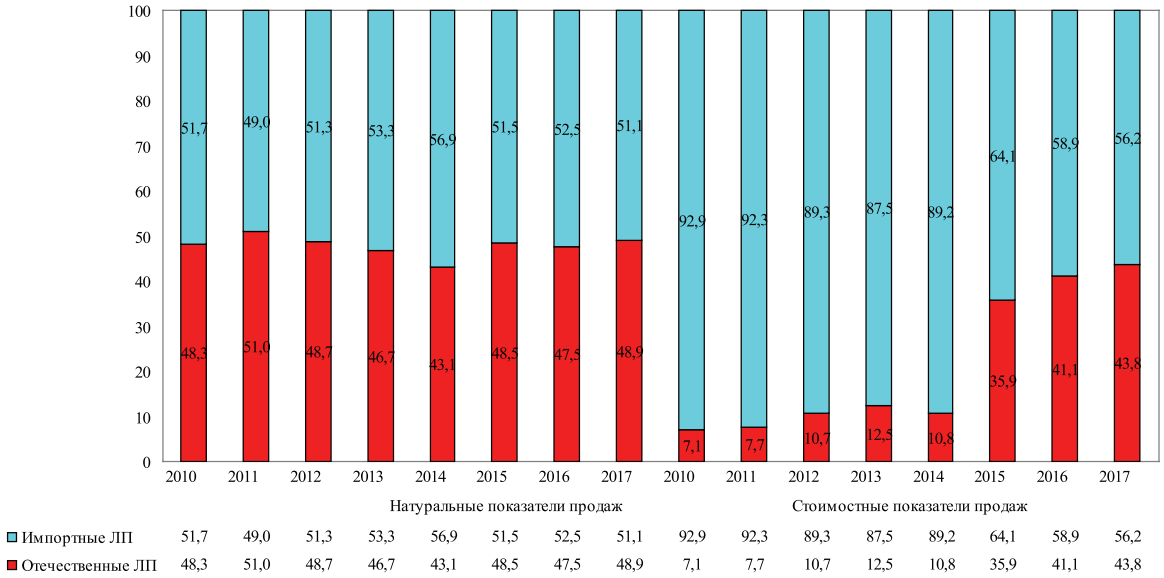


Рис. 1. Соотношение продаж отечественных и импортных противоопухолевых препаратов на российском рынке в натуральном и стоимостном выражениях в 2010-2017 гг.

В целом производство противоопухолевых лекарственных препаратов именно отечественными фармацевтическими компаниями и их реализация должны способствовать снижению финансовой нагрузки для государства за счет снижения их стоимости, а, следовательно, повысит доступность данных препаратов для онкобольных.

Таким образом, к основным тенденциям, характерным для российского рынка противоопухолевых препаратов, можно отнести стабильный рост продаж в натуральном и денежном выражении, сокращение доли импортных лекарств. Для более глубокого понимания более процессов в данном сегменте рынка требуется проведение ценового анализа, изучения структурных изменений, анализа конкуренции, которые являются задачами последующих исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И. Проблемы и перспективы развития онкологии в России. Доступно на: https://www.ronc.ru/about/press/media-about/m-i-davydov-problemy-i-perspektivy-razvitiya-onkologii-v-rossii-s-federalnyy-spravochnik-zdravookhra [Дата обращения – 18.02.2019].

2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. Доступно на: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/016/482/original/Sostoyanie_onkologicheskoj_pomocshi_v_2010_godu.pdf?1389768750 [Дата обращения – 19.02.2019].

3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Доступно на: http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2017.pdf [Дата обращения – 19.02.2019].

SUMMARY

MODERN TENDENCIES OF DEVELOPMENT OF THE RUSSIAN MARKET OF ANTI-CANCER DRUGS

Kocherba M.S., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., Saint Petersburg, 197376, Russian Federation

The article presents the general characteristics and classification of anticancer drugs and considers the main trends in the development of this segment of the Russian pharmaceutical market for the period from 2010 to 2017.

The indicators reflecting the dynamics of sales of anticancer drugs, as well as the ratio of the shares of domestic and imported drugs in this segment of the Russian pharmaceutical market.

Key words: *Russian pharmaceutical market, oncology, anti-cancer drugs, import substitution.*

REFERENCES

1. Davydov M. I. Problems and prospects of Oncology development in Russia. Available at: https://www.ronc.ru/about/press/media-about/m-i-davydov-problemy-i-perspektivy-razvitiya-onkologii-v-rossii-s-federalnyy-spravochnik-zdravookhra [Accessed 18 February, 2019].

2. Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V. The state of oncological care for the population of Russia in 2010. Available at: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/016/482/original/Sostoyanie_onkologicheskoj_pomocshi_v_2010_godu.pdf?1389768750 [Accessed 19 February, 2019].

3. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. The state of oncological care for the population of Russia in 2017. Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2017.pdf [Accessed 19 February, 2019].

ДИДЖИТАЛИЗАЦИЯ ТРАДИЦИОННЫХ ИНСТРУМЕНТОВ МАРКЕТИНГА ПРИ ПРОДВИЖЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Лапунова А.А., магистрант 2 года обучения

Руководитель: **Дельвиг-Каменская Т.Ю.,** канд. фарм. наук, доцент

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

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

Описаны инструменты традиционного маркетинга лекарственных препаратов, подвергшиеся диджитализации в эпоху цифровых технологий. Определены последствия диджитализации маркетинговых инструментов.

Ключевые слова: *продвижение, традиционный маркетинг, маркетинговые инструменты, digital-маркетинг, digital-инструменты.*

В настоящее время, в эпоху цифровых технологий, наблюдается активное внедрение digital в различные сферы. Маркетинг не остался в стороне, открыв для себя цифровые инструменты. И сейчас, помимо развития самих digital-инструментов, можно выявить тенденцию «цифровизации» инструментов традиционного маркетинга.

Ранее модель поведения потребителя была трехступенчатой: человек видит рекламу, у него возникает желание пойти в ближайший магазин и сделать покупку, а если продукт понравился, в дальнейшем появляется желание купить его еще раз. В настоящее время эта модель неактуальна. Чаще всего, увидев рекламу, потребитель пойдет не в магазин, а в Интернет. Там он может оказаться: в соцсети, на сайте отзывов, на сайте производителя и т.д. Источников получения информации о продукте множество. Следовательно, производителям приходится искать свою стратегию коммуникаций с потенциальным покупателем, которая у каждого индивидуальна.

С цифровизацией традиционных инструментов расширились возможности маркетинга. Так газеты и журналы приобрели свое воплощение в электронных версиях; аналоговое радио и ТВ постепенно вытесняется цифровым, позволяющим транслировать более качественное изображение и звук на большей территории; звонки и смс дополняются E-mail рассылкой и web-звонками; баннерная реклама активно распространена в сети Интернет и т.д. Все это дает компаниям новые возможности для продвижения своего продукта.

Фармацевтический рынок стремится следовать трендам, и его вовлечение в digital-среду является логичным расширением портфеля маркетинговых инструментов.

Так, управляющий директор Ipsos Healthcare Олег Фельдман, определил традиционные информационные потоки и их конвертацию в digital (рис. 1) [1].



Рис. 1. Традиционные информационные потоки и их конвертация в Digital

Специализированные СМИ приобретают цифровой формат в виде электронных журналов, статей и экспертных отзывов на узконаправленных сайтах. Конференции и семинары расширяют возможности участия в них с помощью онлайн-трансляций и вебинаров. Медицинские представители активно общаются со специалистами в онлайн пространстве и используют планшеты в презентациях. Различные образовательные процессы становятся доступны в дистанционном, цифровом формате. Это удобно для специалистов из небольших городов и не менее эффективно. А конечные потребители все чаще обращаются к сети Интернет для получения дополнительной информации о лекарственном средстве.

За последние 4 года по данным Ipsos Comcon число контактов врачей с разными видами digital активностей увеличилось на 403% (рис. 2) [2]. Это говорит об активном вовлечении специалистов в цифровую среду.



Рис. 2. Число контактов врачей с разными видами Digital активностей

Онлайн-мероприятия (вебинары, онлайн конференции, интерактивные исследования, дистанционные обучения и т.д.), удаленные визиты и email-рассылки позволяют избежать многочасовых поездок между далеко расположенными городами, сократить расходы на логистику, сделать обмен информацией среди специалистов и пациентов более комфортным, динамичным и эффективным, чем 3-4 года назад. Пациенты с помощью digital получают оперативный доступ к различным видам медицинской информации посредством чтения онлайн статей и экспертных мнений. А производители активно используют цифровизированные инструменты традиционного маркетинга в своих маркетинговых стратегиях, тем самым оптимизируя расходы на продвижение и увеличивая продажи.

Можно сказать, что цифровизация традиционных инструментов маркетинга позволяет расширять возможности мультиканального продвижения лекарственных препаратов, которого стараются сейчас придерживаться большинство производителей. И с постоянным совершенствованием digital-инструментов увеличивается возможность усовершенствования маркетинговых стратегий фармацевтических компаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фельдман, О. Фарма и Digital: партнерство, дружба, расчет? – Добровольное изменение традиционно консервативной среды. Материалы заседания РАФМ «Современные тренды и тенденции в маркетинге. Цифровизация маркетинга». 29.03.2018г. [Электронный ресурс] https://www.rafm.ru/events/materials.

2. Фельдман, О. Фармацевтический рынок в 2018 году: Около нуля, но с какой стороны? Материалы заседания РАФМ «Фармацевтический рынок России. Итоги 2018г». 14.02.2019г. [Электронный ресурс] https://www.rafm.ru/events/materials.

SUMMARY

DIGITALIZATION OF TRADITIONAL MARKETING INSTRUMENTS DURING PROMOTION OF DRUGS

Lapunova A.A., 6th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 193376, Russian Federation

We describe the traditional marketing tools for medicines that have undergone digitalization in the digital age. The consequences of digitalization of marketing tools are determined.

Key words: *promotion, traditional marketing, marketing tools, digital-marketing, digital-tools.*

REFERENCES

1. Feldman, O. Pharma and Digital: partnership, friendship, calculation? – Voluntary change traditionally conservative environment. Materials of the meeting of the RAFM «Modern trends and trends in marketing. Digitalization of marketing». 29.03.2018 [Electronic resource] https://www.rafm.ru/events/materials.

2. Feldman, O. Pharmaceutical market in 2018: Near zero, but which side? Materials of the meeting of the RAFM «Russian pharmaceuticals market. Results 2019». 14.02.2019 [Electronic resource] https://www.rafm.ru/events/materials.

ОСОБЕННОСТИ ПРИНУДИТЕЛЬНОГО ЛИЦЕНЗИРОВАНИЯ В ФАРМАЦЕВТИКЕ НА ПРИМЕРЕ ЗАВИСИМЫХ ИЗОБРЕТЕНИЙ

Ларина Е.О., маг. 2 года обучения
Руководитель: **Васильева Л. П.,** канд.экон.наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** evgeniya.lari10@gmail.com

Одним из способов эффективного использования монопольного положения на рынке, является «зависимое» изобретение. Для разрешения проблем, возникающих в связи с недобросовестной конкуренцией, разрешено использовать изобретение без согласия патентообладателя, путем выдачи принудительной лицензии. Анализ судебной практики показал несовершенство правового регулирования как данного института, так и патентного законодательства.

Ключевые слова: *принудительное лицензирование, интеллектуальная собственность, зависимое изобретение, конкуренция, монополия.*

На сегодняшний день, фармацевтическая отрасль считается одной из самых наукоемких отраслей промышленности. Каждый год разрабатываются и внедряются в рынок десятки новых лекарственных средств. Патент является стимулом развития инноваций в фармацевтической отрасли.

Финансовые убытки, которые несут фармацевтические компании по причине двадцатилетнего ожидания вынуждают их продумывать иные способы правомерного введения собственного препарата на фармацевтический рынок. Одним из способов недобросовестно продлить легальную монополию является создание «зависимого» изобретения. К примеру, у молекулы действующего вещества заканчивается патентная защита, появляются незначительные изменения, в следствие чего она получает новую формулу, а с ней и новый патент, который сменяет предыдущий с истекшим сроком действия. Это позволяет необоснованно удерживать рыночную монополию на жизненно-важные лекарства и сдерживать локальную конкуренцию. Одним из инструментов борьбы с недобросовестной конкуренцией является принудительное лицензирование.

Основная часть

В российском законодательстве принудительное лицензирование упоминается в статьях 1239, 1360, 1362 ГК РФ [1].

Статья 1239 ГК РФ определяет понятие «принудительная лицензия» под которым подразумевается разрешение, выдаваемое заинтересованному лицу на использование изобретения, охраняемого патентом, исключительное право на которое принадлежит другому лицу.

Принудительное лицензирование применяется: в целях национальной безопасности (в соответствии со статьей 1360 ГК РФ); если изобретение не используется либо недостаточно используется, что приводит к недостаточному предложению соответствующих товаров на рынке (в соответствии с пунктом 1 статьи 1362 ГК РФ); в случае «зависимого» изобретения (в соответствии с пунктом 2 статьи 1362 ГК РФ).

Под «зависимым» изобретением подразумевается техническое решение, использование которого в продукте или способе невозможно без использования другого решения, которое охраняется патентом и имеет более ранний приоритет по отношению к заявленному. Данное нововведение регулирует новая статья 1358.1 ГК РФ.

В статье 1362 п. 2 ГК РФ говорится, что если патентообладатель второго «зависимого» изобретения не может использовать его без согласия патентообладателя первого изобретения, ранее предпринимав попытку заключения лицензионного договора, но получив отказ, имеет право обратиться в суд с иском к обладателю первого патента о предоставлении принудительной простой (неисключительной) лицензии, с указанием условий, на которых будет предоставляться данная лицензия. Так же обладателю второго патента необходимо доказать, что его изобретение представляет собой важное техническое достижение и имеет существенные экономические преимущества перед изобретением обладателя первого патента.

Практика применения принудительного лицензирования для потребностей внутреннего рынка на территории РФ появилась не так давно. Рассмотрим несколько судебных разбирательств ООО «Натива».

1. 23.03.2017 компания Селджин Корпорейшн заявила иск о защите прав патентообладателя RU 2595250 «Замещенные 2,6-диоксопиперидины, фармацевтическая композиция…» на молекулу (МНН – Леналидомид) – дело № А41-22139/17 [2]. 19.04.2017 ООО «Натива» подала встречный иск о выдаче ей принудительной лицензии на использование изобретения компании Селджен – дело № А40-71471/17-110-675. К сведению, ранее патент принадлежал Михайлову Олегу Ростиславовичу, 24.07.2017 он предоставил исключительную лицензию на патент ООО «Натива», а 29.05.2018 и вовсе передал права.

В соответствии с п.2 статьи 1362 ГК РФ заявитель должен доказать, что его зависимое изобретение представляет собой важное техническое достижение. Указанный факт был подтвержден экспертом, а именно:

- Модификация увеличивает выход конечного продукта (выход по патенту «Натива» – 99,5%, выход по патенту Селджен – 60%);

- Стадии помола/просева исключены при производстве ГЛФ, так как образуется вредная для человеческого организма пыль;

- Более глубокая очистка АФС от дихлорметана (2-й класс опасности), содержание которого не должно превышать 0,06 %. По технологии «Леналидомид – натив» достигается полная очистка растворителя, а при технологии компании Селджен остаточное содержание – 0,05%;

- Результат биоэквивалентности «Леналидомид – натив» – ни одной нежелательной реакции.

Помимо этого, было доказано, что изобретение имеет существенные экономические преимущества. В связи с чем 08. 06. 2018 было принято решение, удовлетворить иск компании Натива и обязать компанию Селджен предоставить Михайлову О. Р принудительную лицензию. После подачи кассационной жалобы, Роспатентом были представлены сведения, свидетельствующие об аннулировании патента RU 2616976 (26.11.2018), в связи с признанием его недействительным. 27 декабря 2018 года в судебном заседании было достигнуто мировое соглашение сторон: компания ООО «Натива» не имеет к Селджен требований о выдаче принудительной лицензии.

2. 11.09.2017 Сьюджен Инк и Фармасиа энд Апджон Кампэни ЛЛС подала иск о пресечении нарушения исключительного права на изобретение по патенту ЕА 005996 в отношении действующего вещества (МНН – Сунитиниб) – № А40-166505/17-15-1481 [2]. 07.03.2018 г ООО «Натива» подала встречный иск на выдачу принудительной лицензии. Ранее патент принадлежал Михайлову О. Р, который 23.03.2018 передал права ООО «Натива». 25 января 2019 года в иске было отказано, а встречный иск ООО «Натива» удовлетворен. Суд определил, что изобретение ООО «Натива», охраняемое патентом RU 2567535 зависимо от изобретения ЕА 005996 и удовлетворяет всем условиям согласно п. 2 статьи 1362 ГК РФ. В связи с чем 08.02.2019 г Арбитражным судом города Москвы было принято решение: обязать компанию Фармасиа энд Апджон Кампэни ЛЛС и компанию Сьюджен Инк зарегистрировать договор принудительной простой (неисключительной) лицензии на использование на территории Российской Федерации изобретения ЕА 005996 «Пирролзамещенный 2- индалинон».

На сегодняшний день, в рассмотрении суда находятся иски правообладателей о пресечении нарушения исключительных прав на изобретения в отношении действующих веществ: Нилотиниб (Новартис АГ), Тиотропия бромид (Берингер Ингельхайм), Гефитиниб (АстраЗенека), Дазатиниб (Бристол – Майерс), Сорафениб (Байер).

ВЫВОДЫ

Роль интеллектуальной собственности как формы защиты создаваемых инновационных препаратов имеет важное значение для большинства участников фармацевтического рынка. Зачастую это приводит к многочисленным злоупотреблениям иностранных компаний, к примеру, установлению монопольно высокой цены, что снижает доступность жизненно необходимых лекарственных препаратов.

Очевидно, что принудительное лицензирование может оказаться необходимым при возникновении чрезвычайных ситуаций в стране, эпидемий и других причин, угрожающих жизни и здоровью населению страны. Он также может привести к негативным последствиям: снижению инвестиций; отказу от ввода на российский рынок инновационных препаратов; отсутствию интереса компаний, которые будут использовать этот механизм, в организации и проведении разработок и исследований; отсутствию гарантий для пациентов в получении качественных лекарственных препаратов.

Поэтому к вопросу о закреплении в российском законодательстве института принудительных лицензий следует подходить с особой осторожностью. Соответствующие нормативные положения должны сформировать чёткие границы использования принудительных лицензий, определить случаи и условия их выдачи.

Несмотря на возможное злоупотребление исключительного права патентование некоторых усовершенствований ранее известного вещества иногда позволяет добиться новых ранее неизвестных результатов: терапевтический эффект, способ лечения или применение. В связи с этим необходимо совершенствование действующего патентного законодательства в отношении «зависимого» изобретения: ужесточение проверки критериев «новизна» и «изобретательский уровень», установление дополнительных требований и уточнение условий патентоспособности. При определении важного технического достижения, в соответствии с п.2 статьи 1362 ГК РФ, учитывать значимый, доказанный терапевтический эффект, который выше известных аналогов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гражданский кодекс Российской Федерации. Часть четвертая от 18 дек. 2006 г. №230-ФЗ: принят Гос. Думой Федер. Собр. Рос. Федерации 24 нояб. 2006 г.: одобр. Советом Федерации Федер. Собр. Рос. Федерации 8 дек. 2006 г.: ввод. Федер. законом Рос. Федерации от 18 дек. 2006 г. №231-ФЗ, (ред. от 23.05.2018). Начало действия редакции – 03.06.2018. // Собрание законодательства Российской Федерации. – 2006. – № 289.

2. Электронное правосудие [Электронный ресурс] URL: http://kad.arbitr.ru/.

SUMMARY

FEATURES OF FORCED LICENSING IN PHARMACEUTICALS ON THE EXAMPLE OF DEPENDENT INVENTIONS

Larina E.O., Master of 2 year of study
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
St. Petersburg, ul. Prof. Popova, 14, 197376, Russian Federation

One of the ways to effectively use the monopoly position in the market, when companies receive patents for "dependent" inventions. To resolve problems arising from unfair competition, it is allowed to use the invention without the consent of the patent holder, by issuing a compulsory license. An analysis of judicial practice has shown the imperfection of the legal regulation of both this institution and the patent legislation.

Key words: *compulsory licensing, intellectual property, dependent invention, competition, monopoly.*

REFERENCES

1. Civil Code of the Russian Federation. Part Four from Dec 18 2006 № 230-ФЗ: adopted by the State. Thought Feder. Collected Grew up Federations 24 Nov. 2006: approved Federation Council Feder. Collected Grew up Federation 8 dec. 2006: input. Feder. the law grew. Federation of 18 dec. 2006 No. 231-ФЗ, (as amended on 05.23.2018). The beginning of the revision – 03/06/2018. // Collected legislation of the Russian Federation. – 2006. – № 289.

2. Electronic justice [Electronic resource] URL: http://kad.arbitr.ru/.

АНАЛИЗ СЕГМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Леонова К.Д., преподаватель кафедры управления и экономики фармации ГБОУ ВПО СГМУ (соискатель ученой степени)
Руководитель: **Крикова А.В.,** докт. фарм. наук, доц.
Смоленский государственный медицинский университет,
214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28, Российская Федерация

E-mail: ks.leonova.90@mail.ru

Проведенное исследование позволило получить многоаспектную характеристику рыночного сегмента лекарственных препаратов и медицинских изделий, применяемых в терапии сахарного диабета у детей и подростков. Характеристика целевого сегмента дает возможность установить уровень внедрения технологий, используемых для лечения пациентов с конкретной патологией, параметры характеристики могут быть использованы для организации закупок и формирования ассортиментного портфеля больничных аптек.

Ключевые слова*: сахарный диабет, анализ рыночного сегмента.*

Сахарный диабет (СД) – заболевание, которое представляет глобальную медицинскую проблему [2]. Проблема СД в Российской Федерации (РФ) представляет собой тяжелое экономическое бремя, так как СД продолжает оставаться социально-значимым [3] и дорогостоящим для государства и пациента заболеванием. Таким образом, анализ сегмента фармацевтических товаров, применяемых в терапии сахарного диабета, остается актуальным научным аспектом.

Экспериментальная часть

При проведении исследования в качестве источников информации использованы Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС) за 2015 год и Государственный реестр медицинских изделий и организаций, осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий (ГРМО) за 2015 год. Контент-анализ проводился с учетом международных непатентованных названий (МНН), торговых наименований и лекарственных препаратов с учетом форм выпуска.

На первом этапе исследования проведен анализ сегмента лекарственных препаратов, применяемых в терапии СД в РФ. По данным ГРЛС [6], в 2015 г. на территории РФ зарегистрировано 118 противодиабетических лекарственных препарата: из них 46 (38,9%) – препараты инсулина и 72 (61,1%) – иные гипогликемические ЛС, среди которых 2 ЛС для подкожного введения и 70 наименований пероральных гипогликемических ЛС.

Проанализировав структуру ассортимента препаратов группы инсулина и его аналогов, представленных на российском фармацевтическом рынке, выяснили, что ассортимент изучаемой группы препаратов представлен 12 МНН, которые соответствуют 39 торговым наименованиям и 46 лекарственным препаратам с учетом форм выпуска. По продолжительности действия выделяют 5 групп препаратов инсулина: инсулины ультракороткого действия (аналоги инсулина человека) (7,7%), инсулины короткого действия (25,6%), инсулины средней продолжительности действия и их аналоги (25,6%), инсулины длительного действия (5,1%), и сверхдлительного действия (аналоги инсулина человека) (2,6%). В России у детей и подростков применяются только препараты человеческого генно-инженерного инсулина и аналоги инсулина, такие как Хумалог, НовоРапид, Апидра и Лантус, Левемир и др., которые разрешены к применению у детей с 2-х лет и беременных женщин [1]. Другие препараты человеческого инсулина – короткого действия (Биосулин Р, Инсуран Р, Ринсулин Р, Росинсулин Р) и средней продолжительности действия (Инсуран НПХ, Биосулин Н, Ринсулин НПХ, Росинсулин С) у детей и подростков не исследованы. Так же в ГРЛС зарегистрированы готовые смеси инсулинов (33,4%), которые в педиатрической практике не применяются [5].

Далее проводился анализ ассортимента по производственному признаку. Из 46 (100,0%) наименований препаратов инсулина и его аналогов 13 (28,3%) – производятся на территории РФ, 3 (6,5%) – в странах ближнего зарубежья (Украина), и 30 наименований (65,2%) – в странах дальнего зарубежья.

Таким образом, наибольшее количество наименований препаратов инсулина, представленных на российском фармацевтическом рынке, – препараты зарубежного производства. Следует отметить, что на территории РФ производятся инсулины короткой и средней продолжительности действия, а также их комбинации, в то время как производство аналогов инсулина длительного действия российскими заводами-изготовителями не осуществляется. Среди зарубежных производителей данной группы препаратов лидирующие позиции (48,5%) занимает компания Ново Нордиск А/С (Дания), 18,2% препаратов производит компания Эли Лилли Восток С.А. (Швейцария), 15,2% наименований приходится на долю компании СанофиАвентис Фарма Дойчланд ГмбХ (Германия) и по 9,1% на ЗАО Индар (Украина).и Вокхард Лтд (Индия).

Дети и подростки с диагнозом СД в Смоленской области обслуживаются в 49 аптеках области, ассортимент которых формируется, исходя из назначений врачей-эндокринологов. Частота назначения представлена в таблице 1.

Таблица 1

Частота назначения препаратов инсулинов в Смоленской области на 2015 год

Инсулины короткого действия	Частота назначения, %	Инсулины длительного действия	Частота назначения, %
Новорапид	59,4	Левемир	53,9
Хумалог	33,6		
Актрапид	5,5	Лантус	27,3
Апидра	1,6		

Следующий этап нашего исследования заключался в анализе отечественного сегмента портативных средств самоконтроля уровня глюкозы в крови (глюкометров) по данным ГРМО за 2015 год [6]. Установлено, что современный рынок представлен в основном приборами зарубежных производителей. По состоянию на 2015 год зарегистрировано 46 моделей глюкометров, выпускается 27 фирмами-производителями. Лидирующими странами по числу компаний, участвующих в производстве глюкометров оказались Республика Корея 22,2%, Германия 18,5% и США 18,5%. Отечественный производитель – компания «Элта», выпускает 3 модели глюкометра.

Согласно данным ГРМО наибольший ассортиментный ряд имеют такие компании как «RocheDiagnosticsGmbh» и «LifeScanInc». Среди фирм-производителей лидером стала компания «RocheDiagnosticsGmbh», которая имеет наиболее широкий ассортимент глюкометров – зарегистрировано 5 глюкометров для самоконтроля. Кроме того, этот производитель выпускает систему для самоконтроля уровня глюкозы в крови с возможностью введения инсулина Accu-Chek Combo.

Региональный рынок портативных глюкометров представлен в основном приборами указанных фирм лидеров. Отметим, что детям и подросткам больным СД ежемесячно выдаются тест-полоски к глюкометрам, такие как One Touch Ultra, Accu-Chek Performa и в 2016 году к прибору Саттелит.

Принципиально новым и прогрессивным шагом в лечении диабета стали аппараты для непрерывной подкожной инфузии инсулина (НПИИ) –инсулиновые помпы. Ряд исследований подтвердил высокую эффективность терапии диабета посредством НПИИ инсулиновой помпой, позволяющей достигнуть оптимального уровня компенсации СД, предотвратить раннее развитие осложнений и обеспечить лучшую социальную адаптацию детей. [4]

Анализ отечественного сегмента устройств для подкожного введения инсулина по данным ГРМО 2015 года показал, что современный рынок представлен приборами исключительно зарубежных производителей (100%). В РФ зарегистрировано 13 моделей инсулиновых помп с принадлежностями от 4 фирм производителей: MedtronicMiniMed (США) – 6 моделей, Roche (Германия) – 4 модели, SOOIL (Корея) – 2 модели, Johnson & Johnson (США) – 1 модель.

В Смоленской области около 15% всех больных СД детей использует в терапии инсулиновую помпу, однако большинство детей инсулин вводит с помощью шприц-ручек. Ни один пациент не использует шприцы для ввода инсулина. В ходе исследования установлено, что пациенты ОГБУЗ Смоленская областная детская клиническая больница в 79,1% случаев используют помпу модели MiniMed paradigm MMT-715, в 12,5% случаев модель MiniMed Paradigm REAL-Time MMT-722 , и по 4,2 % MiniMed Paradigm Veo MMT-754 и Accu-Chek Spirit Combo.

Выводы

В настоящее время препараты инсулина и медицинские изделия, разрешенные к применению в РФ, производятся преимущественно за рубежом. Учитывая чрезвычайную значимость непрерывной медикаментозной терапии сахарного диабета, представленные данные показывают, что в настоящее время в России необходимо принятие реальных мер, направленных на разработку, испытание и внедрение в клиническую практику собственных эффективных противодиабетических средств, а также приборов для контроля гликемии и средств введения инсулинов. Наличие данных аспектов позволит оптимизировать обеспечение пациентов фармацевтическими товарами и в течение длительного времени сохранить трудоспособность больных, улучшить качество их жизни, отдалить сроки наступления инвалидизации, что, несомненно, помимо социального, будет иметь также и экономическое значение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Проблемы эндокринологии.– 2015. – №1, вып. 2. – С.105.

2. Калашникова М.Ф., Сунцов Ю.И., Белоусов Д.Ю., Кантемирова М.А. Анализ эпидемиологических показателей сахарного диабета 2 типа среди взрослого населения города Москвы // Сахарный диабет.– 2014.– №3 – С. 5-16

3. Об организации работы по формированию Перечня лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи. Приказ Министерства здравоохранения и соц. развития РФ №93 от 15 февраля 2006 г.

4. Таранушенко Т.Е., Панфилова В.Н., Терентьева О.А., и др. Опыт помповой инсулинотерапии у детей с сахарным диабетом в Красноярском крае // Сахарный диабет. – Т. 15. – №4 – С.46-60

5. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / Под редакцией И.И. Дедова и В.А. Петерковой – М.: Практика, 2014. – 442 с.

6. http://grls.rosminzdrav.ru

7. http://infogost.com

SUMMARY

THE ANALYSIS OF THE MEDICAL SEGMENT OF THE PREPARATIONS AND MEDICAL PRODUCTS APPLIED IN the THERAPY OF DIABETES of CHILDREN AND TEENAGERS

Leonova K.D., lecturer at the chair of management and economy of pharmacy in SEI VPO SGMU (competitor of an academic degree)
Smolensk state medical university,
214019, Smolensk, Krupskaya St., 28, Russian Federation

The conducted research allowed to receive the multiaspect characteristic of the market segment of the medicines and medical products applied in therapy of diabetes of children and teenagers. The characteristic of a target segment gives a chance to establish the level of introduction of the technologies used for treatment of patients with a concrete pathology, the parameters of the characteristic can be used for the organization of purchases and formation of an assortment portfolio of hospital drugstores.

***Key words**: diabetes, analysis of market segment.*

REFERENCES

1. Dedov I.I., Shestakov M. V. Algorithms of specialized medical care by sick diabetes//endocrinology Problems. – 2015. – No. 1, вып. 2. – Page 105.

2. Kalashnikova M. F., Suntsov Yu.I., Belousov D.Yu., Kantemirova M. A. The analysis of epidemiological indicators of diabetes 2 types among adult population of the city of Moscow//Diabetes. – 2014. – No. 3 – Page 5-16

3. About the organization of work on formation of the List of the medicines provided according to recipes of the doctor (paramedic) when rendering additional free medical care to the separate categories of citizens having the right to the state social help. Order of Ministry of Health and social. developments of the Russian Federation No. 93 of February 15, 2006.

4. Taranushenko T.E., Panfilov V. N., Terentyev O. A., etc. Experience of a pompovy insulinoterapiya at children with diabetes in Krasnoyarsk Krai//Diabetes. – T. 15. – No. 4 – Page 46-60

5. Federal clinical recommendations (protocols) about maintaining children with endocrine diseases / Under I.I. Dedov and V.A. Peterkova's edition – M.: Practice, 2014. – 442 pages.

6. http://grls.rosminzdrav.ru

7. http://infogost.com

ИННОВАЦИОННЫЙ АУТСОРСИНГ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Лушникова Ю.О., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Коваленко А.В.**, канд. экон. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** yulialushnikova1505@gmail.com

В статье анализируются преимущества и недостатки аутсорсинга научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ (НИОКР) в сфере разработки инновационных лекарственных препаратов.

***Ключевые слова:** аутсорсинг, НИОКР, инновации, контрактные производственные и исследовательские организации.*

В последнее десятилетие аутсорсинг занял особое место в мировой фармацевтической промышленности. Если раньше востребованность данного вида услуг в значительной степени была обусловлена желанием сократить расходы на виды деятельности, связанные с обслуживанием производства и реализацией готовой продукции, то сегодня аутсорсинг всё чаще применяется при разработке инновационных лекарственных препаратов.

Согласно исследованиям Nice Insight, проведённым в 2017 году, доля фармацевтических и биотехнологических компаний, тратящих более 50 млн. долларов в год на пользование услугами контрактных производственных и исследовательских организаций, составила 56% [1]. Примечательно, что в 2012 – 2014 годах данный показатель не превышал 23%.

В зарубежной практике существует большое количество примеров успешной реализации инновационного аутсорсинга. Так, известная англо-шведская корпорация AstraZeneca в 2013–2014 годах наладила ряд стратегических партнерств по R&D-аутсорсингу с академическими организациями, в том числе с Кембриджским институтом исследований рака. На сегодняшний день AstraZeneca является десятой компанией в мире по объёму продаж рецептурных препаратов. Компания Pfizer внедрила аналогичную стратегию в США, разместив многие из своих научно-исследовательских и опытно-конструкторских центров вблизи крупных биологических центров. Британская фармацевтическая компания GlaxoSmithKline недавно объединилась с Университетом Лестера, чтобы разработать новые лекарства против рака крови.

В России на сегодняшний день нет достаточно развитой инфраструктуры для реализации аналогичных инновационных моделей производства. В этой связи представляется целесообразным разработать целевую программу поддержки российских предпринимателей-аутсорсеров, работающих в сфере фармацевтической промышленности. По этой причине одной из задач разработанной в 2018 году Стратегии «Фарма 2030» является создание специализированного венчурного фонда для поддержки инноваций и создания локальной технологической инфраструктуры.

Таким образом, можно наблюдать резкое возрастание востребованности аутсорсинга НИОКР среди мировых фармацевтических компаний, что объясняется рядом преимуществ данного вида услуг.

Во-первых, аутсорсинг может способствовать инновационному развитию предприятий. Например, для России, где механизм вывода новой продукции на рынок сопряжен с возможными регуляторными, административными и финансовыми сложностями, а также проблемой поиска квалифицированных кадров, использование аутсорсинга может в значительной мере способствовать модернизации промышленности.

Во-вторых, использование аутсорсинга в различных областях деятельности позволяет консолидировать усилия компаний и тем самым способствует более быстрому и эффективному достижению поставленных задач.

Кроме того, наличие на рынке достаточного количества проверенных аутсорсинговых компаний, предоставляющих услуги в сфере разработки, производства и клинических исследований лекарственных препаратов может способствовать развитию малых и средних инновационных фармацевтических предприятий.

Нельзя не отметить и отрицательные черты аутсорсинга, которые в большинстве своём связаны с риском недобросовестного исполнения аутсорсером своих обязанностей. Обеспечение качества и безопасности продукции – первостепенная задача для производителя лекарственных средств, однако при сотрудничестве с аутсорсинговыми компаниями сложно контролировать выполнение тех или иных услуг и приходится полагаться лишь на квалифицированность персонала [2].

Также возможен риск недобросовестного использования аутсорсером переданной ему информации, а именно присвоение технологии или её продажа конкурентам заказчика.

Более детально оценить преимущества и недостатки аутсорсинга НИОКР можно с помощью представленного Swot-анализа (Таблица).

Таблица

Swot-анализ аутсорсинга ниокр для медицинской промышленности [3]

Сильные стороны	Слабые стороны
Освобождение от необходимости найма сотрудника «на проект».	Оплата не только работы специалиста, но и отношений с компанией-аутсорсером
Сокращение финансовых издержек	Неподконтрольность аутсорсера
Сосредоточение разработчика на основной деятельности	Недостаточность рычагов управляющего воздействия
Использование специального оборудования без его закупки	Разница в культуре партнеров

Сильные стороны	Слабые стороны
Передача аутсорсеру части рисков	Отсутствие прямой связи, появление дополнительного звена в цепочке связи
Сокращение времени производства	Возможность кражи идей аутсорсером
Возможность доступа к высококвалифицированной рабочей силе	Возможность недостаточной компетентности для выполнения требуемых работ аутсорсера
Гибкость механизма аутсорсинга	
Возможности	**Угрозы**
Переход на аутсорсинг – общемировая тенденция	Отсутствие необходимой для НИОКР инфраструктуры
Государственная поддержка инноваций	Возможность изменений нормативно-правовой базы
Необходимость сотрудничества в целях «выживания» в период кризиса	Коррупция

Таким образом, аутсорсинг работ в области исследований и разработки имеет свои преимущества и недостатки. Однако использование этого механизма имеет ряд неоспоримых плюсов и поэтому способно повысить инновационный потенциал фармацевтической промышленности в будущем. Достаточное финансовое стимулирование аутсорсинга со стоны государства и организация кооперации между научным сообществом и промышленностью могут способствовать достижению отечественной фармацевтикой международного уровня.

ЛИТЕРАТУРА

1. Исследования Nice Insight. Доступно на http://www.thatsnice.com/research-services/nice-insight/ [Дата обращения – 12.02.2019].

2. Балашов А.И., Котляров И.Д. Аутсорсинг и эволюция парадигмы функционирования фармацевтической промышленности. Региональная экономика: теория и практика. 2010; 45 (180): 49-56.

3. Отставнов С., Крылов Ю., Зленко Д., Алексеенко Д. Аутсорсинг НИОКР: возможности и преимущества. Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. 2014; 1 (2): 47-53.

SUMMARY

INNOVATIVE OUTSOURCING IN PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Lushnikova Y.O., 1st year master program student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The article analyses the advantages and disadvantages of outsourcing of research and development (R&D) in the produce of innovative drugs.

Key words: *outsourcing, R&D, innovation, contract manufacturing and research organizations.*

REFERENCES

1. Nice Insight survey. Available at http://www.thatsnice.com/research-services/nice-insight/ [Accessed 12 February, 2019].

2. Balashov A.I., Kotljarov I.D. Autsorsing i jevoljucija paradigmy funkcionirovanija farmacevticheskoj promyshlennosti. Regional'naja jekonomika: teorija i praktika. 2010; 45 (180): 49-56. (in Russian).

3. Otstavnov S., Krylov Ju., Zlenko D., Alekseenko D. Autsorsing NIOKR: vozmozhnosti i preimushhestva. Remedium. Zhurnal o rossijskom rynke lekarstv i medicinskoj tehnike. 2014; 1 (2): 47-53. (in Russian).

АНАЛИЗ РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ОКАЗАНИЯ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ

Медведева Д.М., асп. 1 года, Врубель Е.Т., студ. 3 курса
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*:** darya.medvedeva@pharminnotech.com

Полученные в работе данные демонстрируют, что ассортимент лекарственных препаратов (ЛП) для паллиативной помощи в равной степени представлен препаратами отечественного (49%) и зарубежного производства (51%). В структуру импорта наибольший вклад вносят Индия (11,3%) и Германия (6,3%). Ведущим отечественным производителем является ФГУП "Московский эндокринный завод". В структуре ассортимента ЛП преобладают нестероидные противовоспалительные препараты (19,7%), анальгетики и антипиретики (11,1%), опиоиды (10,2%). Абсолютное большинство ЛП, представленных на российском рынке имеют лекарственные формы в виде таблеток (37%), капсул (17%), растворов для инъекций (22%). Анализ предложения в разрезе возрастных ограничений позволяет утверждать, что детям до 18 лет не разрешены к применению 135 лекарственных препаратов.

Ключевые слова: *паллиативная помощь детям, оптимизация лекарственного обеспечения.*

Введение

Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), ежегодно во всем мире в паллиативной помощи нуждается более 21 миллиона младенцев, детей и подростков в возрасте до 19 лет [1]. Более 570 заболеваний в соответствии с МКБ-10 определяются, как паллиативные, при этом целый ряд заболеваний требует паллиативной медицинской помощи с момента установления диагноза [2].

На сегодняшний день неоспоримым представляется тот факт, что применение современных принципов паллиативной помощи, включая обезболивание и контроль симптомов напрямую влияют на качество жизни неизлечимо больных детей. При этом возможности оказания паллиативной помощи в нашей стране лимитированы ассортиментом ЛП, зарегистрированных в Российской Федерации [3].

Цель работы – оценить современное состояние российского рынка препаратов, применяемых в паллиативной помощи детям.

Материалы и методы

В работе использовались методы контент-анализа, агрегированных данных, сравнительного анализа. Информационную базу исследования составили данные Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) по состоянию на январь 2019 г [4].

Экспериментальная часть

По состоянию на начало 2019 г. в Российской Федерации зарегистрировано 763 наименования лекарственных препаратов, которые применяются при оказании паллиативной помощи.

В структуре ассортимента преобладают нестероидные противовоспалительные препараты (19,7%), анальгетики и антипиретики (11,1%), а также опиоиды (10,2%) (рис. 1).

На долю российских производителей приходится 49% ассортимента, на долю зарубежных– 51% соответственно. Существенный вклад в структуру импорта вносят 25 стран, формируя более 48% ассортимента (рис. 2).

Данные ГРЛС демонстрируют, что выпуск отечественных ЛП, применяемых при оказании паллиативной помощи, обеспечивают 110 предприятий. Абсолютным лидером среди производителей является Федеральное государственное унитарное предприятие "Московский эндокринный завод" (ФГУП "Московский эндокринный завод"), который выпускает 28 наименований ЛП и охватывает 7,5 % российского предложения.

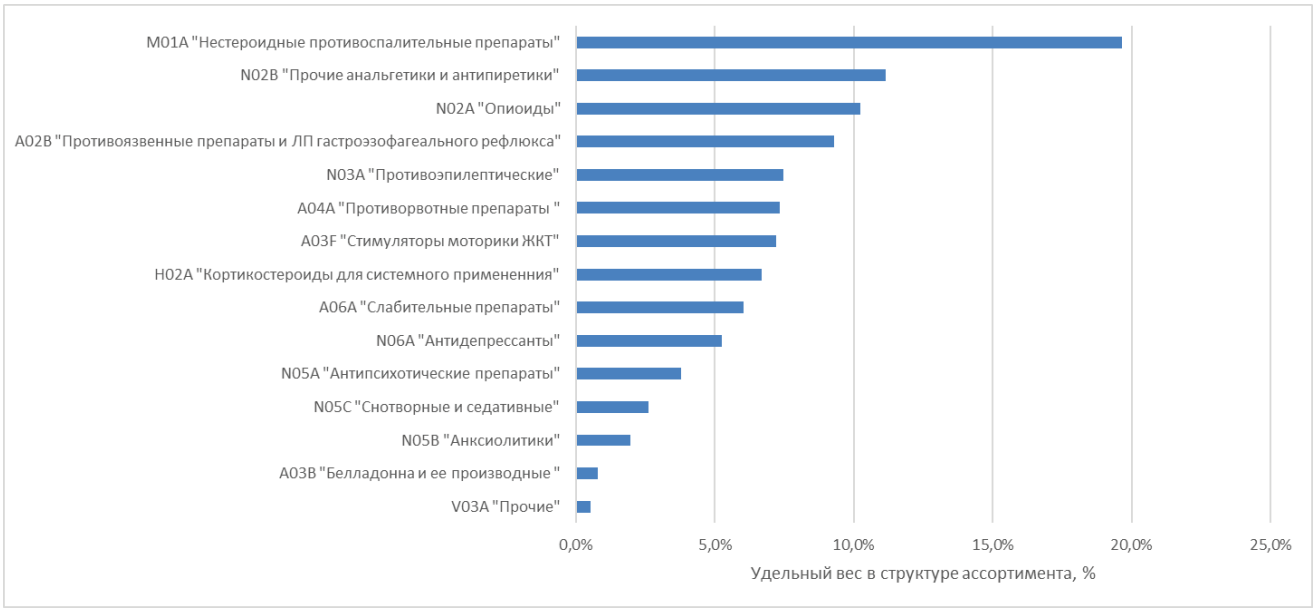


Рис. 1. Структура ассортимента ЛП по фармакотерапевтическому действию

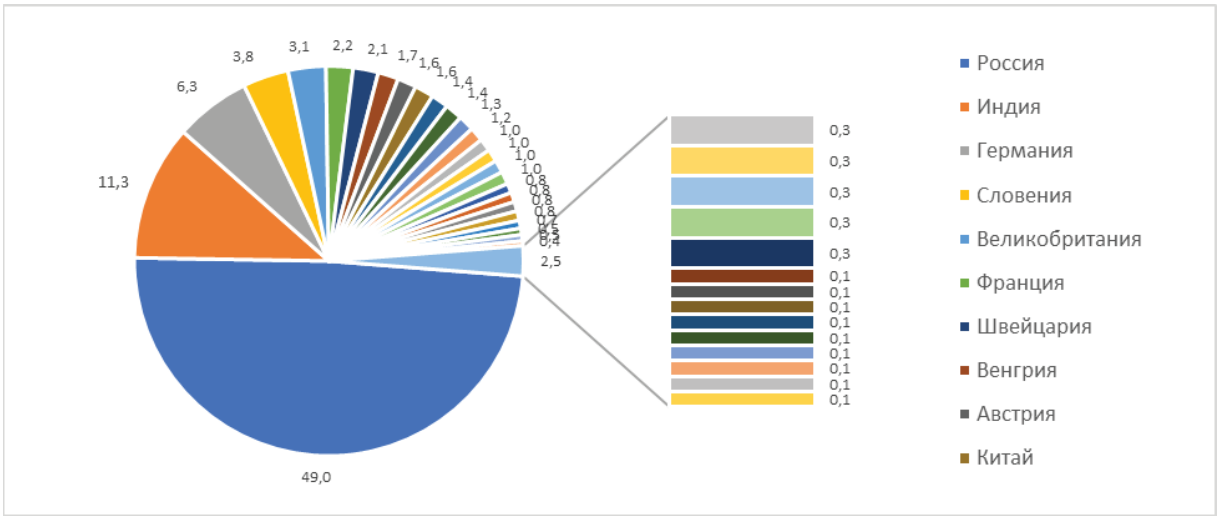


Рис. 2. Структуризация ассортимента ЛП,
применяемых в паллиативной помощи детям по странам-производителям

Обращает на себя тот факт, что на долю фармацевтических субстанций российского производства, входящих в состав исследуемой группы препаратов приходится 29,9% ассортимента, индийского – 29,9%, китайского – 14,3%.

Сравнительная оценка ассортимента ЛП по видам лекарственных форм свидетельствует о том, что наибольший удельный вес в исследуемых группах препаратов имеют таблетки (37%), растворы для инъекций (22%) и капсулы (17%).

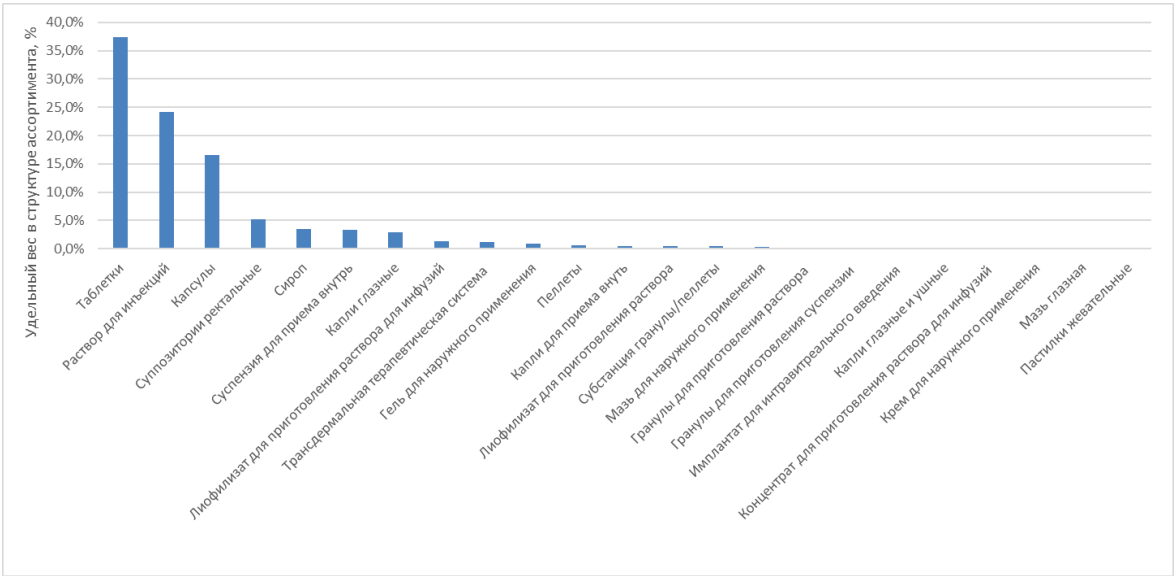


Рис. 3. Структура ассортимента по видам лекарственных форм

Установлено, что 135 ЛП запрещены к применению у больных до 18 лет, а решение по их назначению может принять на себя исключительно консилиум врачей. Также необходимо отметить, что путь введения лекарственных препаратов для детей должен быть максимально простым и не травматичным. Данным условиям соответствуют лекарственные формы с интраназальным, пероральным (трансбуккальным / сублингвальным) и трансдермальным путями введения [5]. Однако, лекарственные препараты в вышеперечисленных лекарственных формах охватывают чуть более 1% от структуры исследуемого ассортимента.

Основные параметры и характеристики ассортимента отечественного рынка лекарственных препаратов, применяемых в паллиативной помощи детям, демонстрируют необходимость в инновационных разработках в области детских лекарственных форм, производство которых не зависит от закупки сырья за рубежом.

Выводы

Таким образом, полученные результаты дают основания полагать, что заполнение отечественного фармацевтического рынка лекарственными препаратами для оказания паллиативной помощи детям сегодня осуществляется в равной степени препаратами отечественных и зарубежных производителей. При этом наибольшая часть ЛП представлена в формах таблеток, капсул и растворов для инъекций, что в свою очередь, предоставляет ограниченные возможности фармакологической коррекции у неизлечимо больных детей. Привлекательными для национального производителя являются сегмент лекарственных форм перорального трансмукозального введения, что в конечном итоге позволит повысить качество и безопасность лекарственного обеспечения детей, нуждающихся в паллиативной помощи.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Integrating palliative care and symptom relief into pediatrics; 2018

2. Кумирова Э.В., История развития и принципы организации паллиативной медицинской помощи детям / Э.В. Кумирова, А.Г. Притыко // Здравоохранение. – 2018. – №2. – с. 48-54

3. Кумирова Э.В., История развития и принципы организации паллиативной медицинской помощи детям / Э.В. Кумирова, А.Г. Притыко // Здравоохранение. – 2018. – №3. – с. 31-41

4. Государственный реестр лекарственных средств URL: https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx (дата обращения: 9.12.2019).

5. Jamieson, L., et al., Palliative medicines for children – a new frontier in pediatric research / Jamieson, L.// J Pharm Pharmacol, 2016.

SUMMARY

THE ANALYSIS OF THE MARKET OF THE PALLIATIVE MEDICINES FOR CHILDREN

Medvedeva D.M., 1st year postgraduate
Vrubel E.T., 1st year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian federation

The data obtained in the work show that the range of the palliative medicines for children is equally represented by drugs of domestic (49%) and foreign production (51%). The highest amount of medicines is imported by India (11,3%) and Germany (6,3%). The leading domestic manufacturer of palliative medicines for children is the "Moscow Endocrine Plant". The biggest part of the range of the palliative medicines for children is taken by non-steroidal anti-inflammatory drugs (19.7%), analgesics and antipyretics (11.1%), opioids (10.2%). The most common dosage forms in the Russian market are tablets (37%), capsules (17%) and solutions for injections (22%). The analysis of supply in the context of age restrictions allows us to confirm that 135 palliative medicines are not allowed for use in children under 18 years old.

REFERENCES

1. World Health Organization. Integrating palliative care and symptom relief into pediatrics; 2018.
2. Kumirova EV, The history of development and the principles of organization of palliative care for children / E.V. Kumirova, A.G. Prityko // Health. – 2018. – №2. – with. 48-54
3. Kumirova EV, The history of development and the principles of the organization of palliative medical care for children / E.V. Kumirova, A.G. Prityko // Health. – 2018. – №3. – with. 31-41
4. State registry of medicines URL: https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx (appeal date: 9/12/2019).
5. Jamieson, L., et al., Palliative medicine for children – Jamieson, L. // J Pharm Pharmacol, 2016.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИНЦИПОВ LEAN В ЛАБОРАТОРИИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ

Назарова О.В., маг. 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*:** jkz.yfp@mail.ru

В статье рассмотрены этапы внедрения концепции Lean Laboratory, ее потенциальные преимущества, а также определены основные виды потерь лаборатории контроля качества на фармацевтическом предприятии.

Ключевые слова: *бережливое производство, бережливая лаборатория, оптимизация процессов, контроль качества.*

Понятие Lean production, или бережливое производство, не является новым для фармацевтических предприятий. В последние несколько лет, методами Lean стали активно интересоваться в сферах, не связанных непосредственно с производством, например, лаборатории отдела контроля качества (QC – quality control). Корректная адаптация технологий Lean, базирующаяся на понимании лабораторных процессов, может увеличить как производительность, так и скорость их выполнения.

Lean Laboratory – это подход к управлению, основанный на принципах Lean production [1]. Целью является повышение экономической эффективности организации с помощью рационального использования ресурсов и времени. Успех оценивается с помощью «Магического треугольника», где три угла (Качество, Ресурсы и Время) должны быть сбалансированы.

Внедрение Lean Laboratory дает следующие преимущества: более структурированные и контролируемые процессы; последовательный и прогнозируемый результат; достижение результатов по методу «правильно с

первого раза»; детальное понимание потребностей в ресурсах; повышение производительности; сокращение затрат и времени от момента поступления образца/серии до выпуска; расширение прав и возможностей для лабораторного персонала; культура постоянного совершенствования; разработка и использование новых идей.

Основной задачей Lean Lab является оптимизация процесса за счет исключения ненужных этапов рабочего процесса. Актуально использование Lean Lab в уже функционирующих лабораториях для улучшения существующих рабочих процессов, однако более видимые результаты могут быть достигнуты при применении Lean Lab в фазе проектирования и создания новой лаборатории [1].

Можно выделить несколько последовательных шагов при реализации стратегии Lean Laboratory.

Первым этапом является определение ценности (продукта или процесса). Лаборатории QC отвечают за достоверные результаты испытаний продукта, которыми могут воспользоваться производственные или складские службы [2].

Второй этап – рассмотрение потока создания ценности. После определения зон ответственности лаборатории важно оценить используемые материалы, предъявляемые требования к персоналу и осуществляемые ими действия. Таким образом, можно идентифицировать ненужные действия (потери), над устранением которых стоит работать.

Целью следующего этапа является создание и функционирование линейного процесса, без лишних отвлекающих факторов.

Четвертый принцип связан с переходом к «вытягивающему производству» для более быстрого перемещения образцов в лаборатории. Потребуется достаточное число оборудования и ресурсов, необходимо принять предупредительные меры для оценки и профилактики внештатных ситуаций.

Критичным этапом для лаборатории QC служит постоянное совершенствование. Важно анализировать созданный поток, искать пути улучшения и развиваться.

Помимо основных видов потерь (*muda)*, определяемых в концепции Lean production, для Lean Lab также выделяют следующие особенно значимые факторы: неравномерность и изменчивость рабочей нагрузки *(mura*), а также перегрузка людей и оборудования (*muri)* [2]. Данные факторы являются причиной низкой продуктивности (могут создавать большие перерывы в работе), избыточного потребления ресурсов и нерационального использования рабочего пространства. Также к потерям лаборатории можно отнести [2, 3]:

1. Излишнее перемещение персонала, ресурсов.
2. Лишние движения людей при выполнении анализа из-за нерационального расположения материалов.
3. Любые ошибки, ведущие к дополнительному расследованию и повторному тестированию.
4. Перерасход ресурсов для тестирования.
5. Задержка принятия решений руководством.
6. Неправильно распределение квалифицированных сотрудников с назначением рабочих мест.
7. Избыточная работа, негативно влияющая на качество продукта.

Перед началом внедрения методов Lean Laboratory в систему управления качеством предприятия необходимо оценить текущий статус. Для этого можно использовать специально разработанный контрольный список Lean Laboratory Checklist, охватывающий девять областей улучшений [1]: оптимизацию рабочего места (5S); картирование потока создания ценности для анализа процесса; рабочую нагрузку; лабораторный процесс; управление производительностью; оборудование; навыки персонала; химические реактивы и вспомогательные материалы (Kanban); процессы непрерывного улучшения.

Примером применения Lean на практике является компании Pfizer, которая, совместно с BSM Ireland, разработала и осуществила несколько концепций по улучшению процессов в лаборатории QC [4]. Одна из этих концепций состоит в выравнивании нестабильных рабочих нагрузок. Для этого были разработаны повторяющиеся последовательности тестирования, которые быстро перемещают образцы/партии по всем необходимым тестам. Для управления и контроля таких последовательностей была создана специальная модель Trains (представляет собой едущий поезд). В начале процесса входящие образцы сохраняются в очереди, где расставляются по приоритетам. Они могут быть пересмотрены по степени важности, но только до момента начала тестирования, дальше они обрабатываются в точном порядке для достижения запланированных сроков. Данная модель позволяет избавиться от ненужных действий; эффективно использовать время работников, четко знающих свои обязанности; решить проблему один раз, и использовать это решение на постоянной основе; не тратить время на составление графиков.

Вывод

Lean Laboratory улучшает поток образцов и данных в рамках всего лабораторного процесса. Используются методы нивелирования для решения проблем неравномерности рабочей нагрузки. Подход Lean Laboratory может значительно повысить производительность, сократить время выполнения заказа, снизить затраты и лучше понять требования к ресурсам лаборатории.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lean Lab Guide. Optimizing Workplaces and Workflows. METTLER TOLEDO Group, 2018. 36 p. Режим доступа: https://www.mt.com/sg/en/home/library/guides/laboratory-division/1/lean_lab_guide.html.

2. Walsh K. Learning toward quality. Innovation in Pharmaceutical Technology. 2013. 47 (12): 41-44.

3. Cooney L. Lean in pharma – it's not just for manufacturing anymore. 18.08. 2017. Режим доступа: https://tayganpoint.com/lean-in-pharma-its-not-just-for-manufacturing-anymore.

4. Mannion L., Crosbie C. Pfizer Reinvents Lean in the Lab. 04.05. 2011. Режим доступа: https://www.pharmamanufacturing.com/articles/2011/069

SUMMARY

APPLICATION OF LEAN PRINCIPLES IN THE QUALITY CONTROL LABORATORY AT THE PHARMACEUTICAL ENTERPRISE

Nazarova O.V., 2nd year master program student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The paper devoted to the description of the stages of Lean Laboratory implementing and its potential advantages, as well as to the identifying the main types of waste in the quality control laboratory at a pharmaceutical company.

Key words: *lean production, lean laboratory, process optimization, quality control.*

REFERENCES

1. Lean Lab Guide. Optimizing Workplaces and Workflows. METTLER TOLEDO Group, 2018. 36 p. Access: https://www.mt.com/sg/en/home/library/guides/laboratory-division/1/lean_lab_guide.html.

2. Walsh K. Learning toward quality. Innovation in Pharmaceutical Technology. 2013. 47 (12): 41-44.

3. Cooney L. Lean in pharma – it's not just for manufacturing anymore. 18.08. 2017. Access: https://tayganpoint.com/lean-in-pharma-its-not-just-for-manufacturing-anymore.

4. Mannion L., Crosbie C. Pfizer Reinvents Lean in the La. 04.05. 2011. Access: https://www.pharmamanufacturing.com/articles/2011/069/

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЯ ПОСЕТИТЕЛЬСКОГО ТРАФИКА В РАЗРЕЗЕ СЕЗОННОСТИ

Наркевич К.И., аспирант 2 года обучения
Руководитель: **Умаров С.З.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: knarkevich@yandex.ru

Дана характеристика утреннего, дневного и вечернего потребительского трафика в разрезе времен года. Произведена оценка наличия (отсутствия) различий сезонных показателей посетительского трафика относительно среднегодового значения с помощью методов математической статистики.

Ключевые слова: *фармацевтический ритейл, анализ посетительского трафика, статистическая обработка.*

Сезонность ритейла – это явление, которое в большей или меньшей степени, сопутствует практически всем отраслям современного бизнеса. Цикл сезонности составляет один год, и все статистические расчеты ведутся для этого временного промежутка.

Существует месячная, недельная и дневная сезонность, но эти показатели оказывают незначительное влияние на эффективность бизнес– процесса.

Сезонность – есть ни что иное, как влияние на покупательскую способность различных факторов и событий, происходящих в одно и то же время. К числу таких факторов можно отнести: времена года, праздничные даты и др. Времена года, по мнению практических работников, оказывают самое большое влияние на колебания спроса. Это связано в первую очередь с изменениями погодных условий.

Экспериментальная часть

Исходя из вышеизложенного нами было проведено исследование динамики характеристик показателя посетительского трафика в разрезе сезонности. Для получения более детальной картины динамики исследуемого показателя стандартный фактор сезонности (время года) был разукрупнен с учетом времени суток (утро, день, вечер). В результате обработки данных о посетителях одной из сетевых аптек были получены обобщающие характеристики показателя посетительского трафика, представленные в таблице 1.

Таблица 1

Обобщающие характеристики показателя посетительского трафика

Фактор сезонности	Среднее (чел/час)	Медиана (чел/час)	Минимум (чел/час)	Максимум (чел/час)	Размах (чел/час)	Ст. откл. (чел/час)	К-вариации (%)
Зима_Утро	12,9	13,0	7,0	19,0	12,0	2,5	19,3
Зима_День	16,1	16,2	6,7	27,6	20,9	3,9	24,2
Зима_Вечер	18,1	17,9	6,4	34,3	27,8	4,5	25,0
Весна_Утро	14,7	14,9	7,0	21,6	14,6	2,5	16,8
Весна_День	16,9	17,1	5,0	24,8	19,8	3,2	19,2
Весна_Вечер	19,2	19,2	7,2	34,0	26,8	4,4	23,0
Лето_Утро	11,9	11,9	4,1	19,0	14,9	2,3	19,3
Лето_День	14,2	14,1	4,5	25,5	21,0	3,4	24,2
Лето_Вечер	14,8	15,0	2,5	28,6	26,0	4,4	29,9
Осень_Утро	15,9	15,8	6,1	25,8	19,8	3,2	20,0
Осень_День	17,9	18,0	5,3	28,4	23,1	4,3	24,0
Осень_Вечер	15,4	15,4	-0,3	34,5	34,7	5,7	37,0

В первом приближении, рассматривая данные, представленные в таблице 1, может показаться, что каких – либо существенных отличий значений обобщающих показателей посетительского трафика не наблюдается. Примерно к такому же выводу приводит визуализация среднего и медианного значений исследуемого показателя в сравнении с их среднегодовыми величинами.

Как видно из формы графиков, представленных на рисунках 1- 2 сезонная динамика среднего значения и медианы посетительского трафика практически идентичны друг другу, как и колебания относительно собственных среднегодовых значений.

Вместе с тем нами была предпринята попытка объективно оценить наличие (отсутствие) различий сезонных показателей посетительского трафика относительно среднегодового значения с помощью методов математической статистики. Непосредственно для достижения поставленной цели был использован одновыборочный критерий Стьюдента ($t_{крит}$).

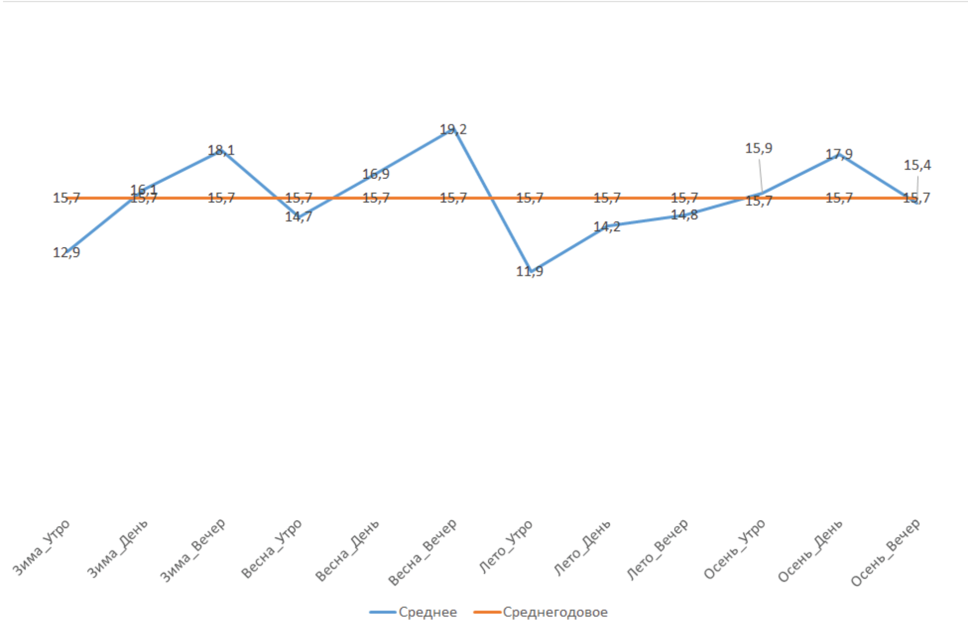


Рис. 1. Динамика сезонности среднего посетительского в сравнении среднегодовым значением

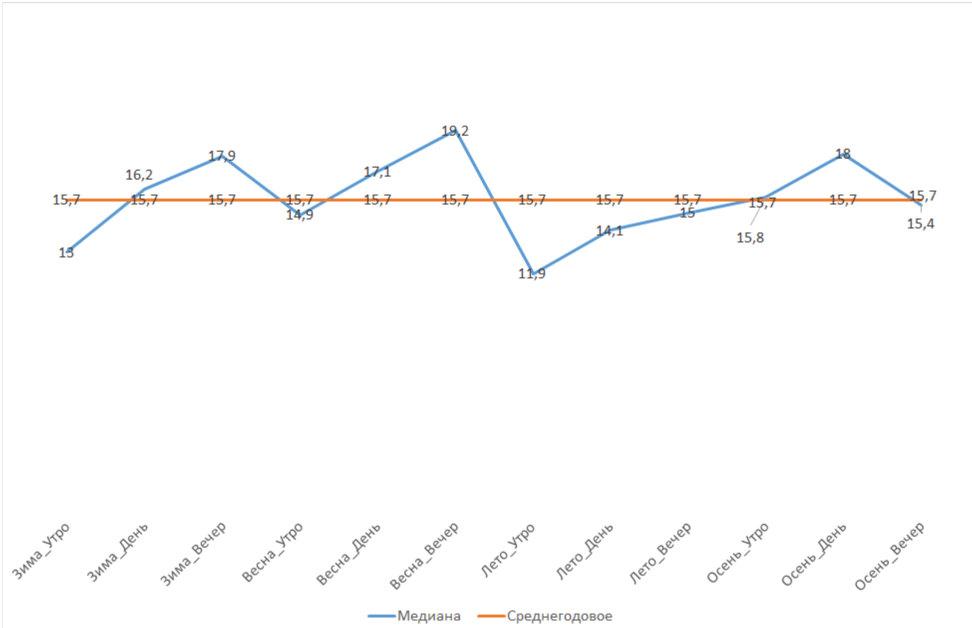


Рис. 2. Динамика сезонности медианы посетительского в сравнении среднегодовым значением

Одновыборочный $t_{крит}$ следует выбирать, если необходимо сравнить выборку с известным средним. В нашем случае требовалось оценить, отличается сезонный посетительский трафик от среднегодового показателя. Так как критерий Стьюдента основан на проверке статистических гипотез, то за нулевую гипотезу будем принимать то, что различия между сезонными значениями посетительского трафика и его среднегодовым показателем отсутствуют. Если различия существуют, то для того, чтобы считать их статистически значимыми *p-value* должно быть менее 0.05.

Результаты статистической обработки с помощью пакета Statistica 13 представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты сравнительного анализа сезонного посетительского трафика и его среднегодового показателя

Фактор сезонности	Среднее (чел/час)	Среднегодовой показатель (чел/час)	Стандартная ошибка	$t_{крит}$	*p-value*
Зима_Утро	**12,9**	**15,7**	**0,1**	**-19,2**	**0,00**
Зима_День	16,1	15,7	0,2	1,7	0,08
Зима_Вечер	**18,1**	**15,7**	**0,3**	**9,1**	**0,00**
Весна_Утро	**14,7**	**15,7**	**0,1**	**-6,8**	**0,00**
Весна_День	**16,9**	**15,7**	**0,2**	**6,4**	**0,00**
Весна_Вечер	**19,2**	**15,7**	**0,3**	**13,8**	**0,00**
Лето_Утро	**11,9**	**15,7**	**0,1**	**-29,2**	**0,00**
Лето_День	**14,2**	**15,7**	**0,2**	**-7,7**	**0,00**
Лето_Вечер	**14,8**	**15,7**	**0,3**	**-3,5**	**0,00**
Осень_Утро	15,9	15,7	0,2	1,0	0,30
Осень_День	**17,9**	**15,7**	**0,2**	**8,7**	**0,00**
Осень_Вечер	15,4	15,7	0,3	-1,1	0,29

*Примечание – **жирным шрифтом** выделены сезонные показатели посетительского трафика статистически значимо ОТЛИЧАЮЩИЕСЯ от среднегодового значения (p-value<0,05)*

Вывод

Как видно из результатов, представленных в таблице 2 девять (выделены жирным шрифтом) из двенадцати сезонных показателей посетительского трафика статистически значимо отличаются от среднегодового значения (*p-value<0,05*).

Только в трех случаях – в дневные часы зимой, а также утром и вечером осенью показатели посетительского трафика не имеют различий от среднегодового значения (рис. 3).

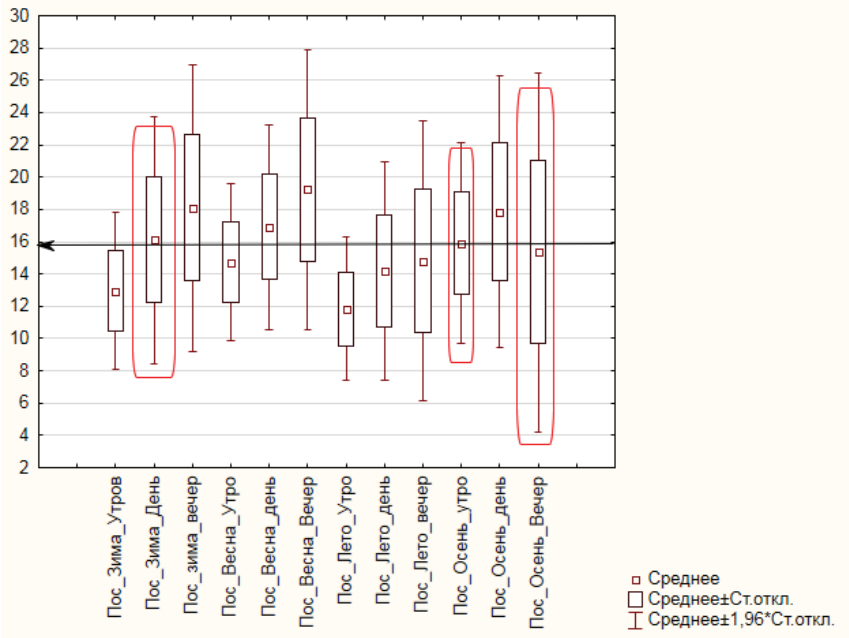


Рис. 3. Сравнительная характеристика сезонных показателей посетительского трафика и его среднегодового значения

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF THE INDICATOR OF VISITORIAL TRAFFIC BY SEASON

Narkevich K. I., 2 year PhD student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Characteristic of morning, day and evening consumer traffic in a section of seasons is given. An assessment was made of the presence (absence) of differences in the seasonal indicators of visitor traffic relative to the average annual value using the methods of mathematical statistics.

Key words**:** *pharmaceutical retail, visitor traffic analysis, statistical processing.*

РЫНОК ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА И ОРВИ

Орлова М.Ю., магистрант 2 года обучения
Руководитель: **Дельвиг-Каменская Т.Ю.,** канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург**,** ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail**:** marina230196@yandex.ru

В настоящее время рынок противовирусных лекарственных препаратов (ЛП) включает огромное количество лекарств, которые помогают справиться с острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) и гриппом, а также предотвратить их возникновение. В статье приведен анализ рынка препаратов против гриппа и ОРВИ, а также выделены лидеры рынка.

Ключевые слова: *Грипп, ОРВИ, рынок лекарственных препаратов (ЛП), противовирусные ЛП.*

На данный момент различают более 300 видов вирусов, которые способствуют возникновению ОРВИ и вызывают тяжелые осложнения. Одним из самых серьезных для здоровья населения является вирус гриппа, последствия заболевания которым несут эпидемический характер распространения [1]. Вирусным заболеваниям подвержены все возрастные категории людей, но к группе высокого риска, прежде всего, относится детский организм. Во время эпидемии насчитывается до 40% болеющих школьников, 20% из которых попадают в больницу с тяжелыми осложнениями: воспаление легких, астма, отит и другие [2].

По данным Роспотребнадзора показатель заболеваемости гриппом за 2018 год снизился по сравнению с предыдущим годом и составил 26,5 случаев на 100 тыс. населения, а в 2017-м – 34,9. Пик заболеваемости гриппом приходится на зимнее время года, в то время как вспышки других видов ОРВИ могут происходить круглогодично, поэтому проблема эффективной профилактики и лечения этих инфекций актуальна в любое время года.

Для профилактики, лечения гриппа и ОРВИ используются лекарственные средства (ЛС) с противовирусным и иммуномодулирующим действием. Выделяют следующие группы ЛП: этиотропные средства (Римантадин, Арбидол, Ингавирин), препараты интерферонов (рекомбинантные альфа-, гамма-интерфероны), индукторы интерферонов (Циклоферон, Амиксин, Кагоцел) [3].

По данным IQVIA в 2018 году безрецептурных противовирусных ЛП было продано 66 418 517 упаковок на сумму 21 514 060 446 рублей (рис. 1).

В 2016 г наблюдался всплеск продаж препаратов группы, совпавших с ростом заболеваемости, – январь и декабрь [4]. Показатель заболеваемости гриппом был на уровне 60,7 случаев на 100 тыс. населения [5].

Лидирующую позицию в упаковках на протяжении последних 5 лет занимает препарат Кагоцел (ООО «Ниармедик Фарма») – 19 388 614 упаковок (рис. 2).

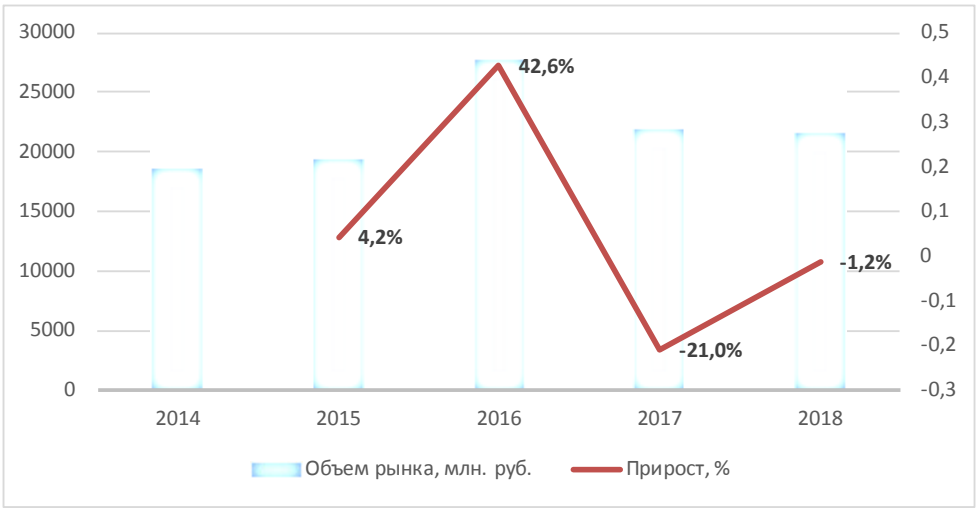


Рис. 1. Объем и динамика рынка противовирусных ЛП в 2014 – 2018г., млн. руб.

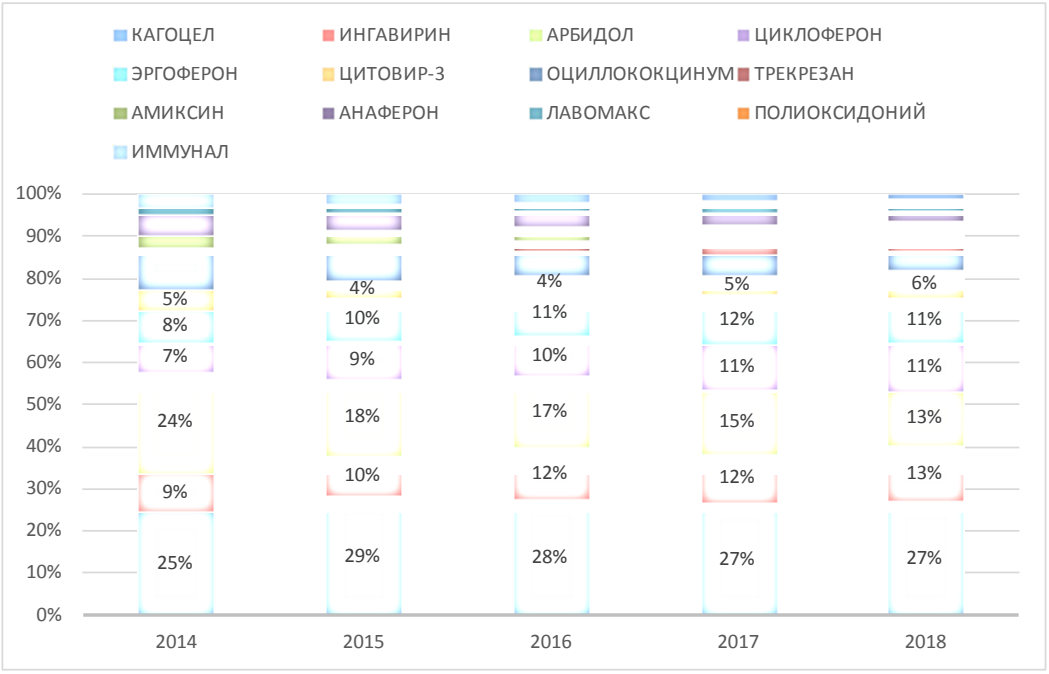


Рис. 2. Структура рынка противовирусных ЛП, 2014-2018гг, упаковки

На фоне падающего рынка, после бурного роста в 2016г, положительную динамику продемонстрировали 3 ЛП – Цитовир-3 (ЗАО «Медико-биологический научно-производственный комплекс «Цитомед»), Полиоксидоний (ООО «НПО Петровакс Фарм») и Ингавирин (ВАЛЕНТА ФАРМАЦЕВТИКА ПАО)– 24,4%, 24,1% и 3,4% соответственно. Арбидол (ПАО "Отисифарм") продолжает терять свою долю, демонстрируя один из максимальных отрицательных приростов -23,3%.

В денежном выражении лидером рынка является Ингавирин – 4 611 038 658 рублей в оптовых ценах, который борется за потребителя в основном с Кагоцелом (рис.3) [6].

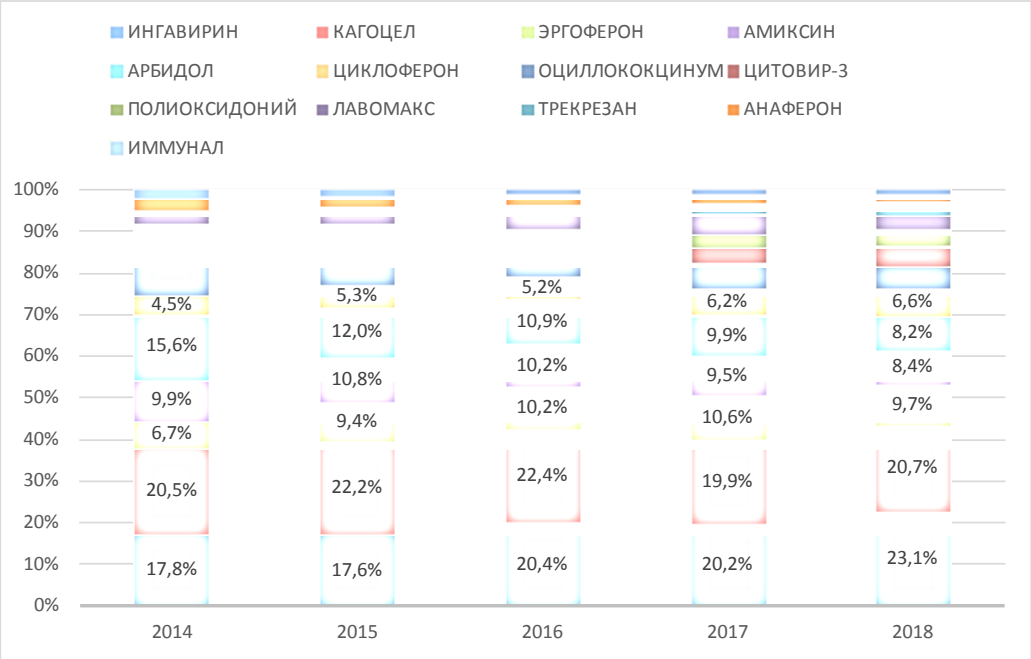


Рис. 3. Структура рынка противовирусных ЛП, 2014-2018гг, рубли

Таким образом, рынок противовирусных препаратов высококонкурентен и продажи ЛП коррелируют с уровнем заболеваемости. На данный момент доминирующие позиции занимают отечественные лекарства, производители которых коммуницируют с целевой аудиторией посредством как традиционных инструментов – визиты, коллективные мероприятия, реклама, так и современных, проводя таргетированные кампании в Интернете.

ЛИТЕРАТУРА

1. Прожерина, Ю. Ключ к эффективному решению проблемы гриппа / Ю. Прожерина // Ремедиум. – 2017.

2. Зайцева, С. Осторожно, грипп! Эффективные средства для лечения и профилактики [Электронный ресурс] / Аргументы и факты – Режим доступа: http://www.aif.ru/health/life/ostorozhno_gripp_effektivnye_sredstva_dlya_lecheniya_i_profilaktiki

3. Прожерина, Ю. Противовирусные и иммуномодулирующие препараты в профилактике и лечении простуды и гриппа / Ю. Прожерина // Ремедиум. – 2017.

4. Казова, А.П. Противопростудные препараты: динамика аптечных продаж и лидеры рынка гриппа / А.П. Казова // Ремедиум. – 2017.

5. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-декабрь 2018 [Электронный ресурс] / Роспотребнадзор – Режим доступа: http://rospotrebnadzor.ru/activities/statisticalmaterials/statictic_details.php?ELEMENT_ID=7804

6. Фармацевтический рынок России Аналитический отчет DSM Group.

SUMMARY

MARKET FOR DRUGS FOR THE TREATMENT OF FLU AND ARVI

Orlova M.U., 2nd master
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Currently, the market for antiviral drugs includes a huge number of drugs that help to cope with acute respiratory viral infections (ARVI) and influenza, as well as prevent their occurrence. The article provides an analysis of the market for drugs against influenza and ARVI, as well as highlighted the market leaders.

***Key words**: Flu, acute respiratory viral infection, market of drugs.antiviral drugs.*

REFERENCES

1. Progerina, Yu. The key to an effective solution to the problem of influenza / Yu. Progerina // Remedium. – 2017.
2. Zaitseva, S. Beware of the flu! Effective remedies for treatment and prophylaxis [Electronic resource] / Arguments and facts – Access mode: http://www.aif.ru/health/life/ostorozhno_gripp_effektivnye_sredstva_dlya_lecheniya_i_profilaktiki
3. Progerina, Yu. Antiviral and immunomodulatory drugs in the prevention and treatment of colds and flu / Yu. Progerina // Remedium. – 2017.
4. Kazova, A.P. Anti-cold drugs: the dynamics of pharmacy sales and leaders of the influenza market / A.P. Kazova // Remedium. – 2017.
5. Infectious morbidity in the Russian Federation for January-December 2018 [Electronic resource] / Rospotrebnadzor – Access mode: http://rospotrebnadzor.ru/activities/statisticalmaterials/statictic_details.php?ELEMENT_ID=7804
6. Russian pharmaceutical market 2017. DSM Group analytical report.

НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ПЕРЕВОЗОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Пачков Л.А., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Екшикеев Т.К.,** канд. эконом. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

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

Нормативно-правовое регулирование в области перевозок лекарственных средств напрямую связано с обеспечением качества и безопасности конечного продукта для потребителя. Транспортировка лекарственных средств контролируется большим количеством документов, которые связаны с данной проблемой и определяют правила грузоперевозок лекарственных средств

Ключевые слова: *нормативно-правовое регулирование, транспортировка лекарственных средств, система качества.*

В соответствии со статьей 4 Федерального закона №61-ФЗ перевозка лекарственных препаратов входит в понятие термина «обращение лекарственных средств» (Термин состоит из: разработки, доклинических исследованиях, клинических исследований, экспертизы, государственной регистрации, стандартизации и контроля качества, производства, изготовления, хранения, перевозки, ввоза в и вывоза из Российской Федерации, рекламы, отпуска, реализации, передачи, применения, уничтожения лекарственных средств), а также в понятие «фармацевтическая деятельность» (Термин состоит из: деятельности, которая включает в себя оптовую торговлю лекарственными средствами, их хранения, транспортировки и/или розничной торговли лекарственными препаратами, их отпуска, хранения, перевозки, изготовления лекарственных препаратов).

Положение о лицензировании №1081 включает в список выполняемых работ и оказываемых услуг, которые составляют фармацевтическую деятельность, в том числе и транспортировку лекарственных препаратов и лекарственных средств.

Помимо положений Федерального закона №61-ФЗ, организация транспортировки также регламентируется 646н приказом. Необходимо учитывать, что на момент вступления в силу Положения о лицензировании №1081, 646н приказ (с требованиями к транспортировке) еще не существовал.

После вступления в силу 1 марта 2017 года 646н приказа, если лицензия содержит пункт о перевозке фармацевтических средств, организация должна соответствовать установленным к данному виду деятельности требованиям (Независимо от того, занимается ли данная компания этим видом деятельности в действительности или нет). Беря во внимание, что перевозка фармацевтических препаратов попадает

в сферу и лицензионных требований аптечный склад, который имеет в лицензии право перевозки, в случае проведения проверки в рамках лицензионного контроля, непременно будет проверен согласно 646н. приказу.

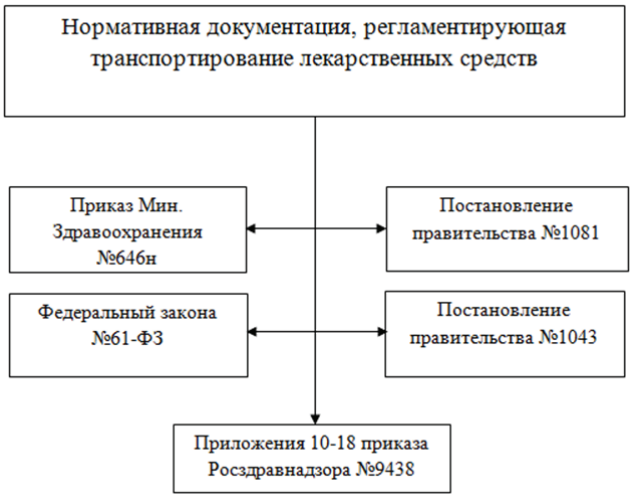


Рис. 1. Нормативная документация, регламентирующая транспортирование лекарственных средств

Административная ответственность за допущенные нарушения, предусмотрена частью 4 статьи 14.1 КоАП РФ – штраф от 100 до 200 тысяч руб.; Статьей 14.4.2 КоАП РФ – административный штраф: на должностных лиц – от пяти тысяч до десяти тысяч рублей, на юридических лиц – от двадцати тысяч до тридцати тысяч рублей. Частью 1 статьи 14.43 КоАП РФ – штраф от 100 тысяч руб.; и частью 2 статьи 14.43 КоАП РФ – штраф от 300 тысяч рублей – рисунок 2.

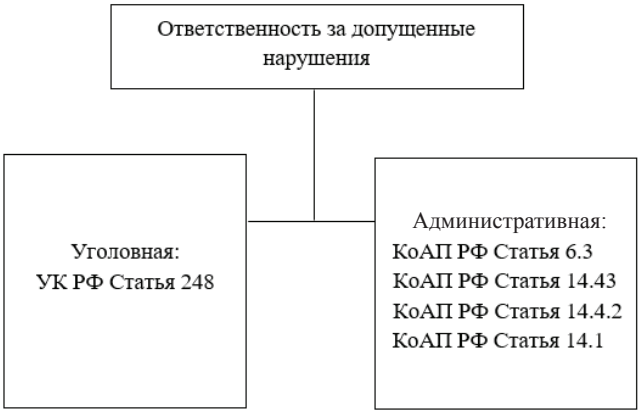


Рис. 2. Ответственность за допущенные нарушения

Пункт 63 приказа 646н гласит, что руководитель субъекта обращения лекарственных препаратов обеспечивает проведение инструктажа о порядке подготовки изотермических контейнеров к перевозке лекарственных препаратов, а также возможности повторного использования хладоэлементов. Дистрибьютор фармацевтических средств перед транспортировкой согласовывает с заказчиком остаточные сроки годности поставляемых фармацевтических средств.

Деятельность по транспортировке, переданная организацией оптовой торговли на аутсорсинг определяется, согласуется и держится под контролем в целях не допустить разночтения, которые способны привести к плохому качеству фармацевтических средств либо оказываемых услуг.

В соответствии с п. 37 приказа 646н, к оборудованию, которое используется в процессах хранения и транспортировки лекарственных препаратов, относятся также: а) системы кондиционирования; б) холо-

дильные камеры и холодильники; в) охранная и пожарная сигнализация; г) системы контроля доступа; д) вентиляционная система; е) термогигрометры (психрометры) либо другое оборудование, которое используется для регистрации температуры и влажности.

В соответствии с п. 64 приказа 646н, оборудование, которое было установлено внутрь автомобильного транспорта, а также в контейнере, необходимо в процессе использования подвергать регламентированной поверке.

В соответствии с п.57 распоряжения 646н, транспортировка сопровождается документами в соответствии с требованиями законодательства России (идет речь о договоре поставки и товарно-транспортной накладной, декларации соответствия и т.д.), и в согласовании с п. 65, фармацевтические препараты доставляются по адресу, обозначенному в товарно-сопроводительных документах. Главные характеристики, отслеживаемые во время перевозки это: температура, влажность, освещение. За данными показателями следят одновременно и представители лекарственных компаний, и дистрибьютор, и заказчик. Информация о правилах перевозки и хранении препарата должна быть нанесена на упаковку и указана в сопроводительных документах. Третичная (транспортная) упаковка должна быть промаркирована. Это позволит ускорить процессы загрузки и разгрузки, а также облегчит процедуру приёма акта заказчиком.

В соответствии с п. 71 приказа 646н, информация, наносимая на третичную упаковку (транспортную), должна содержать: наименование, серию лекарственного препарата, дату выпуска, количество вторичной упаковки, производителя лекарственных препаратов с указанием наименования и адреса производителя лекарственных препаратов. Помимо вышеперечисленной информации, также наносится срок годности, условия хранения и транспортировки, необходимые предупредительные надписи и манипуляторные знаки.

Стоит отдельно отметить, что с 27 апреля 2018 года вступили в силу Правила надлежащей дистрибьюторской практики в рамках Евразийского экономического союза. В связи с этим, осуществляющим деятельность по оптовой торговле лекарственных средств, включая импортеров, а также производителям лекарственных средств следует также руководствоваться требованиями и положениями, указанными в документе «Надлежащая дистрибьюторская практика Евразийского экономического союза». В общем и целом, данный документ дублирует правила, утвержденные приказом Министерства здравоохранения РФ от 31 августа 2016 г. № 646н.

ЛИТЕРАТУРА

1. Екшикеев Т.К. Поиск и анализ источников нормативно-правового регулирования для ВКР магистерской программы «ОРГАНИЗАЦИЯ И УПРАВЛЕНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ ПРОИЗВОДСТВОМ» // Эффективный менеджмент здравоохранения: стратегии инноваций: Всерос. науч.-практ. конф., Саратов, 25–26 окт. 2018 г.: сб. материалов / Сарат. гос. мед. ун-т. – Саратов: Изд-во Сарат. гос. мед. ун-та, 2018. С. 95-97.

2. Екшикеев Т.К., Пачков Л.А. «Обеспечение безопасности и качества перевозок лекарственных средств автомобильным транспортом» // научно-практическая конференция «БЕЗОПАСНОСТЬ В ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ», Санкт-Петербург, Россия, 30 ноября 2018.

SUMMARY

REGULATORY FRAMEWORK OF TRANSPORTATION OF MEDICINES IN RUSSIAN FEDERATION

Pachkov L.A., undergraduate, 1st year of studying
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Regulatory framework in the field of transportations of medicines is directly connected with provision of quality and safety of the final product for the consumer. Transportation of medicines is controlled by a large number of documents, which are connected with this problem and define rules of cargo transportation of medicines.

Keywords: *regulatory framework, transportation of medicines, quality system.*

REFERENCES

1. Ekshikeev T.K. Search and analysis of the sources of legal regulation for the FQW of the master's program "ORGANIZATION AND MANAGEMENT OF PHARMACEUTICAL PRODUCTION" // Effective Healthcare Management: Innovation Strategy: All-Russia. scientific-practical Conf., Saratov, October 25–26. 2018: Sat. materials / Sarat. state med. un-t – Saratov: Publishing House Sarat. state med. University, 2018. pp. 95-97.

2. Ekshikeev TK, Pachkov L.A. "Provision of safety and quality of medicine transportations by automobile transport" // Scientific-practical conference "SAFETY IN PROFESSIONAL ACTIVITY", St. Petersburg, Russia, November 30, 2018

СТАЖИРОВКИ НА ПРЕДПРИЯТИЯХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ: ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ И КАДРОВОЙ ПОЛИТИКИ ПРЕДПРИЯТИЙ

Первушина Е.С., 5 курс, 347 группа

Руководитель: **Марченко Н.В**., доцент, к.фарм.н., доцент, кафедра УЭФ

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

E-mail: ekaterina.pervushina@pharminnotech.com

Исследование процесса формирования кадровой политики в фармацевтической организации и процесса стажировки, как инструмента кадровой политики.

Ключевые слова*: кадровая политика, формирование кадровой политики, стажировка, персонал, выпускник, мотивация студентов, процесс стажировки.*

Актуальность исследования данной темы обусловлена необходимостью осмысления и актуализации новых инструментов кадровой политики.

В условиях современной демократизации общества современные концепции управления организацией напрямую связаны с повышением роли человеческого фактора. Это особенно актуально в организациях, объединяющих высококвалифицированных специалистов, где главным условием экономического успеха является грамотная кадровая политика.

Формирование системной кадровой политики, ориентированной на высококвалифицированных специалистов в современных условиях развития фармацевтической отрасли, напрямую влияет на развитие и эффективность фармацевтических организаций и в целом фармацевтической отрасли. Дает возможность постоянному технологическому и экономическому росту, создает благоприятные условия для профессионального развития потенциала кадров и повышения уровня квалификации.

Деятельность фармацевтических организаций в современных условиях, характеризующихся динамичностью внешней среды, внедрением инновационных технологий, сменой установок индивидуального сознания в сфере потребления лекарственных препаратов, ростом социальной ответственности перед потребителями и обществом, а также высокой конкуренцией в розничном звене, предъявляет новые требования к управлению человеческими ресурсами в фармацевтической отрасли. В этих условиях становится очевидной актуальность вопросов, связанных с управлением персоналом.

Кадровая политика, по мнению Аскаровой В.В., является системой теоретических взглядов, идей, требований, целей, принципов и вытекающих из них форм, методов и критериев работы с кадрами, которые охватывают все категории персонала[1].

Стоит отметить, что саму дефиницию «кадровая политика» можно охарактеризовать в узком и широком смысле.

В широком смысле кадровая политика – система сформулированных норм и правил, которые используют человеческий ресурс в рамках стратегии организации. То есть, кадровая политика, включающая: отбор, оценку, обучение персонала и т.д., планируется и реализуется в соответствии с целями и задачами организации. В узком смысле – это конкретные правила и ограничения во взаимодействии персонала и организации[2].

Черепанов В.В. раскрывает понятие «кадровая политика», определяя её как «систему теоретических знаний, взглядов, установок государственных органов, негосударственных организаций, должностных лиц, направленную на установление стратегии, принципов и приоритетов этой политики, на определение кадровой доктрины, эффективных форм и методов кадровой деятельности»[3]. В отличие от предыдущего варианта, данная формулировка включает необходимость разработки кадровой стратегии и доктрины, что концептуально объемнее.

Одной из самых главных задач в организации является формирование кадровой политики.

Начинается с выявления потенциальных возможностей в сфере управления людьми и с определения тех направлений работы с персоналом, которые должны быть усилены для успешной реализации организационной стратегии.

На формирование и развитие кадровой политики влияют внешние и внутренние факторы.

Факторы внешней среды – те, которые организация как субъект управления не может изменить, но должна учитывать для правильного определения потребности в персонале и оптимальных источников покрытия этой потребности. К ним относятся:

- ситуация на рынке труда (демографические факторы, политика в области образования, взаимодействие с профсоюзами);
- тенденции экономического развития;
- научно-технический прогресс (характер и содержание труда, который оказывает влияние на потребности в тех или иных специалистах, возможности переподготовки персонала);
- нормативно-правовая среда (т.е. те «правила игры», которые установлены государством; трудовое законодательство, законодательство в области охраны труда, занятости, социальные гарантии и т.д.)[4].

Факторы внутренней среды – это факторы, которые поддаются управляющему воздействию со стороны организации. К ним можно отнести:

- цели организации (на их основе формируется кадровая политика);
- стиль управления (жестко централизована или предпочитающая принцип децентрализации – в зависимости от этого требуются разные специалисты); финансовые ресурсы (от этого зависит возможность организации финансировать мероприятия по управлению персоналом);
- кадровый потенциал организации (связан с оценкой возможностей работников организации, с правильным распределением обязанностей между ними, что является источником эффективной и стабильной работы);
- стиль руководства (все они не в одинаковой мере влияют на проведение определенной кадровой политики)[5].

Одной из объединяющих точек внешних факторов, таких как ситуация на рынке труда, и внешних факторов таких как кадровый потенциал является практика стажировок.

Стажировка – деятельность по приобретению опыта работы или повышение квалификации по специальности, а также работа по специальности в течение определённого испытательного срока, называемого испытательным стажем, для определения возможности зачисления на штатную должность. Стажировка предполагает обучение работника в процессе трудовой деятельности и является одной из форм повышения квалификации. Стажировка является одной из форм дополнительного профессионального образования (повышения квалификации или профессиональной переподготовки) в соответствии с Федеральным законом от 29 декабря 2012 г № 273 " Об образовании в Российской Федерации"[6].

На многих фармацевтических предприятиях в настоящее время введена практика проведения стажировок. Например, свои двери готовы открыть такие представители фармацевтической отрасли как BIOCAD, Фармасинтез, Вертекс, Герофарм и т.д. Процесс стажировок в большинстве случаев показывает организацию рабочего процесса на различных должностях, либо организацию процесса реализации проекта.

На каждом предприятии срок стажировки и обязанности стажера определяются индивидуально, однако общей чертой является ознакомление с будущей должностью.

Количество стажировок, которые может пройти студент, не ограничено. То есть почти с полной уверенностью можно заявить, что студент может пройти несколько стажировок, знакомясь с различными рабочими процессами, или же улучшать свои профессиональные навыки в определенной отрасли.

Полученные во время прохождения стажировки навыки, несомненно, являются определяющим фактором для дальнейшего выбора рабочего места выпускником.

Таким образом, можно сказать, что процесс стажировки можно рассматривать в качестве профориентационной деятельности для студентов старших курсов или выпускников.

Формирование кадровой политики в условиях современного развития общества и процессов производства является одним из важнейших факторов. Процесс стажировки для выпускников можно рассматривать, как элемент формирования кадровой политики. Во время стажировки происходят такие важные процессы как отбор наиболее мотивированных и успешных студентов на место стажера, что является несомненным плюсом для предприятия, получение необходимы навыков для выпускников, мотивирование будущего сотрудника и т.д. В сумме все факторы способствуют более тщательному и эффективному подбору кадров и увеличивают мотивированность студентов в продолжении обучения и определении места своей будущей работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аскарова В. В. Кадровая политика: содержание, формы, принципы [Текст] / В. В. Аскарова // Отдел кадров коммерческой организации. – 2012. – № 4. – С. 4–7

2. Социальное развитие предприятий [Текст]: учебное пособие / под ред. Н. А. Волгина, А. Н. Аверина. – М.: КНОРУС, 2006. – 543 с.

3. Черепанов В.В. Основы государственной службы и кадровой политики: Учебное пособие. – М.: Юнити-Дана, 2012. – 679 с.

4. Управление персоналом организации: Учебник/Под ред. А.Я. Кибанова,-- 4-е изд., доп. и перераб. -- М.: ИНФРА-М, 2010. -- 695 с. -- (Высшее образование)

5. Планирование деловой карьеры: Управление персоналом: учебный курс/1996-2012

6. Федеральный закон "Об образовании в Российской Федерации" от 29.12.2012 N 273-ФЗ

SUMMARY

TRAINING AT THE ENTERPRISES OF THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY: THE IMPORTANCE FOR THE PROFESSIONAL TRAINING OF STUDENTS AND THE PERSONNEL POLICY OF ENTERPRISES

The study of the formation of personnel policy in the pharmaceutical organization and the internship process, as an instrument of personnel policy.

Key words*: personnel policy, personnel policy formation, internship, staff, graduate, student motivation, internship process.*

REFERENCES.

1. Askarova V. V. Personnel policy: content, forms, principles [Text] / V. V. Askarova // Human Resources Department of a Commercial Organization. – 2012. – № 4. – p. 4–7

2. Social development of enterprises [Text]: textbook / ed. N. A. Volgina, A. N. Averin. – M .: Knorus, 2006. – 543 p.

3. Cherepanov V.V. Fundamentals of civil service and personnel policy: Tutorial. – M .: Unity-Dana, 2012. – 679 p.

4. Organization Management: Textbook / Ed. AND I. Kibanova, – 4th ed., Ext. and pererabat. – M .: INFRA-M, 2010. – 695 p. -- (Higher education)

5. Business Career Planning: Human Resource Management: Training Course / 1996-2012

6. Federal Law "On Education in the Russian Federation" dated December 29, 2012 No. 273-FZ

ВАЛИДАЦИЯ КОМПЬЮТЕРНЫХ СИСТЕМ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ ХРАНЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ

Петручок Т.И., студ. 4 курса
Руководитель: **Золотарева Н.Г.,** канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

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

Изучены требования нормативных правовых документов к валидации компьютерных систем в РФ и за рубежом. Рассмотрены объекты, цели и этапы валидации компьютерных систем, используемых при хранении в фармацевтических организациях. Определены сфера ответственности руководителя фармацевтической организации и место валидации компьютерных систем в системе качества.

Ключевые слова: *фармацевтическая организация, валидация компьютерных систем при хранении, квалификация, система качества.*

Стандарты семейства GxP (надлежащие практики) являются важным инструментом в регулировании сферы обращения лекарственных средств. 1 марта 2017 года вступил в силу очень важный документ – приказ Министерства Здравоохранения РФ № 646н «Об утверждении Правил надлежащей практики хранения и перевозки лекарственных препаратов для медицинского применения», который установил требования к одному из ключевых процессов фармацевтической деятельности – хранению лекарственных препаратов. Нормативным документом уточнены традиционные требования (к персоналу, помещениям и оборудованию, документированию в процессе хранения и перевозки), а также установлены принципиально новые требования. Так, в соответствии с п. 18 выше обозначенного приказа (Раздел «Требования к помещениям и оборудованию при хранении лекарственных препаратов»), установлено, что «система, заменяющая разделение зон хранения, в том числе посредством электронной обработки данных, должна обеспечивать требуемый уровень безопасности и быть валидирована». Таким образом, в случае физического выделения зон в помещении хранения их не обязательно разделять перегородками, однако зоны должны быть четко промаркированы, чтобы обеспечить требуемый уровень безопасности и не допустить проникновение в указанные зоны посторонних лиц. Безусловно, процесс валидации должен быть корректно отражен в документации системы качества фармацевтической организации, ответственность за разработку и внедрение которой отнесены к компетенциям руководителя.

Анализ источников литературы позволил установить, что к основным документам, регламентирующим процедуру валидации за рубежом, могут быть отнесены:

1. Правила GMP (Good manufacturing practice, Надлежащая производственная практика) устанавливают, что компьютеризированные системы, связанные с процессом обращения лекарственных средств, должны быть валидированы, а IT – инфраструктура должна быть квалифицирована [1].

2. GAMP V (Good Automated Manufacturing Practice, Надлежащая практика автоматизированного производства) – руководство, которое определяет стратегию и общие принципы валидации компьютерных систем [2]. С такой же целью применяются руководства ITIL (Information Technology Infrastructure Library, Библиотека структуры информационных технологий), стандарты серии ISO (International Organization for Standardization, Международная организация по стандартизации).

3. PIC/S PI 011-3 Good practices for computerized systems in regulated “GxP” environments (Надлежащая практика использования компьютеризованных систем в системах качества GxP) – описывает подходы и виды контроля (параметры), которые могут быть использованы для обеспечения соответствия выполненной с помощью валидированных систем работы требованиям надлежащих практик [3].

Особенностью нормативного правового регулирования в РФ данного вопроса является практически полная аутентичность текстов документов по сравнению с международными стандартами. Наиболее важными являются:

1. ГОСТ Р ИСО 9000-2015 «Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь» (идентичен ISO 9000:2015” Quality management systems – Fundamentals and vocabulary”, IDT).

2. ГОСТ Р ИСО/МЭК 12207-2010 «Информационная технология. Системная и программная инженерия. Процессы жизненного цикла программных средств» (идентичен ISO/IEC 12207:2008 "System and software engineering – Software life cycle processes").

3. ГОСТ Р ИСО 10012-2008. «Менеджмент организации. Системы менеджмента измерений. Требования к процессам измерений и измерительному оборудованию» (идентичен ISO 10012:2003 "Measurement management systems – Requirements for measurement process and measuring equipment").

Согласно определению, представленному в GAMP V, «валидация компьютеризированной системы – это достижение и поддержание соответствия действующим в ее отношении требованиям GxP и пригодности для запланированного использования». Объектами валидации являются компьютеризированные системы, подразделенные в соответствии с GAMP V на 5 категорий:

Категория 1 – Инфраструктурное программное обеспечение (ПО) (Infrastructure Software), включает в себя операционные системы, антивирусы, службы обновления.

Категория 2 – Микропрограмма (Firmware), исключена из классификации.

Категория 3 – Не конфигурируемое ПО (Non-configured Products) включает в себя коммерчески доступные программы (MS Excel, Adobe Acrobat и др.).

Категория 4 – Конфигурируемое ПО (Configured Products). Требует проверку конфигурации и функциональности, проверку соответствия программы относительно спецификации требований пользователей (1С и т.д.)

Категория 5 – ПО, разработанное по индивидуальному заказу (Custom Application) – например, программные продукты на базе 1С. Необходимо проведение комплексной валидации, в т.ч. проверка конфигурации, анализ программного кода, проверка соответствия спецификации пользователей, тестирование модулей программы, обучение сотрудников и т.д.

Таким образом, для аптечной организации является актуальным валидация ПО, отнесенного к категориям 4 и 5, которое широко распространено в розничном сегменте фармацевтического рынка (1С: Аптека, ИнфоАптека и др.)

Процесс валидации компьютеризированных систем состоит из последовательности ключевых этапов: составление валидационного мастер-плана, квалификация проектной документации (DQ), квалификация инсталляции (IQ), квалификация функционирования (OQ), квалификация эксплуатации (PQ_1, PQ_2), составление финального отчета по результатам валидации.

Валидация системы не должна заканчиваться введением системы в эксплуатацию. В течение всего жизненного цикла системы, вплоть до изъятия из оборота, должно проводиться наблюдение за ее надежностью и надлежащим качеством работы (ревалидация). Кроме того, как первичная, так и повторная валидация являются важным аспектом в обеспечении системы качества фармацевтической организации. В этой связи особую актуальность приобретают апробация методики валидации компьютеризированных систем в фармацевтических организациях, а также ее документирование и «встройка» в систему качества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Volume 4 Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 11: Computerized Systems. Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/annex11_01-2011_en.pdf [Accessed 21 February, 2019].

2. GAMP 5: A risk-based Approach to Compliant GxP Computerized Systems. Available at: https://b-ok.org/ireader/1081210 [Accessed 23 Feburary, 2019].

3. PIC/S PI 011-3 Good practices for computerized systems in regulated “GxP” environments. Available at: https://picscheme.org/layout/document.php?id=155 [Accessed 22 Feburary, 2019].

SUMMARY

VALIDATION OF COMPUTERIZED SYSTEMS USED IN STORAGE OF MEDICINES IN PHARMACEUTICAL ORGANIZATIONS

Petruchok T.I., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

We studied all the requirements of regulatory documents, which are connected with validation computer systems in the Russian Federation and abroad. The objects, goals and stages of validation computer systems, which used during storage in pharmaceutical organizations, are considered.

The responsibility of the head of the pharmaceutical organization and the place of validation computer systems in the quality systems are defined.

Key words: *pharmaceutical organization, validation computer systems during storage, qualification, quality system.*

REFERENCES

1. Volume 4 Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 11: Computerized Systems. Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/annex11_01-2011_en.pdf [Accessed 21 February, 2019].

2. GAMP 5: A risk-based Approach to Compliant GxP Computerized Systems. Available at: https://b-ok.org/ireader/1081210 [Accessed 23 Feburary, 2019].

3. PIC/S PI 011-3 Good practices for computerized systems in regulated "GxP" environments. Available at: https://picscheme.org/layout/document.php?id=155 [Accessed 22 Feburary, 2019].

АНАЛИЗ РОССИЙСКОГО РЫНКА ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Смирнова К.А., магистрант 1 года обучения

Руководитель: **Орлов А.С.,** канд. фарм. наук, доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

***E-mail*:** kseniya.smirnova@spcpu.ru

В статье представлена общая характеристика заболеваемости сахарным диабетом в мире и в России, рассмотрены особенности диабета первого и второго типов. Приведены данные об объемах продаж, соотношение импортных и отечественных лекарств на российском рынке гипогликемических препаратов, дана оценка перспектив его развития.

Ключевые слова*: российский фармацевтический рынок, сахарный диабет, гипогликемические препараты, импортозамещение.*

Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее распространенных в мире эндокринных заболеваний человека, характеризующимся патологическим повышением концентрации глюкозы крови из-за нарушения метаболизма глюкозы в организме. Среди наиболее распространенных форм заболевания выделяются сахарный диабет первого и второго типов, лечение которых имеет некоторую специфику. Диабет первого типа (инсулинзависимый диабет) обычно развивается в молодом возрасте из-за повреждения или утраты β-клеток поджелудочной железы, что вызывает нарушение механизма выработки инсулина и, как следствие, его абсолютную недостаточность. Диабет второго типа (инсулиннезависимый диабет) возникает чаще всего у людей старше 40 лет с избыточным весом и связан с развитием невосприимчивости клеток организма к инсулину или нарушением работы поджелудочной железы, приводящему к тому, что она перестает синтезировать инсулин в нужном количестве [1].

В последнее время в мире и в России происходит увеличение количества людей, страдающих сахарным диабетом, хроническим характером течения болезни, развитием разного рода осложнений, которые приводят к снижению качества жизни и сокращению ее продолжительности. По данным международной диабетической федерации (International Diabetes Federation), в 2017 г. во всем мире оказалось около 425 млн. человек, страдающих сахарным диабетом, и по прогнозным оценкам это число возрастет до 629 млн. человек к 2045 г. В России в настоящее время насчитывается 8,5 млн. больных сахарным диабетом, что составляет 5,8% от общей численности населения страны. Подавляющее большинство больных сахарным диабетом (около 84% среди зарегистрированных случаев заболеваемости в России) страдают от диабета второго типа, что в значительной мере является результатом излишнего веса и физической инертности.

Для каждого типа диабета присуще характерное лечение. Единственным методом лечения СД первого типа выступает заместительная инсулинотерапия. Рекомендованными устройствами для введения инсули-

на являются инсулиновые шприц-ручки и инсулиновые помпы (носимые дозаторы инсулина). Основным механизмом лечения СД второго типа является изменение образа жизни, предполагающее рациональное питание, режим, повышение физической активности, прием лекарственных препаратов. Стратегия лечения зависит от исходного уровня HbA1c, (гемоглобин A1C, который представляет собой молекулу, находящуюся в эритроцитах и образующую соединение с глюкозой, становясь гликозилированной), а персонализация выбора сахароснижающих препаратов зависит от доминирующей клинической проблемы, но при развитии инсулинозависимости также используется инсулинотерапия, направленная на поддержание состояния углеводного обмена, близкого к физиологическому, на протяжении длительного времени, что дает возможность улучшить качество жизни пациентов с СД, замедлить появление и прогрессирование сосудистых осложнений [2].

В настоящее время выбор препаратов инсулина достаточно широк и включает как традиционные препараты, так и аналоги инсулина. По данным государственного реестра лекарственных средств на январь 2019 года в России зарегистрировано порядка 70-ти торговых наименований (на основе 11 действующих веществ и их комбинаций) инсулинового ряда.

По данным аналитической компании IQVIA, по итогам 11 мес. 2018 г. объем российского рынка препаратов, применяемых для лечения сахарного диабета, составляет 42,3 млрд. рублей или 76,7 млн. упаковок. За рассматриваемый период времени объем рынка вырос как в стоимостном, так и в натуральном выражении – на 12,8% и 7,7% соответственно. Наибольшая доля продаж в стоимостном выражении приходится на препараты инсулина гларгина (17,7%) и метформина (13,0%). Метформин также возглавляет рейтинг продаж в натуральном выражении (доля составляет 38,7%), являясь одним из наиболее востребованных средств для лечения СД второго типа.

Российский рынок лекарственных препаратов для лечения сахарного диабета является крайне импортозависимым. По объемам продаж гипогликемических препаратов на российском рынке в настоящее время лидируют зарубежные компании – «Ново Нордиск» (доля компании в продажах в денежном выражении составляет 42,2%), «Санофи-Авентис» (37,4%), Ely Lilly (8,8%). Отечественные производители инсулиновых препаратов занимают более скромное положение, поскольку их доля на рынке в настоящее время невелика – ООО «Герофарм» (4,2%), ООО «Завод Медсинтез» (4,1%), АО «Фармстандарт» (2,6%). Однако ситуация постепенно меняется, и отечественные производители создают новые производственные мощности по выпуску гипогликемических препаратов. Например, в ноябре 2018 г. состоялось открытие нового завода компании ООО «Герофарм» по производству субстанций инсулина, особенностью которого является то, что технологический процесс проекта вообще не зависит от поставок импортного сырья. После выхода на проектную мощность завод сможет производить 1000 кг субстанций в год, что позволит обеспечить 100% потребность населения России в препаратах инсулина [3]. Кроме того, российская группа компаний АО «Фармасинтез» в настоящее время реализует проект по производству гормональных препаратов в Тюмени, причем в случае его успешной реализации появится возможность значительно снизить зависимость здравоохранения страны от импортных препаратов.

По прогнозам экспертов, рынок препаратов для лечения сахарного диабета в России в ближайшее время будет расширяться вследствие увеличения количества людей с таким диагнозом. Обеспечение больных сахарным диабетом лекарственными препаратами и средствами самоконтроля является важной задачей государства и должно быть нацелено на то, чтобы больные чувствовали себя полноценными гражданами общества. Потенциальное расширение российского рынка препаратов для лечения сахарного диабета и активный процесс импортозамещения на нем, наблюдающийся в последнее время, создают благоприятные возможности для отечественных фармацевтических производителей, которым необходимо обеспечить население и организации здравоохранения качественными противодиабетическими лекарственными препаратами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Российский рынок средств контроля сахарного диабета. Доступно на: http://informarket.ru/research/rossiyskiy_rinok_sredstv_kontrolya_saharnogo_diabeta.pdf [Дата обращения – 17.02.2019].

2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом : клинические рекомендации. 8 изд. М.: УП ПРИНТ; 2017.

3. «Герофарм» открыл завод по производству субстанций инсулина. Доступно на: http://www.remedium.ru/news/detail.php?month=12&year=2019&ID=75541 [Дата обращения – 17.02.2019].

SUMMARY

ANALYSIS OF THE RUSSIAN MARKET OF DRUGS FOR THE TREATMENT OF DIABETES

Smirnova K.A., 1st year undergraduate student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., Saint Petersburg, 197376, Russian Federation

The article presents a general description of the incidence of diabetes in the world and in Russia, the features of diabetes of the first and second types. The data on sales volumes, the ratio of imported and domestic drugs in the Russian market of hypoglycemic drugs, the assessment of prospects for its development are considered.

Key words: *Russian pharmaceutical market, diabetes, hypoglycemic drugs, import substitution.*

REFERENCES

1. The Russian market of means of control of diabetes. Available at: http://informarket.ru/research/rossiyskiy_rinok_sredstv_kontrolya_saharnogo_diabeta.pdf [Accessed 17 February, 2019].

2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. and other. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus: clinical recommendations. 8 ed. M: UP PRINT; 2017.

3. «Geropharm» opened a plant for the production of insulin substances Available at: http://www.remedium.ru/news/detail.php?month=12&year=2019&ID=75541 [Accessed 17 February, 2019].

ЭТАПЫ РАЗРАБОТКИ СТРАТЕГИИ РАЗВИТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПАНИИ В УСЛОВИЯХ СЕТЕВОГО ПАРТНЕРСТВА НА РЫНКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Самуйлова Е.К., маг. 1 года обучения
Руководитель: **Екшикеев Т.К.**, канд. экон. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** elizaveta.samujlova@pharminnotech.com

В работе рассмотрены этапы разработки оптимальной стратегии развития Российской фармацевтической компании в условиях сетевого партнерства в фармацевтическом сегменте экономики.

Ключевые слова: *фармацевтическая компания, стратегия развития, внешняя среда, лекарственные препараты.*

Современный темп изменений в экономике настолько высок, что стратегическое планирование представляется единственным способом формального прогнозирования будущих проблем и возможностей. Оно обеспечивает высшему руководству средства создания плана на длительный срок, дает основу для принятия решений, обеспечивает интеграцию целей и задач структурных подразделений предприятия [1]. В рыночной экономике каждая фармацевтическая компания вынуждена чутко и быстро реагировать на изменения внешнего мира, что предопределяет необходимость в разработке стратегии его развития на перспективный период, как для обеспечения стабилизации как производственно-хозяйственной деятельности предприятия, так и устойчивости роста его доходов [2].

Процесс стратегического планирования компании включает следующие этапы (Рисунок):

- определение миссии предприятия;
- формулирование целей и задач функционирования предприятия;
- анализ и оценка внешней среды;
- анализ и оценка внутренней структуры предприятия;
- разработка и анализ стратегических альтернатив;

• выбор стратегии и разработка программы;

• подготовка окончательного стратегического плана [1].

Процесс **определения миссии предприятия** состоит в установлении смысла существования предприятия, его предназначения, роли и места в рыночной экономике.

Формулирование целей и задач функционирования предприятия является фундаментом для процесса менеджмента в целом, определяет способы повышения эффективности организации, служат руководством для формирования конкретных плановых показателей.

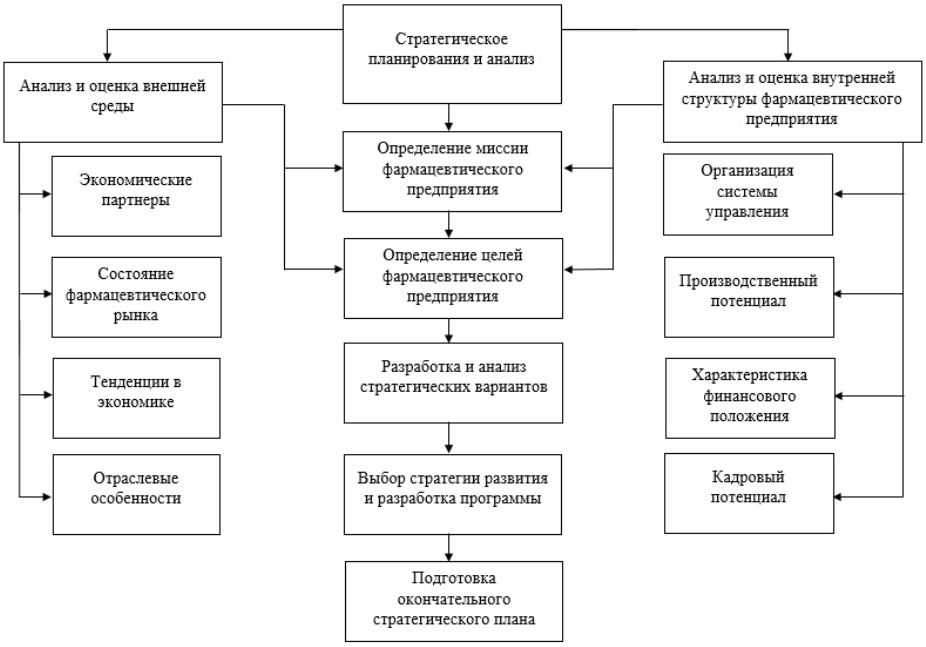


Рис. Этапы разработки стратегии развития фармацевтической компании в условиях сетевого партнерства

Первые два этапа неразрывно связаны с **анализом и оценкой внешней среды**, что является одним из ключевых аспектов данной работы. Для этого необходимо исследовать сетевой территориальный рынок согласно маркетинговому плану, оценить конъюнктуру и провести анализ актуальности и востребованности на ближайшие 5-10 лет [2].

Анализ макроокружения также включает изучение влияния таких компонентов среды, как состояние экономики, правовое регулирование, природная среда и ресурсы, социальная и культурная составляющие и т.п., что, в свою очередь, оказывает существенное влияние на определение миссии и целей компании. Например, растет роль пациента как ключевого участника в процессе лечения, в т. ч. благодаря способности и желанию платить за лечение, и в связи с этим была выдвинута концепция «Медицины, ориентированной в первую очередь на пациента». «Пациент-ориентированная» модель также рассматривается в качестве одного из наиболее перспективных направлений развития фармацевтического бизнеса. Аналитическая информация, полученная путем изучения мнения пациентов, может быть применена на каждом этапе деятельности фармацевтической компании от открытия лекарства, получения регистрационного свидетельства до собственно применения лекарственного средства в лечении заболевания. В результате компания сможет вывести на рынок лекарства, которые будут больше соответствовать принципу «вознаграждение по результатам». Экономическим примером эффективности данной стратегии могут служить страны Азиатско-Тихоокеанского региона, ситуация в которых по многим параметрам сопоставима с российской. По мнению специалистов биофармацевтической компании АстраЗенека, активно внедряющей этот подход, «директор по инновациям» может организовать специальную функцию по реализации «пациент-ориентированного» подхода для решения комплекса задач с интегрированием работы в данном направлении научно–исследовательской работы, нормативно-правового отдела, отделов продажи и маркетинга для расширения видения данной проблемы теми сотрудниками, которые работают в рамках старых границ [3].

Анализ внутренней среды позволяет определить внутренние возможности и потенциал, на которые может рассчитывать компания в процессе достижения своих целей. Для анализа внешней и внутренней среды в стратегическом планировании применяются следующие методы: метод SWOT-анализа, матрица Томпсона и Стрикланда, матрица Бостонской консультативной группы и т.п. Наряду с данными методами может быть применен метод составления ее профиля. С его помощью удается оценить относительную значимость для фирмы отдельных факторов внешней среды.

Для выявления области допустимых решений развития компании необходимо: разработать и проанализировать возможные варианты развития, сравнивая их с альтернативными, а также представить наиболее благоприятное направление развития компании.

Завершающим этапом является непосредственное формирование и выбор наиболее перспективной модели и уровня развития предприятия. Данный этап характеризуется следующими задачами: выработка методологии определения наилучшего варианта, определение рациональной стратегии, автоматизация процесса разработки и применения.

Таким образом, при разработке стратегии развития фармацевтической компании в условиях сетевого партнерства на рынке лекарственных препаратов предприятие рассматривается как «открытая» система, главные предпосылки которой находятся не внутри, а снаружи. Эффективность функционирования предприятия определяется тем, насколько оно приспособлено к внешнему окружению, будет ли в состоянии не упустить своих возможностей и извлечь максимум выгоды. Согласно такому подходу, все внутрифирменное построение системы есть ответная реакция на различные воздействия, как со стороны внешней среды, так и ее внутренних характеристик [1].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ляско В.И. Стратегическое планирование развития предприятия. – М: Изд-во «Экзамен», 2005. – 288 с.

2. Самуйлова Е.К. Программа исследования по разработке стратегии развития фармацевтической компании в условиях сетевого партнерства на рынке лекарственных препаратов / Е.К. Самуйлова, Т.К. Екшикеев // Сборник материалов VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации». – СПб.: Изд-во СПХФУ, 2018. – С. 308 – 310.

3. Беденков А.В., Филатова Н.Г. Фармацевтическая индустрия в эпоху медицины, ориентированной на пациента [Электронный ресурс] / А.В. Беденков, Н.Г. Филатова. – Доступно на: http://www.remedium.ru/state/farmatsevticheskaya-industriya-v-epokhu-meditsiny-orientirovannoy-na-patsienta/ [Дата обращения: 18.02.2019].

SUMMARY

THE STAGES OF DEVELOPMENT OF STRATEGY OF PHARMACEUTICAL COMPANY IN TERMS OF NETWORK PARTNERSHIPS ON THE PHARMACEUTICAL MARKET

Samuylova E.K., 1st year master student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The paper considers the stages of development of optimum strategy of development of Russian pharmaceutical companies in terms of network partnerships in the pharmaceutical segment of the economy.

Key words: *pharmaceutical company, development strategy, external environment, pharmaceuticals.*

REFERENCES

1. Lyasko V.I. Strategic planning of enterprise development. – M: Publishing house "Examination", 2005. – 288 p.

2. Samuylova E.K. Program of research of the development strategy of pharmaceutical companies in terms of network partnerships on the pharmaceutical market / E.K. Samuylova, T.K. Ekshikeev // Collection of materials of VI all-Russian scientific-practical conference with international participation "Innovations in health of the nation". – SPb.: Publishing house SPHFA,2018. – p. 308 – 310.

3. Bedenkov A. V., Filatov N. G. The pharmaceutical industry in the era of medicine focused on the patient [Electronic resource] / A. V. Bedenkov, N. G. Filatov. – Available at: http://www.remedium.ru/state/farmatsevticheskaya-industriya-v-epokhu-meditsiny-orientirovannoy-na-patsienta/ [Accessed: 18.02.2019].

О РЕЗУЛЬТАТАХ ПРОВЕДЕНИЯ СПЕЦИАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ УСЛОВИЙ ТРУДА НА ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЯХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Тернов П.Д., студ. 4 курса

Руководитель: **Соловей Э. П.,** кандидат медицинских наук, доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

***E-mail*:** pavtern@rambler.ru

Проведено исследование результатов специальной оценки условий труда (далее СОУТ) на химико-фармацевтических производственных предприятиях Российской Федерации и выявлены рабочие места, профессии и подразделения, работа в которых чаще всего связана с вредными условиями труда.

Ключевые слова: *специальная оценка условий труда, химико-фармацевтические производственные предприятия, требования нормативно-правовых актов.*

Введение

В Российской Федерации действует государственная программа «Фарма-2020». За период с 2001 по 2015 год введено в эксплуатацию 36 фармацевтических предприятий по производству готовых лекарственных форм. Только в 2017 году было запущено 5 новых производств в Санкт-Петербурге, Московской, Владимирской, Самарской, Иркутской областях. В собственные производства инвестировали такие компании как «Novartis», «Teva», «Takeda», «Astra Zeneca», «Sanofi Aventis», «Stada CIS». В развитие программы «Фарма-2020» утвержден проект государственной программы «Фарма-2030» [1].

Вместе с увеличением количества функционирующих предприятий, увеличивается и количество рабочих мест. На каждом рабочем месте, в соответствии с Федеральным законом "О специальной оценке условий труда" № 426 (далее ФЗ № 426), должна быть проведена СОУТ, установлен класс условий труда и обеспечены безопасные условия для работников [2]. Помимо того, результаты СОУТ и мероприятия по улучшению условий труда должны быть опубликованы на официальном сайте производственной организации. В связи с этим целью нашей работы стало исследование выполнения требований федерального законодательства предприятиями химико-фармацевтической отрасли Российской Федерации.

Экспериментальная часть

На первом этапе работы, используя информационную сеть Интернет, мы ознакомились с официальными сайтами химико-фармацевтических предприятий на территории Российской Федерации. В ходе исследования было рассмотрено 52 сайта. На официальных сайтах были получены данные о результатах проведения СОУТ и перечне мероприятий по улучшению условий труда. После этого были составлены первичные таблицы, отражающие полученную информацию. Затем был проведен анализ табличных данных. В заключение мы сделали обобщение данных и применили расчетные методики.

В ходе проведения анализа было определено относительное количество предприятий, разместивших результаты СОУТ и перечень мероприятий по улучшению условий труда. Помимо того исследована информация о том, сколько предприятий опубликовали сведения в полном объеме или частично, проценте рабочих мест с вредными условиями труда (класс 3).

Среди организаций, разместивших результаты СОУТ на официальных сайтах, было рассчитано относительное количество предприятий с установленными классами (подклассами) условий труда для всех рабочих мест; с периодом проведения СОУТ менее 5 лет.

На основании полученной информации, нами для дальнейшего анализа были сформированы два списка: список профессий с наиболее вредными условиями труда на химико-фармацевтических предприятиях и список подразделений (отделов/цехов/участков) предприятий с наибольшей относительной долей рабочих мест с вредными условиями труда.

Выводы

1 – Среди всех предприятий 32,7 % разместили информацию о СОУТ в полном объеме и выполнили требования закона ФЗ № 426;

2 – 61,54% предприятий не опубликовали информацию о СОУТ и тем самым нарушили ФЗ № 426;

3 – 5,77% предприятий разместили информацию о СОУТ не в полном объеме;

4 – 36,54% предприятий в полном объеме разместили информацию о перечне мероприятий по улучшению условий труда;

5 – 63,46% предприятий не разместили информацию о перечне мероприятий по улучшению условий труда;

6 – Среди предприятий, разместивших информацию о результатах СОУТ, у 95% классы/подклассы условий труда установлены для всех рабочих мест;

7 – Все предприятия, разместившие результаты СОУТ, соответствуют требованиям ФЗ № 426 по сроку проведения СОУТ;

8 – Наиболее подверженными вредным условиям труда профессиями на химико-фармацевтических предприятиях являются слесари, аппаратчики, лаборанты, маляры, и химики;

9 – Подразделениями с наибольшим количеством рабочих мест 3 класса вредности по отношению к общему количеству рабочих мест являются: ремонтно-механический участок, технический участок обеспечения производства, сантехнический участок, отделение упаковки, химическая лаборатория, инструментальный цех и типография.

В результате выполненной нами работы становится очевидным, что далеко не все химико-фармацевтические предприятия России выполняют требования федерального закона № 426 с точки зрения размещения информации об условиях труда на рабочих местах. В тоже время можно сказать, что на большей части российских химико-фармацевтических предприятиях СОУТ проводится не реже, чем раз в 5 лет, что соответствует требованиям ФЗ № 426. СОУТ проводится фактически на всех рабочих местах предприятий. В наиболее вредных условиях труда работает значительная часть технического и производственного персонала этих предприятий, а также работники производственных лабораторий.

В целом проанализированная информация свидетельствует о недобросовестном отношении руководителей химико-фармацевтических предприятий к выполнению требований федерального законодательства, с точки зрения обеспечения свободного доступа к информации об условиях труда на рабочих местах.

Таким образом, не смотря на развитие российской химико-фармацевтической отрасли и увеличение количества рабочих мест, около трети предприятий не выполняют требования ФЗ № 426, что может привести к ухудшению условий труда, увеличению профессиональной заболеваемости работников, снижению показателей качества труда и производимой продукции. Это, впоследствии, может затруднить самообеспечение Российской Федерации отечественными лекарственными средствами и поддержание национальной безопасности, а также повысить зависимость России от импортных лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года. Государственная автоматизированная информационная система «управление». Доступно на: http://gasu.gov.ru/stratpassport [Дата обращения – 10.12.2018].

2. Федеральный закон «О специальной оценке условий труда» от 28.12.2013 № 426-ФЗ. КонсультантПлюс. Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_156555/ [Дата обращения – 20.01.2019].

SUMMARY

ABOUT THE RESULTS OF SPECIAL ASSESSMENT OF WORKING CONDITIONS AT CHEMICAL PHARMACEUTICAL ENTERPRISES OF THE RUSSIAN FEDERATION

Ternov P.D., 4th year student
Head: Solovey E.P., candidate of Medical Sciences, Associate Professor
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A study was conducted on the results of a special assessment of working conditions at chemical pharmaceutical manufacturing enterprises of the Russian Federation and workplaces, professions, operating departments were identified in which work is related with harmful working conditions most often.

Key words: *special assessment of working conditions, chemical pharmaceutical manufacturing enterprises, regulatory requirements.*

REFERENCES

1. Strategy for the development of the pharmaceutical industry of the Russian Federation for the period up to 2030. State Automated System
"Management". Available at: http://gasu.gov.ru/stratpassport [Accessed 10.12.2018].
2. Federal Law "On Special Evaluation of Working Conditions" of 28.12.2013 № 426-FL. ConsultantPlus. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_156555/
[Accessed 20.01.2019].

ОЦЕНКА НЕКОТОРЫХ АСПЕКТОВ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ МОНГОЛИИ

Тугсбилэг Урианхай, асп. 1 года обучения
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*:** tugsbileg.urianhai@spcpu.ru

Проведен опрос посетителей и работников аптек г. Чойбалсан, Монголия. Проанализировано мнение респондентов о профессиональных ошибках при отпуске лекарственных препаратов. Обоснована необходимость правового и терминологического анализа понятия «профессиональная ошибка»

Ключевые слова: *профессиональная ошибка, отпуск лекарственных препаратов, анкетирование*

Проблема лекарственного обеспечения, рациональной и безопасной фармакотерапии в настоящее время стала одной из самых актуальных в деятельности субъектов обращения лекарственных средств. Ошибки медицинских специалистов и работников розничного звена фармацевтического рынка являются одним из важнейших факторов развития осложнений фармакотерапии [1]. По данным литературы в США фармацевты при отпуске рецептурных препаратов ошибаются в 4–12 случаях из 100 [2]. В данном исследовании нашей целью явилась оценка деятельности фармацевтических работников и уровня их профессиональной ответственности в Монголии. Ошибки фармацевтических работников должны быть тщательно изучены для предупреждения возможности их повторения.

Экспериментальная часть

Нами был произведён социологический опрос пациентов и фармацевтических работников в г. Чойбалсан (Дорнод аймак, Монголия). Население города 58000 человек. Розничной торговлей лекарственными средствами занимаются 1 бюджетная, 19 частных аптек и 4 рознично-оптовых фармацевтических центра. Персонал аптек представлен 16 провизорами и 30 фармацевтами**.**

Целью опроса было изучить встречающиеся профессиональные ошибки, получить представление, что считают фармацевтическими ошибками посетители и работники аптек. В опросе участвовали 15 работников аптек и 75 посетителей (90 человек). Анкета состояла из 4 вопросов с 3-6 вариантами ответов. Демографические показатели респондентов: возраст от 15 – 35 лет – 13 чел., от 36 – 50 лет – 29 чел., от 51 и выше – 48 чел., 53 женщины и 37 мужчин, Из посетителей 33 – постоянные клиенты, 32 – редкие посетители и 10 – случайные посетители.

Таблица 1

Мнение респондентов о нарушении прав потребителей и профессиональных ошибках аптечных работников

Считаете ли Вы нарушением прав потребителей следующие ситуации:	Количество респондентов (чел.)		Количество респондентов (%)	
Невнимательное и грубое отношение со стороны работников аптек	всего 20		посетители	фармацевты
	посетители	фармацевты		
	20	-	13,4%	-
Рекомендация «дорогих» импортных лекарств	всего 15		посетители	фармацевты
	посетители	фармацевты		
	14	1	9,3%	0,7%
Рекомендация «дешевых» отечественных лекарств	всего 8		посетители	фармацевты
	посетители	фармацевты		
	8	-	5,3%	-
Выдача аналога препарата вместо выписанного в рецепте	всего 37		посетители	фармацевты
	посетители	фармацевты		
	37	-	24,8%	
Отказ выдачи рецептурных лекарств	всего 58		посетители	фармацевты
	посетители	фармацевты		
	58	-	39%	
Отказ выдачи лекарств по льготной рецептуре	всего 11		посетители	фармацевты
	посетители	фармацевты		
	10	1	6,7%	0,7%%

Посетители аптек посчитали нарушением своих прав следующие ситуации: невнимательное и грубое отношение со стороны работников аптек – 100%, рекомендация «дорогих» импортных и «дешевых» отечественных лекарств. Обратим внимание на то, что в РФ фармацевтический работник обязан уведомить посетителя об аналогах лекарства разного ценового диапазона. Опрошенные работники аптек не посчитали данные ситуации нарушением прав, что говорит о низком уровне этики, поскольку невнимательное отношение со стороны фармацевта не допустимо. Опрошенные посетители считают, что выдача аналогов, отказ выдачи рецептурных лекарств и отказ в отпуске лекарств по льготной рецептуре ошибкой работников аптек (табл. 1).

Таблица 2.

Мнение респондентов о причинах ошибок работников аптек

Причина ошибок фармацевтических работников	Количество опрошенных, чел.		Количество опрошенных, %	
Недостаточная профессиональная подготовка	всего 46		посетители	фармацевты
	посетители	фармацевты		
	33	13	18,,6%	7,3%
Недостаточный опыт работы	всего 45		посетители	фармацевты
	посетители	фармацевты		
	35	10	19,8%	5,6%
Отсутствие достаточных коммуникативных навыков	всего 35		посетители	фармацевты
	посетители	фармацевты		
	25	10	14,1%	5,6%
Загруженность на работе	всего 33		посетители	фармацевты
	посетители	фармацевты		
	25	8	14,1	4,6%
Низкий уровень фармацевтического консультирования	всего 15		посетители	фармацевты
	посетители	фармацевты		
	4	11	2,3%	6,2%
Пренебрежительное отношение к малоимущим посетителям	всего 3		посетители	фармацевты
	посетители	фармацевты		
	3	-	1,7%	

Причиной ошибок работников аптек названы недостаточная профессиональная подготовка, недостаточный опыт работы, отсутствие достаточных коммуникативных навыков и загруженность на работе (табл. 2).

Выводы

Исследование показало, что респонденты – посетители аптек связывают профессиональные ошибки фармацевтов с экономическими причинами и конфликтом интересов, в то время как сами фармацевтические работники связывают ошибки с недостаточной квалификацией. Выявлено непонимание роли фармацевтической деонтологии среди работников аптек Монголии. Понятие «профессиональные ошибки фармацевтических работников» требует уточнения, необходим терминологический анализ и изучение правового поля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лепахин В.К., Астахова А.В., Ушкалова Е.А. и др. Разработка методов изучения и профилактики осложнений фармакотерапии: Учеб. пособие. – М.: РУДН, 2008. – 225 с.

2. Гришунина, А. Без права на ошибку. Мера ответственности фармацевта чрезвычайно высока [Электронный ресурс] /А. Гришунина // Лекарственное обозрение. Лекобеспечение: вопрос жизни и смерти – 2017. – № 11. – Режим доступа: http://www.aif.ru – (Дата обращения: 16.06.2018).

SUMMARY

EVALUATING OF SOME ASPECTS OF PROFEESSIONAL PRACTICE FOR PHARMACISTS IN MONGOLIA

Tugsbileg Urianhai, 1th year PhD student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

In this study we aimed at evaluating of pharmaciststs expierences and opinions of pharmacy clients in Mongolia. For providing standart pharmaceutical care analysis or term «professional error» is highly recommended.

***Key words**: professional error, dispensing, surveying.*

REFERENCES

1. Lepakhin V.K., Astakhova A.V., Ushkalova E.A. etc. Development of methods for the study and prevention of complications of pharmacotherapy: Proc. allowance. – Moscow: Peoples' Friendship University of Russia, 2008. – 225 p.

2. A. Grishunina. No right for an error. A pharmacist has high level of professional responsibility // AIF, 2017, 11. [Electronic resource]. Mode of access: http://www.aif.ru – 16.06.2018.

СТАНДАРТНАЯ ОПЕРАЦИОННАЯ ПРОЦЕДУРА О ПОРЯДКЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ И ИНФОРМИРОВАНИЯ ПРИ ВЫБОРЕ ПАРФЮМЕРНО-КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Фролова Е.А., студ. 5 курса, Фитисова А.И., асс. каф. УЭФ
Руководитель: **Немятых О.Д.**, докт. фарм. наук, профессор кафедры УЭФ
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* ekaterina.frolova@pharminnotech.com

Обоснована необходимость качественной консультативной помощи в разрезе сегмента парфюмерно-косметических средств и разработана процедура по стандартизации процесса консультирования и информирования в рамках анализируемой товарной группы.

Ключевые слова*: *стандартная операционная процедура, парфюмерно-косметические средства, порядок консультирования и информирования.

Высокая конкуренция в розничном сегменте российского фармацевтического рынка, насчитывающем сегодня более 63000 аптечных организаций [1], обусловила существенную модификацию подходов к формированию ассортимента субъектами сферы обращения лекарственных средств, а также изменение ассортиментного портфеля, как в качественном, так и в количественном отношении.

В Российской Федерации доля аптечных продаж парфюмерно-косметической продукции (ПКП), охватывающей, на сегодняшний день, более 1700 брендов, ежегодно увеличивается на 10-12% в стоимостных показателях и в 2017 году составила 4% и 20% от объема продаж общего ассортимента и сегмента парафармацевтических товаров, соответственно [2,3,4].

Профессиональная деятельность работников аптечной организации строго очерчена нормативно-правовым полем, а существующие современные тенденции накладывают на них дополнительную ответственность за качество оказания фармацевтической помощи. Так, работник аптечной организации должен оказывать квалифицированное консультирование и информирование при отпуске, как лекарственных препаратов, так и других товаров аптечного ассортимента, в том числе и парфюмерно-косметических средств (ПКС). Повышение спроса на ПКП и увеличение количества товарных позиций в структуре аптечного ассортимента, и, вследствие этого, возрастание информационной нагрузки на фармацевтических работников, требуют рационального подхода к оптимизации работы в рамках профессиональной деятельности провизоров и фармацевтов [5,6].

Целью настоящей работы является обоснование и разработка стандартной операционной процедуры (СОП) в области консультирования и информирования при выборе ПКС.

Унификация и стандартизация последовательности действий в рамках оказания консультативной помощи позволяет снизить риск возникновения профессиональных ошибок, а также увеличить лояльность потребителей. Введение СОП как способа осуществления информационно-консультативной функции работника аптечной организации позволяет оптимизировать повседневный производственный процесс фармацевтического предприятия.

Определенный алгоритм действий в рамках работы с сегментом ПКС, представляющий детализацию и упрощение деятельности по консультированию и информированию, повышает качество фармацевтического обслуживания и обеспечение потребителя эффективной и безопасной ПКП (табл.).

Разработанная СОП представляет набор схем, включающих объективную оценку путем визуального осмотра кожи и ее придатков, диагностику кожи с определением ее типа и состояния, выявление дерматологической проблемы, с последующим выбором ПКС из предложенного перечня.

Таблица

Структура стандартной операционной процедуры в области консультирования и информирования при выборе ПКС

№ п/п	Раздел СОП	Описание раздела
1.	Цель	стандартизация процедуры консультирования и информирования при выборе ПКС
2.	Область применения	− Где − Оборудование − Когда − Ответственность
3.	Нормативные ссылки	Нормативно-правовая база в разрезе обращения ПКС на фармацевтическом рынке Российской Федерации
4.	Основная часть СОП	1. Подготовительные мероприятия: предварительная диагностика (опрос). 2. Процедуры консультирования и информирования (схемы диагностики, определения типа кожи, определения состояния, соответствующего типу кожи). 3. Рекомендации по уходу за кожей
5.	Приложение	Перечень ПКС, используемых при определенных состояниях кожи, в соответствии с ее типом.

Таким образом, обобщая все вышеизложенное, есть основания заключить, что условия современного фармацевтического рынка диктуют ряд дополнительных требований к перечню профессиональных компетенций фармацевтических работников, занятых отпуском групп товаров аптечного ассортимента, вследствие чего требуются дополнительные инструменты для повышения эффективности деятельности фармацевтического предприятия. При этом стандартизация процесса в области консультирования и информирования посетителей при выборе ПКС обеспечивает качественную фармацевтическую помощь и лояльность потребителей к аптечной организации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грищенко Е., Поляничко А. Рейтинг аптечных сетей РФ по итогам 2017 года. Фармацевтический вестник. 2018; 4 (917). [Электронное издание]. Режим доступа: https://pharmvestnik.ru/articles/u-kazhdogo-svoj-put-prnt-18-m1-917.html.

2. АСНА: Доля нелекарственного ассортимента в аптеках составляет 23%. Ремедиум. Доступно на: http://remedium.ru/news/detail.php?ID=72202. [Дата обращения: 13.02.2019]

3. Широкова И. Факторы роста и прогнозы развития российского рынка дермокосметики. Ремедиум. 2012; 11: 22-27.

4. Шуляк С., Нечаева Ю., Олипа И., Матюк Д. Фармацевтический рынок России. Итоги 2017 года: аналитический отчет. [Электронное издание]. Режим доступа: https://dsm.ru/docs/analytics/Annual_Report_2017_rus.pdf

5. Немятых О.Д., Фитисова А.И. Актуальные аспекты кадрового обеспечения отечественного фармацевтического рынка в сегменте аптечной косметики. Россия и Европа: связь культуры и экономики. Материалы XVI международной научно-практической конференции. 2016: 386-387.

6. Золотарева Н.Г., Стрелков С.В. Санитарный режим в аптеке: производственный контроль, СОПы и рабочие инструкции. Новая аптека. 2018; 11: 8-19.

SUMMARY

STANDARD OPERATING PROCEDURE FOR THE ORDER OF CONSULTATION AND INFORMATION IN THE CHOICE OF PERFUME AND COSMETICS

Frolova E.A., 5th year student;
Fitisova A. I. assistant of the Department of Management and Economics Pharmacy
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The necessity of high-quality advisory assistance in the context of the segment of the cosmetic products has been substantiated and a procedure has been developed for standardizing the process of consulting and informing within the analyzed commodity group.

Key words: *standard operating procedures, cosmetic products, consultation and information procedure.*

REFERENCES

1. Grishchenko, E. A.Polyanichko. Reiting aptechnykh setei RF po itogam 2017 goda. Farmatsevticheskii vestnik. 2018; 4(917). Available at: https://pharmvestnik.ru/articles/u-kazhdogo-svoj-put-prnt-18-m1-917.html. (in Russian).

2. ASNA: Dolya nelekarstvennogo assortimenta v aptekakh sostavlyaet 23%. Remedium. Available at: http://remedium.ru/news/detail.php?ID=72202. [Accessed 13 February 2019]. (in Russian).

3. Shirokova I. Faktory rosta i prognozy razvitiya rossiiskogo rynka dermokosmetiki. Remedium. 2012; 11: 22-27. (in Russian).

4. Shulyak S., Nechaeva Yu., Olipa I., Matyuk D. Farmatsevticheskii rynok Rossii. Itogi 2017 goda: analiticheskii otchet. Available at: https://dsm.ru/docs/analytics/Annual_Report_2017_rus.pdf (in Russian).

5. Nemyatykh O.D., Fitisova A.I. Aktual'nye aspekty kadrovogo obespecheniya otechestvennogo farmatsevticheskogo rynka v segmente aptechnoi kosmetiki. Rossiya i Evropa: svyaz' kul'tury i ekonomiki. Materialy XVI mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii. 2016: 386-387. (in Russian).

6. Zolotareva N.G., Strelkov S.V. Sanitarnyi rezhim v apteke: proizvodstvennyi kontrol', SOPy i rabochie instruktsii. Novaya apteka. 2018; 11: 8-19. (in Russian).

АНАЛИЗ РОССИЙСКОГО РЫНКА БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Халимова А.А., асп. 4 года обучения
Руководитель: **Орлов А.С.,** канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** alina.khalimova@pharminnotech.com

В статье представлена общая характеристика текущего состояния биотехнологической отрасли в России, представлена динамика процесса импортозамещения в разных группах биотехнологических препаратов, дана оценка перспектив развития данного сегмента российского фармацевтического рынка.

Ключевые слова: *биотехнология, российский фармацевтический рынок, биотехнологические лекарственные препараты, импортозамещение.*

В настоящее время биотехнология привлекает внимание инвесторов во всем мире, поскольку, по прогнозам многих экспертов и аналитиков, она станет самым динамично развивающимся и самым прибыльным бизнесом XXI века. Современная биотехнология, основанная на использовании научного потенциала биохимии, микробиологии, иммунологии, молекулярной биологии и инженерных дисциплин, дает возможности получения лекарственных препаратов, используемых для лечения многих тяжелых заболеваний. В ближайшей перспективе ожидается переход от массового химического синтеза к методам биотехнологического производства. Выхода на рынок ждут лекарственные разработки биотехнологического происхождения, обладающие таким потенциалом, который может коренным образом изменить известные методы лечения, существенно снизить побочные эффекты лекарственной терапии и впервые в истории медицинской науки вылечить пока не излечимые заболевания. Многие ведущие фармацевтические компании взяли курс на разработку и продажу перспективных биотехнологических препаратов, а некоторые из них даже поставили данное направление в фокус своей производственно-хозяйственной деятельности и отказались от ненужных или недостаточно прибыльных активов.

По оценкам аналитической компании «Evaluate Pharma», доля биотехнологических препаратов на мировом рынке выросла с 17% в 2010 г. до 25% в 2017 г., причем в перечне препаратов, лидирующих по объемам продаж, 11 из 15 являются биотехнологическими [1]. На российском рынке среди лидеров продаж не так много препаратов имеют биотехнологическое происхождение (3 из 15 торговых наименований – Ацеллбия, Лантус Солостар и Превенар 13 или 4 из 25 МНН – Ритуксимаб, Амоксициллин, пневмококковая вакцина и интерферон α-2B). Во многом это объясняется тем, что по уровню развития биотехнологической промышленности Россия значительно уступает большинству ведущих стран мира. На долю биотехнологических лекарственных препаратов приходится лишь 8,5% всего российского фармацевтического рынка, в то время как на фармацевтических рынках ведущих стран мира биопрепараты занимают более 20% [2].

Для стимулирования развития отечественной биотехнологической отрасли были утверждены Федеральная целевая программа (ФЦП) «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» и «Комплексная программа развития биотехнологий в Российской Федерации на период до 2020 года», которые предполагают осуществление значительных финансовых вложений [3]. Кроме того, в последние годы российские компании стали активно инвестировать в разработку аналогов зарубежных биотехнологических лекарственных средств, в том числе при финансовой поддержке государства. В результате этого в последние несколько лет на российский рынок было выведено несколько биоаналогов сложных противоопухолевых препаратов (ритуксимаб, трастузумаб, бевацизумаб и др.), эритропоэтины, факторы свертывания крови, инсулины и т.д. Активный процесс импортозамещения наблюдается практически по всех группах биотехнологических препаратов, что подтверждается значительным увеличением доли отечественной продукции в последние несколько лет (табл.1).

Таблица 1

Доля отечественной продукции в розничных продаж в различных группах биотехнологических препаратов на российском рынке в денежном и натуральном выражениях в 2010-2017 гг., %

Группа биотехнологических препаратов	Доля отечественной продукции в розничных продажах в денежном выражении (в упаковках), %							
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Антибиотики*	15,34 (36,94)	16,86 (43,07)	15,37 (39,57)	17,78 (49,72)	19,16 (52,98)	20,70 (53,48)	19,19 (49,68)	20,48 (55,05)
Моноклональные антитела	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	24,56 (27,71)	36,67 (45,20)	50,73 (52,82)
Бактериальные препараты	7,51 (16,03)	7,76 (15,01)	8,69 (14,78)	9,34 (14,87)	10,50 (16,05)	13,83 (19,94)	14,80 (21,22)	15,55 (22,41)
Вакцины*	71,32 (87,20)	52,05 (47,31)	56,10 (48,14)	71,97 (65,29)	38,83 (47,37)	42,26 (56,91)	54,51 (81,24)	55,00 (82,02)
Инсулин биотехнологический	4,57 (10,08)	5,02 (10,60)	5,48 (11,11)	5,46 (10,73)	5,49 (10,06)	6,62 (13,35)	8,20 (17,78)	8,66 (19,49)
Интерфероны*	48,40 (98,07)	54,94 (97,93)	60,43 (97,89)	63,50 (98,22)	59,96 (97,87)	58,69 (97,48)	60,96 (97,71)	54,56 (96,42)

Группа биотехнологических препаратов	Доля отечественной продукции в розничных продажах в денежном выражении (в упаковках), %							
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Факторы свертывания крови	40,33 (11,91)	50,82 (14,88)	52,24 (19,06)	55,62 (23,46)	56,90 (25,47)	57,50 (24,49)	66,33 (48,01)	63,22 (47,94)

* В том числе комбинированные (например, амоксициллин+клавулановая кислота)

С 2010 г. по 2017 г. в стоимостном выражении доля отечественной продукции выросла в таких группах биотехнологических препаратов как антибиотики (с 15,34% до 20,48%), моноклональные антитела (с 0% до 50,73%), бактериальные препараты (с 7,51% до 15,55%), инсулины (с 4,57% до 8,66%), интерфероны (с 48,40% до 54,56%), факторы свертывания крови (с 40,33% до 63,22%). В натуральном выражении за анализируемый период времени наиболее значительно выросла доля отечественных препаратов среди моноклональных антител (с 0% до 52,82%), факторов свертывания крови (с 11,91% до 47,94%), антибиотиков (с 36,94% до 55,05%) и инсулинов (с 10,08% до 19,49%). Антибиотики оказались единственной группой биотехнологических препаратов, в которой среди отечественных имеются только локализованные продукты. Полный цикл производства антибиотиков начнется только в 2019 году на саранском заводе «Биохимик» после получения производителем регистрационного удостоверения на готовую форму препарата «Ванкомицин». Вслед за этим планируется запуск еще трех антибиотиков четвертого и пятого поколения от возбудителей инфекций, которые выработали множественную резистентность. В настоящее время в России наибольшие объемы продаж антибиотиков приходятся на амоксициллин, азитромицин, ванкомицин и цефалоспорины третьего поколения. Обращает на себя внимание группа факторов свертывания крови, в которой доля отечественных препаратов в упаковках меньше, чем в денежном выражении. Это объясняется более высокой ценой некоторых отечественных препаратов, например, 42 000 руб. за упаковку Коагил-VII или 10 000 руб. за упаковку Октофактор.

Исходя из представленных данных, можно сделать вывод о том, что на российском рынке биотехнологических лекарственных препаратов идет активный процесс импортозамещения. Для успешного развития данного сегмента российского фармацевтического создаются все необходимые условия и оказывается мощная государственная поддержка. Существуют явные предпосылки для выхода России на лидирующие позиции в области разработки биотехнологий, повышение конкурентоспособности отечественной биотехнологической продукции и инновационное развитие российских биотехнологических компаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Отчет «World Preview 2018, Outlook to 2024» от Evaluate Pharma. Доступно на: http://www.evaluate.com/thought-leadership/pharma/evaluatepharma-world-preview-2018-outlook-2024 [Дата обращения – 19.02.2019].

2. Уве Штёр. Мировой фармацевтический рынок в 2017 году. Корабль набирает ход. Доступно на: https://www.pharm.reviews/analitika/item/3077-mirovoj-farmatsevticheskij-rynok-v-2017-godu-korabl-nabiraet-khod [Дата обращения – 19.02.2019].

3. Комплексная программа развития биотехнологий в Российской Федерации на период до 2020 года. Доступно на: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70068244/ [Дата обращения – 19.02.2019].

SUMMARY

ANALYSIS OF THE RUSSIAN MARKET OF BIOTECH DRUGS

Khalimova A.A., 4th year postgraduate student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., Saint Petersburg, 197376, Russian Federation

The article presents a General description of the current state of the biotechnology industry in Russia, presents the dynamics of the process of import substitution in different groups of biotechnological drugs, assesses the prospects for the development of this segment of the Russian pharmaceutical market.

Key words: *biotechnology, Russian pharmaceutical market, biotechnological drugs, import substitution.*

REFERENCES

1. Report «World Preview 2018, Outlook to 2024» from Evaluate Pharma. Available at: http://www.evaluate.com/thought-leadership/pharma/evaluatepharma-world-preview-2018-outlook-2024 [Accessed 19 February, 2019].

2. Uwe Stoehr. Global pharmaceutical market in 2017. The ship is gaining momentum. Available at: https://www.pharm.reviews/analitika/item/3077-mirovoj-farmatsevticheskij-rynok-v-2017-godu-korabl-nabiraet-khod [Accessed 19 February, 2019].

3. A comprehensive program of biotechnology development in the Russian Federation for the period up to 2020. Available at: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70068244/ [Accessed 19 February, 2019].

МЕТОДИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ПРОЦЕДУР ФАРМАЦЕТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Цыпкина А.В., асп. 3 года обучения

Руководитель: **Рожнова С.А.**, к.фарм.наук., доцент

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова**,** 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, Российская Федерация

***E-mail*:** nastenka.tsypkina@mail.ru

Проведен системный анализ подходов к организации процедур фармацевтической разработки и разработано методическое сопровождение отдельных этапов.

Ключевые слова: *фармацевтическая разработка, методическое сопровождение процессов.*

Важнейшим этапом жизненного цикла лекарственного средства (ЛС) является фармацевтическая разработка (ФР), которая согласно современным положениям, принятым странами с развитой фармацевтической индустрией, призвана реализовывать принципы качества. Только правильно проведенная разработка будет являться своеобразным гарантом дальнейшего производства качественных, эффективных и безопасных лекарственных препаратов [1].

Разработка и внедрение в производство нового ЛС является сложным, ответственным и финансовозатратным процессом, сопряженным с множеством рисков. Научно-практические исследования разработчиков в данном направлении проводятся, как крупными фармацевтическими компаниями, так и небольшими предприятиями.

Процесс создания, исследования новых ЛС объединяет разноплановых специалистов: ученых (научных сотрудников) – авторов разработки; врачей-клиницистов, имеющих опыт проведения клинических исследований; специалистов по биомедицинской информатике и статистике; менеджеров проекта и экономистов; представителей фармацевтической и медицинской промышленности: технологов, инженеров, специалистов в области обеспечения и контроля качества, специалистов по медицинской безопасности и информации, экологии, специалистов по регуляторным вопросам и др. [2].

Для обеспечения соответствия принципу «качества, запланированного при разработке» (QbD) в рамках фармацевтического предприятия должно быть разработано методическое сопровождение с детальным описанием процедур и распределением матриц ответственности, а также с формами отчетной документации, регистрирующей результаты.

С целью определения обеспечения отечественных предприятий документацией, сопровождающей процессы ФР и внедрения новых ЛС, нами было проведено анкетирование и интервьюирование ответственных лиц. Вопросы анкет были направлены на определение достаточности регламентирующей и регистрирующей документации; статуса документа; содержание отдельных документов; определение критических точек процесса ФР; определения последовательности процедур, составляющих процесс ФР и организационную структуру персонала.

Анализируя внутреннюю документацию, применяемую фармацевтическими предприятиями в процессе проведения ФР установлено, что на 100 % отечественных предприятий сформирована отчетная доку-

ментация по отдельным процедурам ФР, однако, формы отчетов на стандартизированы, а также, на 71 % предприятий отсутствуют методические рекомендации для процедуры разработки новых ЛС.

По мнению 100 % респондентов наиболее затратным и затруднительным в организационном плане является аналитический (подготовительный) этап процесса ФР. Аналитический этап включает в себя следующие процедуры: маркетинговый и экономический анализ, анализ патентной частоты и товарных знаков, анализ внутренней среды фармацевтического предприятия, с оценкой обеспеченности предприятия ресурсами.

Для сокращения временных и экономических затрат на организацию аналитического этапа ФР нами было разработано методическое сопровождение. Основой для его реализации послужил системный подход, представленный на рисунке.

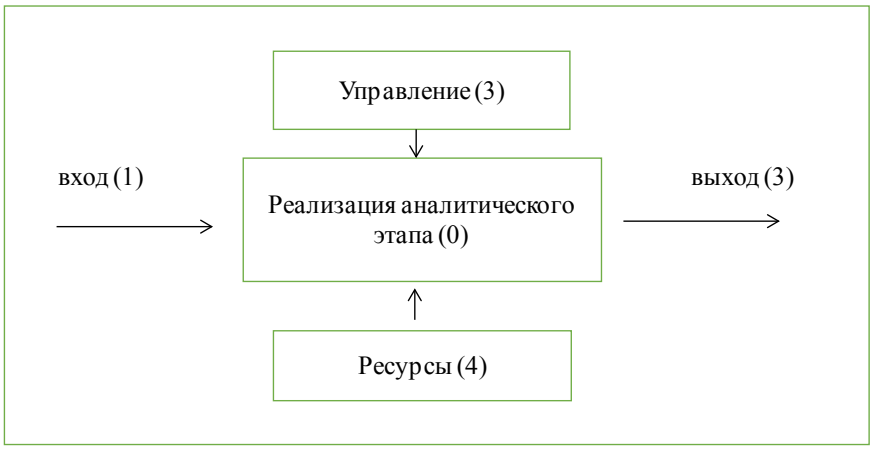


Рисунок. Системный подход к организации методического сопровождения аналитического этапа ФР

Функциональным блоком (0) в предложенных нами методических рекомендациях служат процессы и процедуры аналитического этапа, а именно:

1. Маркетинговый анализ фармацевтического рынка, который включает:
- анализ жизненного цикла;
- анализ влияния макро-факторов внешней среды на жизненный цикл ЛС;
-анализ планируемых механизмов продвижения нового ЛС при выведении его в обращение;
- анализ конкурентов;
- анализ потребителей ЛС (целевых сегментов);
- анализ потребительских свойств ЛС.
2. Анализ экономических затрат на реализацию проекта:
- анализ трудовых ресурсов;
- анализ материальных ресурсов;
- анализ финансовых ресурсов;
- анализ природных ресурсов необходимых для производства разрабатываемого ЛС;
- экономический анализ рынка сырья, вспомогательных материалов;
- анализ себестоимости ЛС.
3. Юридическая экспертиза:
- оценка патентной чистоты;
- анализ государственного реестра лекарственных средств;
- экспертиза товарных знаков.

Целью аналитического этапа (входом (1)) является экспертиза информационных данных по определению материально-технической возможности и экономической целесообразности проведения ФР с последующим внедрение нового ЛС на производство фармацевтического предприятия.

Для достижения заложенной цели необходимо наличие следующих ресурсов (4): квалифицированного персонала, регламентирующей и регистрирующей документации, материально-технического оснащения.

Методическое сопровождение разработано с учетом требований международных стандартов и действующего законодательства РФ, были использованы:

1. Федеральный закон РФ от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
2. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».
3. Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 N 916 «Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств».
4. ICH Q8 «Фармацевтическая разработка» , 2004
5. ICH Q9 «Управление рисками по качеству», 2008.
6. ICH Q10 «Фармацевтическая система качества», 2008.
7. Методология функционального моделирования РД IDEF0.

Для формирования наиболее рациональных организационных структур нами было приведено интервьюирование руководителей отделов. По результатам анкетирования было установлено, что при выполнении процесса ФР, предприятием могут быть выбраны различные виды организации, включенных в него процессов: создание рабочей группы по ФР из персонала, участвующего в основном производственном процессе совместно с отдельно сформированным отделом разработки ЛС; создание постоянно действующего отдельного подразделения штатных работников для ФР; создание временной группы, включающей штатных и привлеченных работников, на время выполнения проекта; аутсорсинг.

Специалисты отделов, назначенные приказом руководителя, обязуются в срок, установленный руководителем группы, провести процедуры аналитического этапа и предоставить промежуточные и общие отчеты по порученным им направлениям.

Для управления процессом (функциональный блок (3)) руководители должны сформировать матрицы ответственности и виды промежуточной отчетной документации, а также стандартные операционный процедуры. Лица, ответственные за заполнение регистрирующей документации должны быть определены действующей документацией системы управления качеством предприятия.

Выходом из системы должен быть общий отчет о возможности и/или невозможности выполнения ФР на базе предприятия. Общий отчет составляется лицом, уполномоченным высшим руководством предприятия, на основании отчетов по маркетинговому, экономическому и юридическому анализам. Отчет о возможности начала фармацевтической разработки, оформленный по утвержденной форме, предложенной в методическом сопровождении, направляется на согласование и хранится в течение всего периода выполнения ФР и 5 лет после внедрения ЛС в производство.

Заключение общего отчета должно содержать однозначный вывод:

1) о возможности проведения ФР;
2) не возможности проведения ФР, с указанием обоснованных причин;
3) о возможности проведения ФР при условии выполнения ряда дополнительных мероприятий.

Выводы. Таким образом, приложенный нами системный подход к формированию методического сопровождения процессов ФР позволяет организовать работу персонала, снизить временные и экономические затраты на подготовку к разработке и внедрению нового ЛС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демина Н.Б. Фармацевтическая разработка: обзор оборудования для лабораторной разработки и наработки опытных партий твердых лекарственных форм// Разработка и регистрация лекарственных средств, № 14 февраль, 2016, с. 38-46

2. Симакова Я.В. Проблемы подготовки квалифицированных кадров в сфере обращения лекарственных средств// Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Государственное и муниципальное управление, 2017, Том 4, № 2, 140-152

SUMMARY

THE ANALYSIS METHODS USED IN PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT PHARMACEUTICAL SUBSTANCES

Tsypkina A. V. , post-graduate student of 3 year of study
Russian national research medical University named after N. I. Pirogov,
1, street Ostrovitjanova, Moscow, 117997, Russian Federation

The system analysis of approaches to the organization of procedures of pharmaceutical development is carried out and methodical maintenance of separate stages is developed.

***Key words*:** *pharmaceutical development, methodological support of processes.*

REFERENCES

1. Demina N. B. Pharmaceutical development: review of equipment for laboratory development and development of pilot batches of solid dosage forms/ / development and registration of medicines, № 14 February, 2016, p. 38-46

2. Simakova Y. V. Problems of training qualified personnel in the field of circulation of medicines// Bulletin of the Russian University of friendship of peoples. Series: State and municipal administration, 2017, Volume 4, № 2, 140-152.

ОБЗОР РОССИЙСКОГО РЫНКА СРЕДСТВ С ФИТОЭСТРОГЕНАМИ ДЛЯ ТЕРАПИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Чернявская М.А., асп. 3 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*:** mariya.chernyavskaya@pharminnotech.com

В статье приведен обзор российского рынка фитоэстрогенов для коррекции проявлений климактерического синдрома.

Ключевые слова: *приливы, климактерический синдром, вазомоторные симптомы, фитоэстрогены.*

Климактерический период (климакс, климактерий) – физиологический период в жизни женщины, в течение которого на фоне возрастных изменений организма преобладают инволюционные процессы в репродуктивной системе. Для климактерия характерно постепенное угасание функции яичников в связи с истощением запаса яйцеклеток и развитием симптомов дефицита эстрогенов [1]. Вазомоторные симптомы являются наиболее распространенными проявлениями климактерического синдрома и встречаются у 50 – 82% женщин в пери- и постменопаузе, значительно снижая качество жизни [3].

Внезапное ощущение жара в верхней части тела, чаще на коже лица, шеи, груди, называют приливами. Эти явления длятся примерно от 1 до 5 минут и характеризуются потливостью, гиперемией, ознобом, тревожностью и, в некоторых случаях, учащенным сердцебиением. Нередко вазомоторные симптомы могут являться причиной хронической бессонницы у женщин [5]. Приливы могут быть разными по частоте и продолжительности: исследования показывают, что у 87% женщин приливы случаются ежедневно, около 33% из них ощущают приливы 10 раз в день и более. Вазомоторные симптомы климакса значительно снижают качество жизни женщин и заставляют их обращаться за медицинской помощью [6].

В 50-е годы XX века стало известно о способности растительных агентов устранять проявления вазомоторных нарушений (приливы). Это позволило препаратам, содержащим изофлавоны, занять достойное место в арсенале акушера-гинеколога [2].

На сегодняшний день известно о нескольких классах фитоэстрогенов: изофлавоны, пренильные флавоноиды, лигнаны и куместаны, но лучше всего изучено терапевтическое действие изофлавонов. К лидерам

по содержанию изофлавонов можно отнести сою и красный клевер. Незначительные количества изофлавонов обнаружены в петрушке, сельдерее, винограде, стручковом перце, брокколи, шпинате и зеленом чае. В природе эти растительные химические соединения защищают растения от ультрафиолетовых лучей, болезнетворных микроорганизмов, помогают адаптироваться к стрессовым условиям (например, к засухе).

Наиболее известны свойства генистеина и дайдзеина. Но вопросы концентрации, необходимые для терапевтического эффекта, до конца не решены.

Доказано, что уровни фитоэстрогенов в сыворотке крови могут колебаться в широких пределах у разных людей. На концентрацию изофлавонов в крови влияет место проживания, пищевые предпочтения и обмен веществ (активность ферментов глюкозидаз) [1].

На превращение генистеина и дайдзеина в эквол, обладающий более высокой эстрогенной активностью, влияет специфическая кишечная микробиота. Наличие подобной микрофлоры характерно только для половины населения. Ряд ученых предполагает, что способность синтезировать эквол может иметь решающее значение для получения преимуществ при лечении фитоэстрогенами [1].

Клинически доказано, что фитоэстрогены снижают риск долгострочных осложнений менопаузы – остеопороза, болезней сердца и сосудов, а следовательно, способны влиять не только на качество, но и на продолжительность активной жизни [2].

На российском рынке представлен широкий ассортимент средств, содержащих фитоэстрогены. Преимущественно, это биологически активные добавки к пище отечественных и импортных производителей. Исключение составляют лекарственные препараты на основе Cimicifuga racemosa Климадинон и Климадинон Уно, а также Климактоплан Н. Cimicifuga racemosa обладает центральным серотонинергическим действием, а также способностью связываться с другими подтипами эстрогеновых рецепторов (не α и β), которые еще не идентифицировали [7]. Некоторые авторы считают, что экстракт цимицифуги оказывает влияние на синтез ГнРГ и основных нейротрансмиттеров мозга (допамина, серотонина, адреналина, эндорфинов). Кроме того, вероятно, этот источник фитоэстрогенов способствует снижению выброса ТТГ и ЛГ, участвующих в реализации «приливов». Фитотерапия с применением экстракта цимицифуги оказывает лечебное действие в отношении расстройства сна, а также обладает способностью снижать риск остеопороза. На российском рынке представлены и пищевые добавки на основе цимицифуги. Например, Ци-Клим. А также гомеопатический препарат Климаксан [4].

Пищевые добавки, содержащие активный генистеин, представлены средствами Менорил и Менорил Плюс (30 мг и 15 мг генистеина соответственно). Менорил Плюс кроме генистеина содержит ресвератрол – активный антиоксидантный компонент с противоопухолевым, противовоспалительным, кардиопротекторным, сахаропонижающим и гиполипидемическим действием.

Комплексная пищевая добавка Феминал содержит четыре изофлавона красного клевера: дайдзеин, генистеин, биоханин А (нормализует обмен веществ) и формононтеин.

Пищевая добавка Эстровэл, помимо фитоэстрогенов, витаминов и микроэлементов, содержит 25 мг индол-3-карбинола для профилактики возникновения опухолей.

Выводы

На сегодняшний день, менопаузальная гормональная терапия (МГТ) является наиболее эффективным методом лечения симптомов климактерия. Однако, в силу значительного числа противопоказаний к МГТ у женщин с различными заболеваниями, ее применение ограничено. Нередко, пациентки сами отказываются от приема МГТ, испытывая панический страх перед гормональными препаратами [4]. В связи с этим, альтернативные средства купирования проявлений климактерического синдрома приобретают все большую популярность у российских женщин. Современная фармацевтическая промышленность предлагает широкий ассортимент эффективных средств с фитоэстрогенами для коррекции проявлений менопаузы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Овсянникова Т. В., Макаров И. О., Куликов И. А. Клиническая эффективность негормональных методов терапии у женщин в перименопаузе // Акушерство, гинекология и репродукция. 2013. Т. 7. №3. С. 26-28.

2. Прилепская В. Н., Богатова И. К., Радзинский В. Е. Новое в профилактике и терапии климактерического синдрома. // Гинекология – 2016. № 1. С. 7-12.

3.Серов В. Н., Прилепская В. Н., Овсянникова Т. В. Гинекологическая эндокринология. – М.: Изд-во МЕДпресс-информ, 2015. – С. 455-483.

4.Унанян А. Л. В поисках идеального баланса. Риски МГТ и ее альтернативы.// Status Praesens. – 2017. – №4. – С.82-87.

5. Avis N. E., Crawford S. L., Greendale G. et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopausal transition // JAMA.2015. Vol.175. P. 531-539.

6. Freedman R. R. Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2014. Vol.142. P. 115-120.

7. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society // Menopause. 2015. Vol. 22. № 11.

SUMMARY

THE REVIEW OF RUSSIAN PHYTOESTROGENS MARKET FOR THE THERAPY OF CLIMACTERIC SYNDROME

Chernyavskaya M. A., 3th year post-graduate student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

In this review the Russian market of phytoestrogens for the therapy of climacteric syndrome is presented.

Key words: *hot flushes, menopausal syndrome, vasomotor symptoms, phytoestrogens.*

REFERENCES

1. Ovsyannikova T. V., Makarov I. O., Kulikov I. A. Clinical effectiveness of nonhormonal methods for menopausal women // Obsterics, gynecology and reproduction. – 2013. Vol. 7. № 3. P. 26-28.

2. Prilepskaya V. N., Bogatova I. K., Radzinsky V. E. New in prevention and therapy of climacteric syndrome. // Gynecology. – 2016. Vol. 1. P. 7-12.

3. Serov V. N. et al. Ginaecological Endocrinology // MEDpress-inform. – 2015. – P. 455 – 483.

4. Unanian A. L. Searching for ideal balance. The risks of HRT. Alternative medicines. // Status Praesens. – 2017. – №4. – P.82-87.

5. Avis N. E., Crawford S. L., Greendale G. et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopausal transition // JAMA.2015. Vol.175. P. 531-539.

6. Freedman R. R. Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2014. Vol.142. P. 115-120.

7. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society // Menopause. 2015. Vol. 22. № 11.

О РОЛИ КОРПОРАТИВНОЙ СОЦИАЛЬНОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТИ В АПТЕЧНОМ БИЗНЕСЕ

Швецова В.Д., асп. 2 года обучения
Руководитель: **Карева Н.Н.,** докт. фарм. наук, проф.каф. УЭФ
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** valeryshvetsova2909@yandex.ru

Корпоративная социальная ответственность – это не просто ответственность организации перед государством, перед людьми и другими организациями, с которыми она сталкивается в процессе своей деятельности, а философия компании, заботящейся о своем развитии в долгосрочной перспективе, об обеспечении достойного уровня жизни своих сотрудников, а также об улучшении репутации и имиджа своей организации.

Ключевые слова: *корпоративная социальная ответственность, социальные программы, этические нормы, условия труда, репутация, самоуправление.*

В современном мире корпоративная социальная ответственность (КСО) бизнеса является важным фактором, предопределяющим оптимальное использование ресурсов для устойчивого развития организации.

Практически все определения КСО подчеркивают ее добровольный характер. Однако, предполагается, что организация не просто выполняет предписания законодательства, но идет дальше в решении социальных задач современного общества [1,3,4]. Понимание важности социальных аспектов предпринимательства отечественным бизнес-сообществом нашло отражение в Социальной хартии российского бизнеса, подготовленной Российским союзом промышленников и предпринимателей. С точки зрения изучения внутренних аспектов КСО интересен раздел хартии, в котором говорится об отношениях с работниками. В частности, последние определяются как «важнейший актив» компании, а «высшей ценностью» провозглашается «жизнь человека». Хартия обращает внимание на обязательство соблюдать права работников, установленные трудовым законодательством, такие как «заключение коллективных договоров, свободу объединений, достойное вознаграждение за результаты труда». Кроме этого, предпринимательское сообщество призывает обеспечивать своих работников достойной заработной платой, которая повышает их уровень жизни, а также создавать и поддерживать такие условия труда, которые не наносят ущерба здоровью и человеческому достоинству работников [2].

Экспериментальная часть

Целью нашего исследования являлось изучение наличия аспектов КСО в деятельности аптечных организаций.

Для расширения практики изучения КСО аптечного бизнеса нами были проведены интервью с пятью руководителями аптечных сетей Санкт-Петербурга. Интервью проводили с помощью специально разработанного вопросника.

Приводим транскрипт интервью с финансовым директором одной из исследуемых аптечных сетей. В самом начале интервью нам пояснили, что «аптечная сеть состоит из 7 аптек, управляется двумя единомышленниками, один из которых хорошо знает структуру фармацевтического бизнеса и его особенности, а другой является хорошим бизнес-стратегом. Кроме этого, в компании продвигается своя бизнес-идея, которая, по словам респондента, не может воплотиться в жизнь в крупной аптечной сети: «Мы – маленькие, маленькими и останемся. Мы со своей идеей стать большими не можем».

Основной целью деятельности аптечной сети сегодня является не только получение прибыли, но и выживание. Наша цель двойственная: с одной стороны, доказать, что и небольшие аптечные сети в условиях конкурентной борьбы могут «играть по правилам фармацевтического бизнеса» (т.е. предоставлять скидки, программы лояльности для потребителей и т.д.) и при этом зарабатывать (что не мало важно), а с другой стороны – поддерживать достойный уровень жизни своих работников, к чему мы стремимся, и, возможно, именно поэтому в нашей аптечной сети практически отсутствует текучесть кадров.

Главным преимуществом аптечной сети, считает респондент, является высокий уровень самоуправления: «мы имеем достаточно высокий уровень самоуправления, который не может себе позволить ни одна крупная сеть. Наше самоуправление – это наше конкурентное преимущество. Кроме этого, в случае возникновения конфликтной ситуации каждый сотрудник может обратиться непосредственно к руководителям, обратная связь необходима. Сотрудники должны принимать непосредственное участие в управленческих решениях».

«В нашей компании не последнее место занимает повышение квалификации персонала. Мы полностью финансируем курсы повышения квалификации специалистов».

Респондент высказал критическое отношение к работе в ночные смены, т.к. считает, что «работа ночью неблагоприятно влияет на сотрудников, снижает их работоспособность. Поэтому в нашей аптечной сети введены только дневные 12-часовые (2 через 2) и 8-часовые (при 2 выходных днях) смены».

«Материальное стимулирование в нашей аптечной сети выражается в проценте от продаж, а моральное – в постоянном проявлении внимания к своим сотрудникам и выражении им благодарности. Компания считает необходимым поощрять своих сотрудников не только деньгами, но и добрым словом: «похвала,

похвала и еще раз похвала. Мы гордимся своими сотрудниками, которые являются лучшими специалистами в своем деле! Они могут дать фору любому другому сотруднику иной аптечной сети. Все, что делают наши сотрудники, и является самым большим социальным проектом».

Анализ этой части интервью показывает, что в данной аптечной сети элементы КСО используются.

Однако, респондент считает, что элементы КСО в подведомственной ему аптечной сети используются и для потребителей (красивый интерьер торгового зала, удобная красивая мебель, на что было израсходовано в 2018 г. более 2-х млн. руб. с целью «порадовать глаз потребителя»).

Вывод

Установлено, что в исследуемых аптечных сетях Санкт-Петербурга используются отдельные элементы КСО. Однако, ни в одной из исследуемых аптечных сетей программы КСО не разработаны и не внедрены. Руководители аптечных сетей не имеют базовых знаний по КСО, в связи с чем не понимают, как разработать собственные программы КСО и встроить их в стратегию развития организации, что позволит улучшить репутацию компании в глазах общества и своих сотрудников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чубарова Т.В. Социальная ответственность в рыночной экономике: работник, бизнес, государство. СПб: Нестор-История; 2011: 60-85.

2. Социальная хартия российского бизнеса. Редакция 2007 г. Доступно на: http://rspp.ru/12/6273.pdf [Дата обращения – 12.02.2019].

3. Карева Н.Н. К вопросу о социальной ответственности фармацевтического бизнеса. Сборник материалов I Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием «Инновации в здоровье нации» 20 ноября 2013 г. – СПб: Изд-во СПХФА; 2013: 137-138.

4. Карева Н.Н. Перспективные направления развития социальной ответственности аптечного бизнеса. Журнал Фармация, 2018; 5 (67): 29-34.

SUMMARY

ON THE ROLE OF CORPORATE SOCIAL RESPONSIBILITY IN THE PHARMACY BUSINESS

Shvetsova V.D., 2th year postgraduate student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Corporate social responsibility is not just an organization’s responsibility to the state, to people and other organizations that it encounters in the course of its activities, but a company's philosophy that takes care of its long-term development, ensuring a decent standard of living for its employees, as well as improving the reputation and image of their organization.

Key words: *corporate social responsibility, social programs, ethical standards, working conditions, reputation, self-government.*

REFERENCES

1. Chubarova T.V. Social'naya otvetstvennost' v rynochnoj ekonomike: rabotnik, biznes, gosudarstvo. SPb: Nestor-Istoriya; 2011: 60-85. (in Russian).

2. Social'naya hartiya rossijskogo biznesa. Redakciya 2007 g. Available at: http://rspp.ru/12/6273.pdf [Accessed – 16 February, 2019]. (in Russian).

3. Kareva N.N. K voprosu o social'noj otvetstvennosti farmacevticheskogo biznesa. Sbornik materialov I Vserossijskoj nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uchastiem «Innovacii v zdorov'e nacii» 20 noyabrya 2013 g. – SPb: Izd-vo SPHFA; 2013: 137-138. (in Russian).

4. Kareva N.N. Perspektivnye napravleniya razvitiya social'noj otvetstvennosti aptechnogo biznesa. Zhurnal Farmaciya, 2018; 5 (67): 29-34. (in Russian).

МЕСТО ГОМЕОПАТИИ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ

Шевырева Е.А., Чебагина Н.С., студ. 4 курса
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: liza9721@mail.ru

В статье анализируется отношение к гомеопатии в современной медицине. В ходе исследования был сделан вывод, что научные сообщества выступают против рассматриваемой альтернативной медицинской практики, но несмотря на это, гомеопатические препараты остаются востребованы у пациентов.

Ключевые слова: *гомеопатия, гомеопатические препараты, фармацевтический рынок, лженаука, опросы населения.*

Гомеопатия – альтернативная медицинская практика, заключающаяся в применении сверхмалых доз веществ, которые в больших дозах вызывают у здорового человека признаки данной болезни [1]. Преимущества лечения гомеопатическими препаратами заключаются в отсутствии побочных эффектов, невозможности передозировки, возможности назначения препаратов беременным женщинам и детям, дешевизне препаратов и др. В качестве недостатков следует выделить: отсутствие независимых исследований в соответствии с требованиями доказательной медицины, неэффективность при серьезных патологиях и др. [2].

В основе гомеопатии лежит принцип, сформулированный еще в 18 веке немецким врачом Самуэлем Ганеманом: «лечить подобное подобным». По сравнению с такими распространенными в то время методами лечения, как кровопускания и клизмы с едкими веществами, лечение многократным разведением активных веществ было исключительно гуманным и щадящим [3].

Первые врачи, практикующие гомеопатию, стали появляться в России в 1820-х годах. Первая публикация о гомеопатии вышла в 1827 году в «Военно-медицинском журнале». В то же время рост популярности этого метода лечения в России стимулировали не научные учреждения и публикации, а личное влияние врачей-гомеопатов на российскую аристократию [3].

В настоящее время гомеопатические препараты имеют широкий спектр показаний: ОРВИ, грипп, головные боли, мигрени, расстройства сна, различные психоневрологические расстройства, кожные болезни (псориаз, угри), дисбактериоз, некоторые расстройства сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта [3].

По данным аудита DSM Group, гомеопатические препараты занимают менее 1% фармацевтического рынка России в стоимостном выражении и в упаковках. В год продается более 20 млн упаковок; всего в России зарегистрировано 1,8 тыс. гомеопатических препаратов 28 основных компаний-производителей [4]. Наиболее востребованы следующие гомеопатические препараты: Оциллококцинум (Laboratoires Boiron), Траумель (Biologische Heilmittel Heel GmbH), Мастодион (Bionorica Arzneimittel GmbH) (рис. 1). Лидирующие позиции среди фирм-производителей гомеопатических препаратов занимают Laboratoires Boiron (Франция) и Biologische Heilmittel Heel GmbH (Германия), в 2016 году доли этих компании на рынке гомеопатических препаратов составили 37,0% и 31,5% соответственно. Российская компания Материа Медика входит в пятерку лидеров (доля 5%).

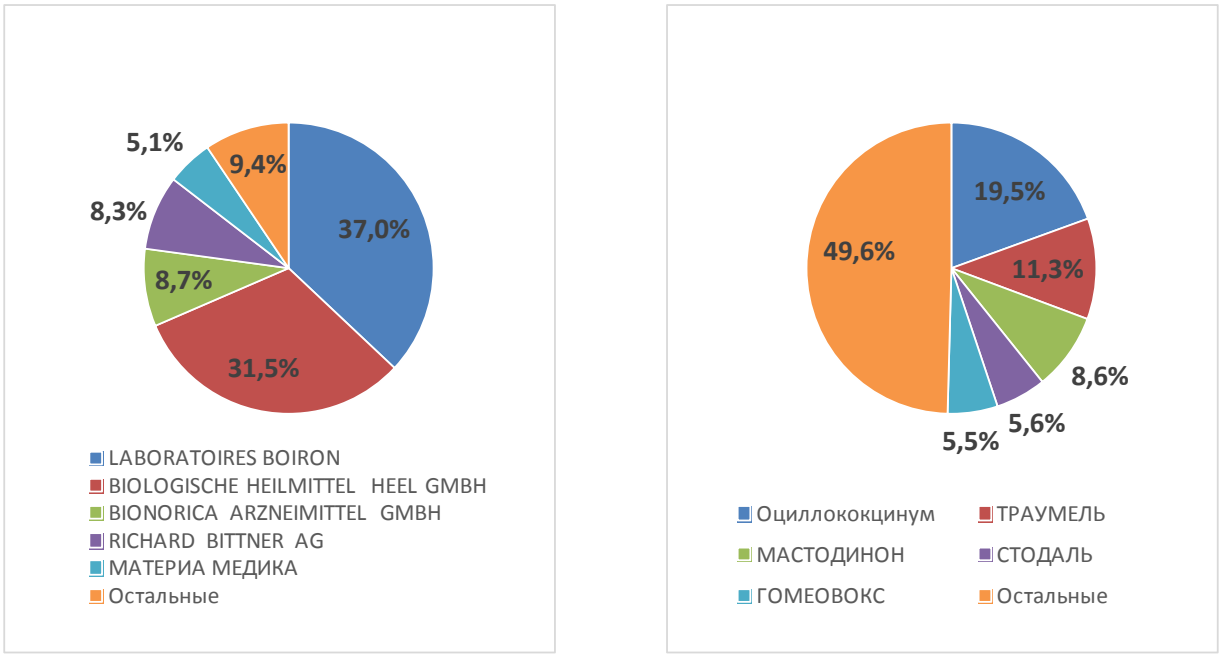


Рис. 1. Лидирующие по объему продаж в стоимостном выражении гомеопатические препараты и компании-производители (2016 г.)

Источник: DSM Group (https://www.dsm.ru/news/363/)

В настоящее время для гомеопатии в России наступили непростые времена в связи с публикацией в 2017 году комиссией по борьбе с лженаукой и фальсификацией научных исследований при Президиуме РАН Меморандума №2 «О лженаучности гомеопатии». Комиссия предложила: Минздраву России вывести соответствующие препараты из употребления в государственных клиниках; ФАС России – предотвратить недостоверную рекламу о наличии у них лечебных свойств; аптекам – не выкладывать гомеопатию совместно с традиционными лекарствами и не рекомендовать ее покупателям. Причиной таких рекомендаций послужили следующие утверждения:1) принципы гомеопатии противоречат принципам доказательной (научно обоснованной) медицины; 2) многочисленные клинические испытания, проведенные в разных странах в разное время, не смогли экспериментально продемонстрировать эффективность гомеопатических средств и методов лечения.

В ходе проведенного нами исследования был проведен экспресс-опрос – работников гомеопатической аптеки «Гомеопатическая Фармация», расположенной на Большом пр. П.С. Санкт-Петербурга и врачей-гомеопатов поликлиники №82 (до 2013 года государственное лечебно-профилактическое учреждение, использующее гомеопатический метод лечения в сочетании с традиционным классическим подходом в лечении).

Опрос специалистов показал, что спрос на препараты после публикации Меморандума никак не изменился, препараты пользуются спросом у всех возрастных категорий. Врачи-гомеопаты отметили, что сегодня к ним чаще всего обращаются пациенты с заболеваниями в области кардиологии, ревматологии. Лечение подбирают индивидуально, изучая историю болезни пациента, с учетом телосложения, цвета глаз, характера, режима дня. Гомеопаты не исключают применение в лечении аллопатических препаратов и в некоторых случаях назначают их совместное применение с гомеопатическими препаратами. Опрошенные специалисты не работают с пациентами, имеющими такие заболевания, как онкология, туберкулез, венерические заболевания. Гомеопаты-практики объясняют механизм действия препаратов на атомном уровне, не исключают теорию «памяти воды» (имеется в виду способность воды сохранять структуру, присущую раствору того или иного соединения, даже после полного удаления растворенного вещества).

Для изучения отношения населения к гомеопатии приведем опубликованные в декабре 2018 года результаты исследования ВЦИОМ «Индекс «БУАРОН»: Знания и практики россиян в области здорового образа жизни. Взаимосвязь между применением гомеопатического метода и другими практиками в области сохранения здоровья». В опросе приняли участие 1200 россиян в возрасте старше 18 лет. Результаты

исследования показали, что 25% россиян применяли гомеопатические средства лично, 26% сообщили о том, что их использовали родственники; 58% от числа тех, кто знает о гомеопатии и имеет личный опыт применения, считают этот метод лечения эффективным.

Активные пользователи гомеопатии более осведомлены и относительно других методов лечения: в этой группе около 80% знают про обычные лекарства (87%), народные средства (73%) и витамины (77%). Пользователи, не информированные о гомеопатии, меньше знают и про остальные способы лечения: знают про обычные лекарства 63%, примерно половина назвали народные средства (55%) и витамины (45%).

Мнения по поводу рекомендаций врача о приеме гомеопатических лекарственных средств лечения умеренно-позитивные: 5% опрошенных хотели бы, чтобы врачи выписывали только гомеопатические препараты, а 37% респондентов поддерживают оптимальное сочетание обычных и гомеопатических лекарств; среди тех, кто имеет опыт личного или семейного применения гомеопатии, оба показателя выше – 8% и 63% соответственно.

Исследование показало, что большинство респондентов, хорошо знакомых с понятием «гомеопатия» и лично применявших гомеопатические средства, высоко оценивают собственное здоровье и демонстрируют более высокую осведомленность в вопросах медицины, чем другие участники опроса с более низкой осведомленностью о гомеопатии. [5]

Хочется отметить, что гомеопатический метод применяется в 80 странах мира. Так, положительное отношение к гомеопатии со стороны граждан Швейцарии проявляется в том, что гомеопатический прием оплачивается в этой стране страховыми компаниями [1]. Согласно данным немецкой телерадиокомпании DW, по данным опросов на 2017 г., около 60 % населения Германии хоть раз принимали гомеопатические средства. При этом половина из пациентов уверена, что им это помогло. Не верят в гомеопатию 12% опрошенных.

В Испании после громких случаев смертей пациентов, имевших онкологические заболевания и принимавших гомеопатические препараты, правительство собирается принять активные меры, включая прекращение работы гомеопатов в медицинских учреждениях и исключение из университетских программ обучения по «альтернативным» специальностям [6].

Национальная служба здравоохранения Великобритании (NHS) сообщила о прекращении возмещения гомеопатических и фитотерапевтических средств ввиду их низкой эффективности. Вывод о гомеопатии как о плацебо и неэффективном направлении расходования средств сформулирован NHS в июле 2017 года.

Сложно предсказать, как будет развиваться гомеопатия в дальнейшем. С одной стороны, против гомеопатии как науки выступают профессиональные сообщества, с другой стороны, гомеопатические препараты остаются востребованы у пациентов. Однако, по нашему мнению, данная альтернативная медицинская практика может применяться только в качестве вспомогательного способа лечения при относительно легких заболеваниях. Но ни в коем случае не стоит пытаться лечить с ее помощью серьезные заболевания, что может оказаться смертельно опасно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Меморандум №2 Комиссии РАН по борьбе с лженаукой и фальсификацией научных исследований «О лженаучности гомеопатии». 07.02.2017. Режим доступа: http://klnran.ru/2017/02/memorandum02-homeopathy

2. Галамидова М. Гомеопатия – плюсы и минусы альтернативной медицины. Хроника мировых событий. 05.08.2013. Режим доступа: http://hronika.info/medicina/5661-gomeopatiya-plyusy-i-minusy-alternativnoy-mediciny.html

3. Гашкова М.И., Покровская Т.Е. Гомеопатия для пациентов. М.: Астериас; 2005: 118.

4. Окрест Д., Демидова А. РАН предупреждает: гомеопатия не является безвредной. РБК. 06.02.2017. Режим доступа: https://www.rbc.ru/society/06/02/2017/5898a4bb9a794700f496de12

5. ВЦИОМ. Индекс «БУАРОН»: Знания и практики россиян в области здорового образа жизни. Взаимосвязь между применением гомеопатического метода и другими практиками в области сохранения здоровья. 04.12.2018. Режим доступа: https://wciom.ru/index.php?id=236&uid=9465

6. Салькова А. Испания взялась за гомеопатов после гибели пациентов. Газета.ru.19.11.2018. Режим доступа: https://www.gazeta.ru/science/2018/11/19_a_12063589.shtml

SUMMARY

THE PLACE OF HOMEOPATHY IN MODERN MEDICINE

Shevyreva E.A, Chebagina N.S, 4th year bachelor students
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The article analyzes the attitude to homeopathy in modern medicine. The study concluded that the scientific community opposed the alternative medical practice in question, but despite this, homeopathic medicines remain in demand among patients.

Key words: *homeopathy, homeopathic medicines, pharmaceutical market, pseudoscience, population surveys.*

REFERENCES

1. Memorandum №2 of the Commission of the Russian Academy of Sciences on the fight against pseudoscience and falsification of scientific research "On the falsehood of homeopathy". 07.02.2017. Access: http://klnran.ru/2017/02/memorandum02-homeopathy

2. Galamidova M. Homeopathy – the pros and cons of alternative medicine. Chronicle of world events. 08.05.2013. Access: http://hronika.info/medicina/5661-gomeopatiya-plyusy-i-minusy-alternativnoy-mediciny.html

3. M.I. Gashkova, T.E. Pokrovskaya Homeopathy for patients.M.: Asterias; 2005: 118 (in Russian).

4. Okrest D., Demidov A. RAS warns: homeopathy is not harmless. RBC. 06.02.2017. Access: https://www.rbc.ru/society/06/02/2017/5898a4bb9a794700f496de12

5. VCIOM. Index "BUARON": Knowledge and practice of Russians in the field of a healthy lifestyle. The relationship between the use of the homeopathic method and other practitioners in the field of health preservation. 04.12.2018. Access mode: https://wciom.ru/index.php?id=236&uid=9465

6. Salkova A. Spain took up the homeopaths after the death of the patients. Newspaper.ru. 11.19.2018. Access: https://www.gazeta.ru/science/2018/11/19_a_12063589.shtml

РЕСУРСНАЯ БАЗА ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ

Ясинская Л.Е., асп. 4 года обучения
Руководитель: **Трофимова Е.О.**, доктор фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: kle18@mail.ru

Проведен анализ и выделены основные компоненты ресурсной базы производственных фармацевтических предприятий.

Ключевые слова: *производственное фармацевтическое предприятие, ресурсная база, лицензия, надлежащая производственная практика, интеллектуальный ресурс, интеллектуальные права, техническое вооружение.*

Ресурсная база любого производственного предприятие имеет ключевое значение и представляет собой набор необходимых и достаточных компонентов для организации выпуска и реализации конечного продукта.

Фармацевтические производственные предприятия являются наукоемкими, конечный продукт их производства должен соответствовать строгим критериям безопасности и качества, одновременно с этим выпускаемые продукты должны соответствовать запросам современной медицины. Исходя из этого, в ходе исследования была изучена ресурсная база ряда производственных фармацевтических предприятий, которая состоит из следующих элементов: нормативно-разрешительные документы, техническое вооружение,

интеллектуальные права и интеллектуальный ресурс, сырье и материалы. Были рассмотрены отечественные производственные компании, специализирующиеся на производстве:

1) биофармацевтических и химически синтезированных препаратов для лечения тяжелых заболеваний (биотехнологические компании);

2) оригинальных препаратов в ограниченном числе терапевтических направлений (компании монотерапевтического профиля);

3) препаратов-дженериков (компании – производители дженериков);

4) фармацевтических субстанций со значительной долей в портфеле или полностью специализирующиеся на производстве субстанций [1].

Фармацевтическое производство – сложный производственный комплекс, который подлежит строгому лицензированию и сертификации. Постановление Правительства РФ от 06.07.2012 N 686 (ред. от 20.06.2018) "Об утверждении Положения о лицензировании производства лекарственных средств" устанавливает порядок получения **лицензии на производство лекарственных средств для медицинского применения на территории РФ**. Органом, уполномоченным осуществлять лицензирование, является Минпромторг России. В соответствии с действующим законодательством, все лицензии на фармацевтическое производство, выдаваемые в РФ, бессрочны. Ранее, до 2011 года, они выдавались сроком на 5 лет. Бессрочность лицензии не означает, что ее нельзя приостановить в случае выявления грубых нарушений.

Лицензия на осуществление фармацевтического производства является ключевым документом для осуществления такой деятельности, так как регламентирует основные, необходимые и достаточные для осуществления производства и контроля качества производственные мощности, техническую оснащенность, регламенты и процедуры. Лицензия на производство является подтверждением технической базы для возможности осуществления производства, ее соответствия стандартам качества.

Одновременно с требованием получения лицензии, согласно Федеральному закону от 12.04.2010 N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», отечественный производитель должен иметь заключение о соответствии производителя лекарственных средств требованиям **правил надлежащей производственной практики**, выданного уполномоченным федеральным органом исполнительной власти в отношении производственной площадки. В соответствии с Приказом Минпромторга России от 14.06.2013 N 916 «Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств», данное заключение выдается Минпромторгом России и является обязательным для фармацевтического производителя на территории РФ.

Рассматриваемые в ходе исследования производственные компании, которые развивают экспортное направление реализации производимых лекарственных средств (ЛС) проходят дополнительный добровольный в РФ аудит на получение сертификации на соответствие системе ISO 9001 (Система менеджмента качества). Необходимо отметить, что компании, выпускающие продукцию с большим экспортным потенциалом, например, биотехнологические компании или компании, концентрирующие свое производство на препаратах для лечение сложных заболеваний, финансирование которых во многих странах осуществляется за счет бюджетных ассигнований, получают сертификаты на соответствие стандартам GMP в соответствии с требованиями этих стран. Так, крупнейшая российская биотехнологическая компания, экспортирующая значительные объемы ЛС в развивающиеся страны, имеет сертификацию на соответствие требованиям GMP ANVISA (служба по надзору в сфере здравоохранения Бразилии), сертификаты на соответствие стандартам GMP Минздравов Сирии и Филиппин.

Дополнительно компаниям, активно развивающим исследовательскую деятельность, необходимо соответствовать **стандартам надлежащей лабораторной практики (GLP)**. Данные нормы регламентированы Приказом Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Документом устанавливаются требования, направленные на обеспечение качества доклинических исследований лекарственных средств для медицинского применения, в том числе требования к процессам организации, планирования, порядку проведения и контроля качества доклинических исследований ЛС, оформлению их результатов и архивированию. Процесс сертификации на соответствие стандартам надлежащей лабораторной практике нельзя назвать активным среди отечественных фармацевтических производителей. Соответствие получено лишь незначительным количеством производственных компаний, их около 11 по итогам середины 2018 года, из них 8 GLP-лабораторий, занимающихся иссле-

дованиями лекарственных средств [2]. Среди анализируемых крупных фармацевтических производственных компаний РФ только одна компания имеет лабораторию, которая соответствует стандартам GLP, что подтверждено соответствующим сертификатом.

Специфика исследовательской работы фармацевтических производственных компаний напрямую связана с интеллектуальным ресурсом и интеллектуальными правами. **Интеллектуальные права** как ресурс фармацевтических компаний закреплены, в основном, в форме патентов. Для отечественных производственных фармацевтических компаний, в большинстве своем специализирующихся на воспроизводстве оригинальных препаратов (производстве джереников и биоаналогов), права на реализацию произведенных препаратов закрепляются в регистрационных удостоверениях. Препарат, который не прошел регистрацию, не имеет право продаваться на территории страны. Следовательно, важным элементом ресурсной базы фармацевтического производителя является наличие регистрационных удостоверений на выпускаемую фармацевтическую продукцию для возможности производить и реализовывать ЛС. Препараты, реализуемые только на экспорт, не подлежат обязательной регистрации на территории РФ. Особенностью для производителей фармацевтических субстанций является то, что регистрационные удостоверения на субстанции не выдаются, включение фармацевтической субстанции в Государственный реестр лекарственных средств РФ является аналогом выдачи регистрационного удостоверения [3].

Еще одним важным элементом ресурсной базы фармацевтического производителя является **сырье и материалы**, доля которых составляет у отечественных производственных компаний около 50% в стоимостном выражении от себестоимости, если рассматривать отечественные производственные фармацевтические компании. При этом важно учитывать, что доля себестоимости в структуре выручки этих же компаний составляет около 40%, таким образом расходы на сырье и материалы в выручке составляют около 20%. Важно отметить, что доля расходов на оплату труда в среднем не превышает 3-5% в структуре выручки, что является невысоким показателем и сопоставимо с уровнем переносимых на себестоимость затрат на капитальные вложения (амортизация затрат на инвестиции в капитальное строительство, ремонт, оснащение или переоснащение оборудованием). Значительное увеличение доли затрат на человеческий ресурс для современных фармацевтических производственных компаний может быть обусловлено увеличением затрат в научные исследования и разработки. Пока такая динамика характерна для малого числа отечественных фармацевтических компаний. Большие затраты на **интеллектуальный ресурс** характерны для компаний, которые планируют или уже выпускают инновационные препараты, являющиеся в свою очередь результатом дорогостоящих исследований. Человеческий ресурс в данном случае является интеллектуальным ресурсом компаний.

Таким образом, обязательное лицензирование и сертификация производства фармацевтической продукции, фактически, подтверждает наличие технической базы для производства и контроля качества производимой продукции. Лицензирование и сертификация являются аудитом фармацевтического производителя, его производственных мощностей и процессов. Развитие экспортного направления реализации произведенных в РФ лекарственных средств требует прохождение аудита со стороны регуляторных органов иностранного государства, а также получение международных сертификатов на соответствие производства стандартам качества.

Важным компонентом ресурсной базы производственных фармацевтических компаний являются интеллектуальные права, которые закреплены в патентах и регистрационных удостоверениях, и интеллектуальный ресурс (human resources), затраты на который в настоящий период развития фармацевтических производственных компаний в РФ низкий и сопоставим с величиной амортизации, относимой на затраты производства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ясинская Л.Е. Бизнес-модели производственных фармацевтических компаний. Сборник материалов VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 14-15 ноября 2018 г. СПб.: Изд-во СПХФУ; 2018: 456 – 459.

2. Беседа Н. Белостоцкой с действующим инспектором в области GLP С.К. Крейкиным и сотрудником координационного центра GLP Мамлеевой Д.М. на тему «GLP – высшая лига лабораторий» от 11.07.2018 [Текст стенограммы]. Режим доступа: http://fsa.gov.ru/news/press/show_id/2327/

3. Борзова М., Токарев А. Краткий обзор регулирования обращения фармацевтических субстанций на Российском рынке. Ремедиум, 02.08.2016. Режим доступа: http://www.remedium.ru/state/detail.php?ID=69454

SUMMARY

TOTAL RESOURCE BASE OF PHARMACEUTICAL ENTERPRISES

Yasinskaya L. E., 4th years graduate student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

It was conducted analysis of the total resource base of pharmaceutical enterprises. The main components of the resource base of pharmaceutical enterprises are defined.

Key words: *pharmaceutical enterprise, total resource base, license, good manufacturing practice, intellectual resource, intellectual property rights, facilities.*

REFERENCES

1. Yasinskaya L.E. Business models of pharmaceutical companies. Almanac of VI All-Russian Scientific-practical conference with international participation «National healthcare innovations». S.-Petrsburg, the 14th-15th of November, 2018. SPb: SPSCPU; 2018: 456 – 459 (in Russian).

2. Natalya Belostotskaya`s dialog with the Inspector of GLP Mr. Krakinys S. K. and coordinator of GLP center Mrs. Mamleeva D. M. on the subject «GLP – major League of laboratories» on the 11th of July, 2018 [Text transcripts] Access: http://fsa.gov.ru/news/press/show_id/2327/

3. Borzova M., Tokarev A. Brief review of the regulation of pharmaceutical substances on the Russian market. Remedium. 02.08.2016. Access: http://www.remedium.ru/state/detail.php?ID=69454

СЕКЦИЯ 7. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СУБСТАНЦИИ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ: РАЗРАБОТКА, АНАЛИЗ, СТАНДАРТИЗАЦИЯ

ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ФИТОСУБСТАНЦИИ НА ОСНОВЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ИСЛАНДСКОГО МХА (*CETRARIA ISLANDICA* (L.) ACH.)

Ахатаева У.А., магистрант 2 года обучения
Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова,
Школа фармации
050000, Алматы, ул Толе-би 94, Республика Казахстан

E-mail: bossatay@mail.ru

Представлены результаты исследования стабильности слоевищ исландского мха и жидкого экстракта на его основе в режиме долгосрочных испытаний. За исследуемый период хранения лекарственного растительного сырья в мешках из трехслойной крафт-бумаги и экстракта во флаконах с оранжевым стеклом, существенных изменений в качестве продукта не обнаружено. В настоящее время испытания стабильности фитосубстанций продолжаются.

Ключевые слова: *слоевища исландского мха, жидкий экстракт, стабильность, условия хранения, долгосрочные испытания.*

Введение. Понятие «срок годности» имеет временной смысл, а понятие «стабильность» обуславливает устойчивость лекарственного средства. Эти понятия взаимосвязаны. Между стабильностью и фармакологической активностью также существует определенная зависимость. Стабильность – это важная характеристика лекарственного средства. Несмотря на значительное число лекарственных средств, использующихся в медицинской практике, а это более 20 тысяч наименований, постоянно ведется поиск более эффективных и безопасных [1]. Качество, безопасность и эффективность – главные требования к лекарственным средствам, в том числе растительным, эти требования обеспечиваются на всех этапах разработки, производства и реализации. Конкурентноспособные лекарственные препараты должны быть не только безопасными и высокоэффективными, но и стабильными, способными сохранять свойства в пределах, установленных нормативной документацией [2-4].

Целью работы является изучение параметров качества сырья исландского мха и экстракта на его основе в процессе хранения, установление срока и условий хранения.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования являются – слоевища исландского мха (*Cetraria islandica* (L.) Ach.), заготовленные в мае-июне месяцах 2017-2018 гг. в местах естественного произрастания в ущ. р. Турген, хр. Заилийский Алатау Алматинской области, и жидкий спиртовой экстракт на основе слоевища исландского мха. Растение идентифицировано в РГП на ПХВ «Институт ботаники и фитоинтродукции» Комитета наук Министерство Образования и науки Республики Казахстан (справка №01-07/325 от 12 октября 2018 г.). Заготовлено 3 серии слоевищ исландского мха в соответствии с требованиями Надлежащей практики культивирования и сбора лекарственных растений (GACP). Определены критерии оценки качества сырья и экстракта, разработаны спецификаций качества в соответствии требованиям Государственной Фармакопеи Республики Казахстан (ГФ РК).

Экспериментальная часть

Испытания стабильности и установление сроков хранения слоевищ исландского мха и жидкого экстракта на его основе проводятся согласно требованиям Приказа Министра Здравоохранения и Социального развития Республики Казахстан № 680 от 25 августа 2015 года «Об утверждении Правил производства и контроля качества, а также проведения испытаний стабильности и установления срока хранения и повторного контроля лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» на протяжении 24 месяцев в условиях долгосрочных испытаний.

Периодичность контроля параметров качества сырья и экстракта составляет каждые 3 месяца в течение первого года и каждые 6 месяцев в течение второго года исследования стабильности. Определение показателя «микробиологическая чистота» проводили в начале исследования и планируется провести по окончанию исследования.

Испытания стабильности лекарственного растительного сырья проводятся в упаковке, имеющей непосредственный контакт с продуктом и применяемой для хранения и реализации: трехслойная крафт-бумага по ГОСТ 2228-81 размером 100х50 см. Температура хранения препарата – (25±2)^{0}С и относительная влажность – (65±5) %. Для испытания стабильности заложено три серии сырья исландского мха (*Cetraria islandica* (L.) Ach.) (таблица 1).

Таблица 1

Сведения об исследуемых сериях слоевищ исландского мха

№ серии	Размер серии, кг	Дата производства	Регламент исследования, мес
CI-R-06-17-01	5,0	06. 2017 г.	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
CI-R-06-17-02	5,1	06.2017 г.	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
CI-R-06-17-03	4,8	06.2017 г.	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24

Испытания стабильности жидкого экстракта проводятся в упаковке, имеющей непосредственный контакт с продуктом и применяемой для хранения и реализации: стеклянные флаконы для лекартсвенного средства из оранжевого стекла класса I объемом 50 мл с винтовой горловиной, на флаконах наклеивают этикетку из бумаги этикеточной по ГОСТ 7625-86Е, маркировка. Упаковка обеспечивает надежную защиту сырья от внешних воздействий, поскольку микробиологические характеристики в процессе хранения не изменяются и полностью соответствуют фармакопейным требованиям. Температура хранения препарата – (15±2)^{0}С и относительная влажность – (65±5) %. Для испытания стабильности заложено три серии жидкого экстракта (таблица 2).

Таблица 2

Сведения об исследуемых сериях жидкого экстракта исландского мха

№ серии	Размер серии, л	Дата производства	Регламент исследования, мес
01РТ18	5,0	05. 2018 г.	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
01РТ18	5,1	05.2018 г.	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
01РТ18	4,8	05.2018 г.	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24

В экспериментах использованы фармакопейные методы, отвалидированные методики, растворы реактивов и растворителей марки ч.д.а., приготовленные в соответствии с требованиями ГФ РК [5]. В соответствии с требованиями надлежащих правил, используемое оборудование прошло квалификацию, полученные результаты экспериментов обработаны при помощи программ Exel и Statistica 12.

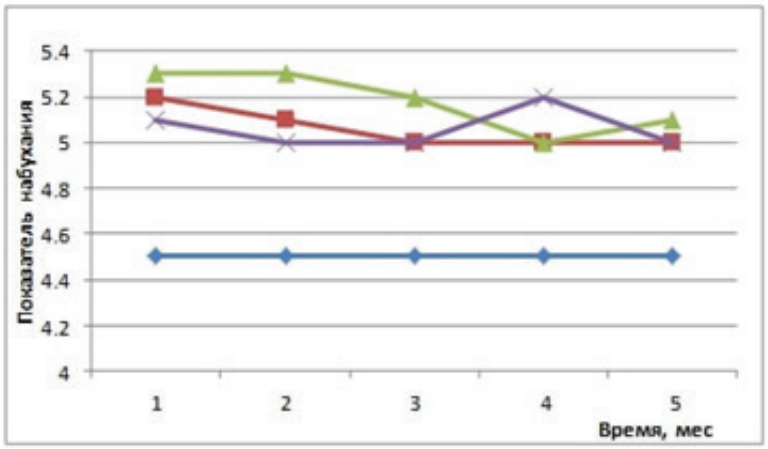
Результаты и обсуждение. В ходе исследования стабильности трех серий слоевищ исландского мха, изучали следующие показатели качества: «Описание», «Идентификация», «Посторонние примеси», «Потеря в массе при высушивании», «Микробиологическая чистота», «Показатель набухания» и «Количественное определение».

За период исследований стабильности показатели: «Описание», «Идентификация» соответствуют требованиям, посторонних примесей в продукте не обнаружено, потеря в массе при высушивании составляет не более 12 %, количественное содержание полисахаридов в сырье, в пересчете на глюкозу в пределах регламентируемых норм (не менее 46 %). По показателю «Микробиологическая чистота»: общее число жизнеспособных аэробных микроорганизмов и грибов находятся в пределах установленных норм, содержание *E.coli* в 1,0 г – не обнаружено.

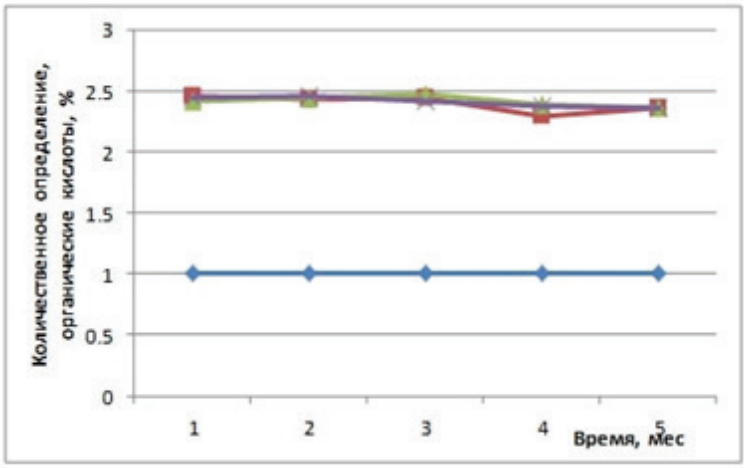
Значительных изменений контролируемых параметров качества не наблюдалось.

Результаты стабильности, охватывающие комплекс характеристик, полученных при физико-химических и микробиологических испытаниях, согласно спецификации жидкого экстракта. При исследовании стабильно-

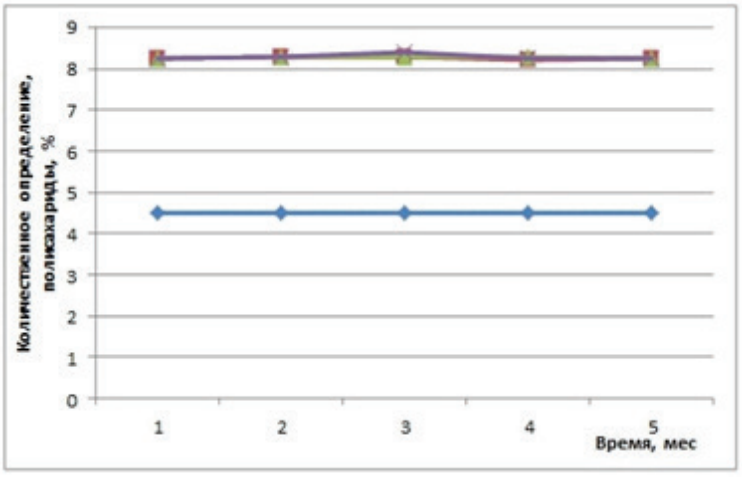
сти 3 партий жидкого экстракта исландского мха, изучали следующие показатели качества готового продукта: описание, идентификация, сухой остаток, относительная плотность, этанол, объем содержимого упаковки, количественное определение, микробиологическая чистота. Периодичность контроля образцов составляет: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 месяцев, что позволит подтвердить устойчивость активных компонентов во времени.



а

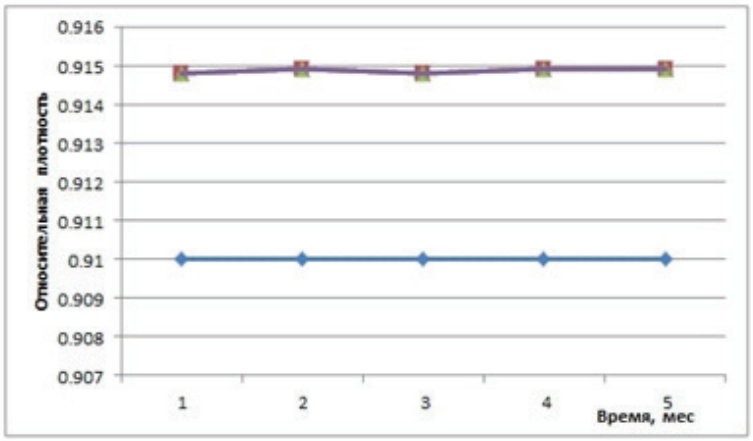


б

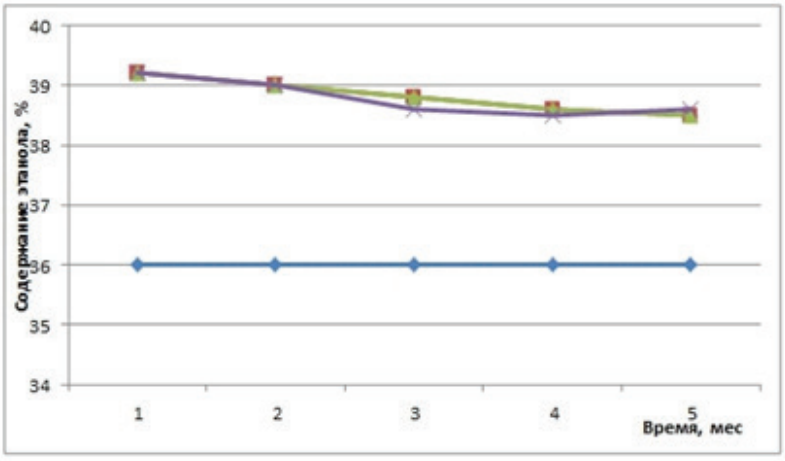


в

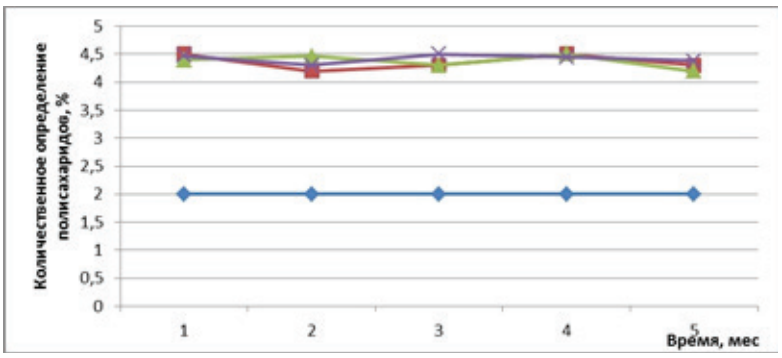
Рис. **1**. Оценка стабильности лекарственного растительного сырья «Слоевища исландского мха *Cetraria islandica* (L.) Ach.», семейства Пармелиевые (*Parmeliaceae*): а – показатель набухания, б –количественное определение: органические кислоты, %; в – полисахариды


Относительная плотность
0.916
0.915
0.914
0.913
0.912
0.911
0.91
0.909
0.908
0.907
1
2
3
4
5
Время, мес

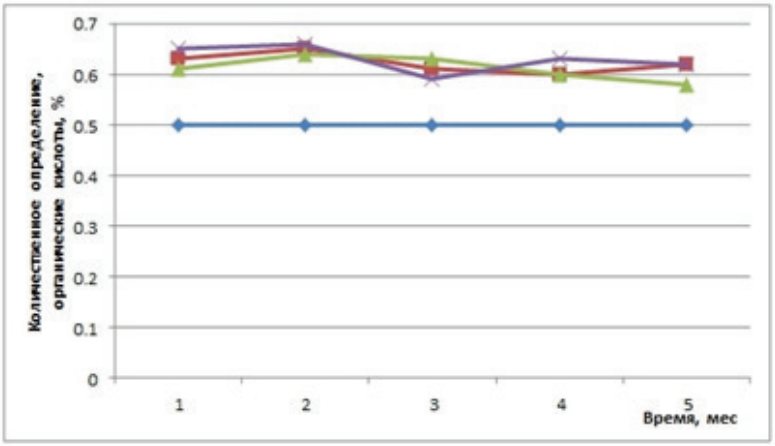
г


Содержание этанола, %
40
39
38
37
36
35
34
1
2
3
4
5
Время, мес

д


Количественное определение полисахаридов, %
5
4,5
4
3,5
3
2,5
2
1,5
1
0,5
0
1
2
3
4
5
Время, мес

ж



з

Рис. **2**. Оценка стабильности жидкого экстракта исландского мха: г – относительная плотность экстракта, д – содержание этанола, ж – количественное определение: полисахариды; з – органические кислоты

Выводы

В течение срока испытаний подтверждена сходимость регламентируемых исследуемых показателей, никаких существенных изменений не наблюдалось. В настоящее время изучение стабильности лекарственного растительного сырья «Слоевища исландского мха» (*Cetraria islandica* (L.) Ach.) и жидкого экстракта на его основе продолжаются.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чекрышкина Л.А., Бабикова Е.А., Слепова Н.В. Изучение стабильности и установление срока годности субстанции мономекаина. Современные проблемы науки и образования, 2015; 2-2.

2. Тулегенова А.У. Некоторые аспекты испытаний стабильности лекарственных средств (сообщение). Фармация Казахстана, 2006; 3: 29-31.

3. Тулегенова А.У. Некоторые аспекты испытаний стабильности лекарственных средств (сообщение). Фармация Казахстана, 2006; 4: 38-40.

4. Тулегенова А.У. Некоторые аспекты испытаний стабильности лекарственных средств (сообщение). Фармация Казахстана, 2006; 5: 31-34.

5. Государственная фармакопея Республики Казахстан. – Алматы: Жибек жолы, 2008. – Т.1. – 592 с.

SUMMARY

THE STUDY OF THE STABILITY OF THE PHYTOSUBSTANCES ON THE BASIS OF MEDICINAL PLANT MATERIALS OF ICELANDIC MOSS (CETRARIA ISLANDICA (L.) ACH.)

Akhataeva U.A. master degree 2nd years
Asfendiyarov National Medical University
School of Pharmacy;
94, Tole Bi St., 500000, Almaty, Republic of Kazakhstan

The article presents the results of a study on the stability of thalli of Icelandic moss and liquid extract based on it in the mode of long-term tests at a temperature of (25±2) ^{0}C and relative humidity of (65±5)% for thalli and for an extract tested at a temperature of (15±2)^{0}C and relative humidity (65±5)%. During the studied period of storage of medicinal plant materials in bags of three-layer Kraft paper and extract in bottles with orange glass, no significant changes in the quality of the product were found. Currently, the testing of the stability of the phytosubstances continues.

Key words: *Iceland moss thalli, Cetraria islandica, liquid extract, stability, storage conditions, long-term tests.*

REFERENCES

1. Chekryshkina L.A., Babikova E.A. et all. The study of stability and establishment of shelf-life of the substance of monomachine. Sovr. Probl. Nauki I obrazovania, 2015; 2:2.
2. Tulegenova A.U. Some aspects of drug stability tests (report). Pharmacy of Kazakhstan, 2006; 3: 29-31.
3. Tulegenova A.U. Some aspects of drug stability tests (report). Pharmacy of Kazakhstan, 2006; 4: 38-40.
4. Tulegenova A.U. Some aspects of drug stability tests (report). Pharmacy of Kazakhstan, 2006; 5: 31-34.
5. State Pharmakopeya of Republic Kazakhstan – Almaty: Gibek goly, 2008. – P.1. – 592 p.

ИЗУЧЕНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА ЛИСТЬЕВ АМАРАНТА ПЕЧАЛЬНОГО МЕТОДОМ ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ С ИНДУКТИВНО СВЯЗАННОЙ ПЛАЗМОЙ

Беляева А.А., студ. 4 курса
Руководитель: **Коренская И.М**., канд. фарм. наук, доцент
Воронежский государственный университет
394018, Россия, г. Воронеж, Университетская пл., 1

E-mail: **belyaeva.1998@mail.ru**

Определен элементный состав листьев амаранта печального с использованием масс-спектрометра с индуктивно связанной плазмой (ELAN-DRC-e). Определено 62 элемента в сырье и 56 элементов в почве с места произрастания. Рассчитаны коэффициенты биологического поглощения элементов, содержащихся в листьях исследуемого растительного сырья.

Ключевые слова**:** *амарант печальный, элементный состав, коэффициент биологического поглощения.*

Роль элементов в живых организмах многогранна. Они входят в состав ферментов, гормонов, витаминов и т.д. Через обменные процессы оказывают свое влияние на состояние организма: их недостаток или накопление некоторых токсичных элементов способствует развитию патологических состояний. Скорректировать элементный дисбаланс можно при приеме средств растительного происхождения, которые обладают низкой токсичностью или ее отсутствием и высокой биодоступностью [1].

В качестве перспективного сырья для создания функциональной пищевого продукта особый интерес представляют собой листья амаранта печального (*Amaranthus hypochondriacus* L.), семейство Амарантовые (*Amaranthaceae*), которые с давних времен выращивали в Южной Америке и Азии в качестве овощной культуры. Стоит отметить, что растения рода *Amaranthus* активно культивируются в условиях умеренного климата в качестве зерновой и овощной культуры.

Цель исследования: провести анализ элементного состава листьев амаранта печального.

Экспериментальная часть

Объектом исследования явились листья амаранта печального, культивируемого в Воронежской области, заготовленные согласно правилам сбора летом, в начале цветения в 2018 году, а также почва с места произрастания растения. При определении элементного состава использовали масс-спектрометр с индуктивно связанной плазмой ELAN-DRC-e [2].

В листьях амаранта печального установлено наличие 62 элементов. В почве с места произрастания определено 56 элементов. Как известно, по количеству содержания в сухой массе растения все элементы делятся на макроэлементы (содержание выше 1000 мкг/г), мезоэлементы (100-1000 мкг/г), микроэлементы (меньше 100 мкг/г), ультрамикроэлементы (менее 0,0001 мкг/г) [3]. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Содержание элементов в листьях амаранта печального и в почве с места произрастания

№ п/п	Элемент	Содержание, мкг/г	
		Амаранта печального листья	Почва с места произрастания
Макроэлементы (больше 1000 мкг/г)			
1	Кальций (Ca)	44209	5150
2	Калий (K)	36196	7280
3	Магний (Mg)	14009	2900
4	Фосфор (P)	10434	381
Мезоэлементы (100-1000 мкг/г)			
5	Железо (Fe)	491,1	17330
6	Бром (Br)	356	-
7	Натрий (Na)	250,42	2130
8	Стронций (Sr)	163	51
Микроэлементы (0,01-100 мкг/г)			
9	Барий (Ba)	95,98	221
10	Марганец (Mn)	81,14	325
11	Алюминий (Al)	62,78	22140
12	Цинк (Zn)	46,38	100
13	Бор (B)	44,83	-
14	Рубидий (Rb)	8,75	39
15	Медь (Cu)	5,5	29,7
16	Молибден (Mo)	4,97	1,63
17	Хром (Cr)	4,49	83
18	Титан (Ti)	2,93	2090
19	Селен (Se)	2,84	8,8
20	Литий (Li)	0,89	14,1
21	Скандий (Sc)	0,53	-
22	Ванадий (V)	0,348	-
23	Кобальт (Co)	0,318	7
24	Йод (I)	0,23	-
25	Церий (Ce)	0,17	31,6
26	Цирконий (Zr)	0,14	78
27	Галлий (Ga)	0,1	5,8
28	Лантан (La)	0,086	15,2
29	Неодим (Nd)	0,079	12,4
30	Итрий (Y)	0,065	9,2
31	Олово (Sn)	0,065	1,95
32	Серебро (Ag)	0,062	0,188
33	Висмут (Bi)	0,06	0,109

№ п/п	Элемент	Содержание, мкг/г	
		Амаранта печального листья	Почва с места произрастания
34	Вольфрам (W)	0,034	2,21
35	Торий (Th)	0,023	4,6
36	Празеодим (Pr)	0,02	3,47
37	Гадолиний (Gd)	0,018	2,59
38	Цезий (Cs)	0,018	1,87
39	Самарий (Sm)	0,015	2,67
40	Диспрозий (Dy)	0,011	1,9
41	*Кадмий (Cd)*	*0,251*	*0,00205*
42	*Мышьяк (As)*	*0,203*	*0,032*
43	*Свинец (Pb)*	*0,199*	*0,176*
Ультрамикроэлементы (менее 0,01)			
44	Бериллий (Be)	<0,001	0,55
45	Гафний (Hf)	0,0021	1,83
46	Германий (Ge)	<0,0001	1,37
47	Гольмий (Ho)	0,0021	0,378
48	Европий (Eu)	0,0073	0,47
49	Золото (Au)	0,007	0,01
50	Иттербий (Yb)	0,004	0,94
51	Лютенций (Lu)	0,00091	0,175
52	Никель (Ni)	<0,0001	13
53	Ниобий (Nb)	0,0075	5,6
54	Платина (Pt)	<0,0001	-
55	Сурьма (Sb)	0,0045	0,45
56	Таллий (Tl)	0,00175	0,206
57	Тантал (Ta)	0,0021	0,46
58	Тербий (Tb)	0,0028	0,37
59	Тулий (Tm)	0,001	0,169
60	Уран (U)	0,0033	0,89
61	Эрбий (Er)	0,0059	1,26
62	*Ртуть (Hg)*	*0,0086*	*0,00047*

В листьях амаранта печального и в почве с места произрастания растения содержится разное количественное содержание элементов (рис. 1, 2). Содержание в листьях амаранта печального макроэлементов достигает 98,47%, а в почве – 15,09%. Содержание ультрамикроэлементов в листьях амаранта печального составляет менее 0,001%, а в почве на их долю приходится 41,91%. Содержание тяжёлых металлов в листьях Amaranthus hypochondriacus L. почти в 32 раза меньше, чем в почве. Так же в почве содержалось больше мезо- и микроэлементов.

Согласно ОФС.1.5.3.0009.15 «Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» [4] содержание тяжелых металлов в листьях амаранта печального соответствует требованиям НД и безопасны для организма человека.

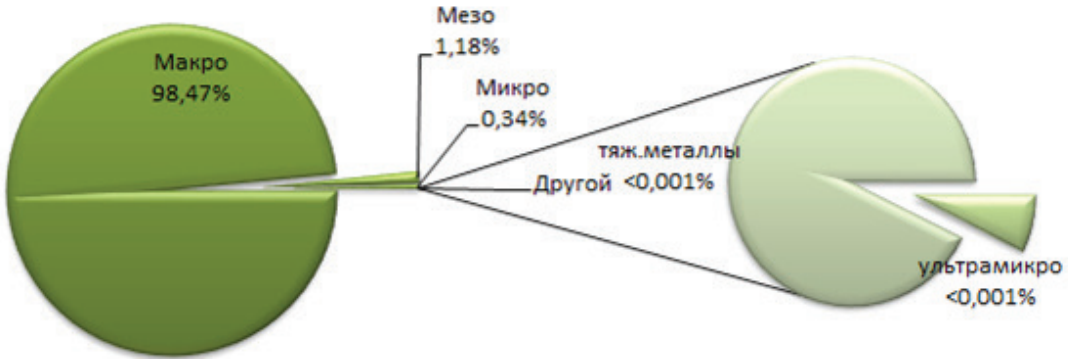


Рис. 1. Содержание элементов в листьях *Amaranthus hypochondriacus* L.

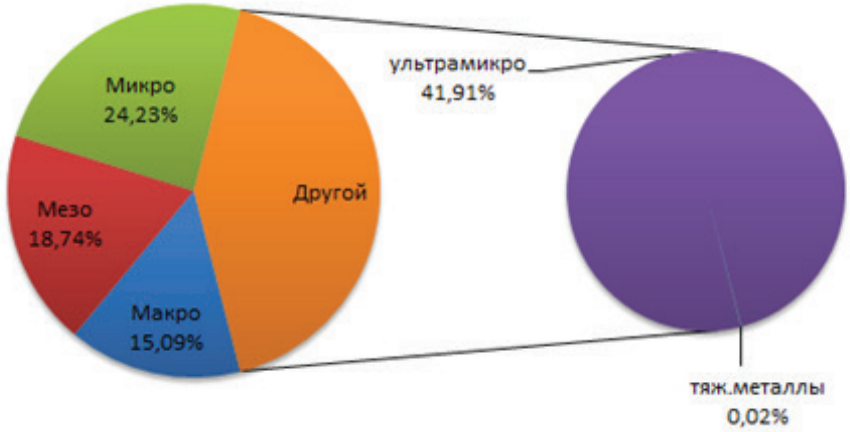


Рис. 2. Содержание элементов в почве с места произрастания

Для того чтобы проанализировать какие элементы накапливают исследуемые растения, рассчитан коэффициент биологического поглощения (Кбп), представляющий отношение содержания химических элементов в зоне организмов (растений или животных) к его содержанию в среде обитания. Кбп позволяет косвенно судить о степени доступности элемента для растений и его поведении в системе «почва – растение» [5]. К элементам энергичного накопления в листьях амаранта печального можно отнести фосфор. К элементам сильного накопления относятся магний (Mg), кальций (Ca), калий (K), стронций (Sr), молибден (Mo) и кадмий (Cd). Тяжелые металлы, такие как, ртуть относятся к элементам слабого накопления и среднего захвата, свинец, мышьяк относится к элементам слабого захвата.

Таким образом, однолетнее растение амарант печальный имеет определенный барьер к накоплению элементов, в том числе тяжелых металлов. Например, в почве с места произрастания амаранта печального содержание свинца в 88,4 раза больше, чем определено его содержание в листьях.

Вывод

Определен элементный состав листьев амаранта печального, рассчитан коэффициент биологического поглощения. Данное сырье является источником эссенциальных микро- и макроэлементов, что возможно использовать для коррекции некоторых дисэлементозов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Валов Р.И., Ханина М.А., Родин А.П. Сибирское медицинское обозрение; 2010; 5: 44-47.

2. Определение содержания химических элементов в диагностируемых биосубстратах, препаратах и биологически активных добавках методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной аргоновой плазмой: методические указания (МУК 4.1.1483 – 03). Москва. МЦ ГСЭН МЗ РФ; 2003: 36.

3. Царикаева А.А., Кусова Р.Д. Международный студенческий научный вестник; 2015; 2(3). URL: http://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=12366; [Дата обращения – 20.02.2019].

4. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том II. ОФС.1.5.3.0009.15 «Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

5. Перельман А.И. Геохимия ландшафта. М.: Высшая школа; 1975: 392.

SUMMARY

STUDYING THE ELEMENTAL COMPOSITION OF AMAGANTHUS HYPOEHONDRIACUS LEAVES BY HMS WITH AN INDUCTIVE ASSOCIATED PLASMA

Belyaeva A.A., 4th year student
Voronezh State University;
1, Universitetskaya Sq., Voronezh, 197376, Russian Federation

The elemental composition of the leaves of the sad amaranth was determined using a mass spectrometer with inductively coupled plasma (ELAN-DRC-e). 62 elements in the raw material and 56 elements in the soil from the place of growth were determined. The coefficients of biological absorption of the elements contained in the leaves of the studied plant material are calculated.

Key words: *Amaranth sad, elemental composition, coefficient of biological absorption.*

REFERENCES

1. Valov R.I., Hanina M.A., Rodin A. p. Siberian medical review; 2010; 5: 44-47 (in Russian).

2. Determination of contents of chemical elements in biological substrates took place diagnosed, the drugs and biologically active additives using the method of mass spectrometry with inductively coupled argon plasma: methodological guidelines (MUK 4.1.1483 – 03). Moscow. MC GSEN MOH RF; 2003: 36 (in Russian).

3. Tsarikaeva A.A., Kusova R.D. international student scientific Bulletin; 2015; 2(3). URL: http://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=12366; [Accessed 20 February, 2019] (in Russian).

4. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed. Volume II. FFS.1.5.3.0009.15 "Determination of heavy metals and arsenic content in medicinal plant raw materials and medicinal plant preparations". [Electronic edition.] Access mode: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php (in Russian)

5. Perelman A. I. Geochemistry of landscape. Moscow: High school; 1975: 392 (in Russian).

ФИТОХИМИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ КОМПОНЕНТОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ СБОРОВ

Вишняков Е.В., студ. 5 курса, Романова М.А., студ. 3 курса
Руководитель: **Тернинко И.И.**, докт. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтическийуниверситет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: evgeniy.vishnyakov@pharminnotech.com

Проведён фитохимический ТСХ-скрининг лекарственных сборов и их основных компонентов на содержание основных групп биологически активных веществ. Показано, что для целей стандартизации растительных сборов целесообразно проводить идентификацию целевых компонентов.

Ключевые слова: *лекарственные растительные сборы, скрининг, тонкослойная хроматография, маркерные компоненты.*

Введение. В соответствии с концепцией ВОЗ, эффективность и безопасность ЛС напрямую связана с соблюдение правил производства и соответствием требованиям спецификации. Проблема стандартизации фитопрепаратов обусловлена, в первую очередь, комплексным составом биологически активных веществ (БАВ) и, как следствие, невозможностью выбора одного маркерного соединения, которое обеспечивает взаимосвязь

«структура – действие». В отношении растительных сборов и чаев данная проблема потенцируется ввиду того, что сборы (в соответствии с определением ГФ РФ XIV ОФС 1.4.1.0020.15 «Сборы» [1]) представляют собой смеси двух и более видов лекарственного растительного сырья (ЛРС) различных способов переработки, возможно с добавлением субстанций минерального, синтетического, растительного и животного происхождения. НД на данный вид фармацевтической продукции рекомендует проводить стандартизацию (как качественную, так и количественную оценку) по основной группе БАВ, которая обеспечивает фармакологическую активность. Однако в многокомпонентных препаратах, к которым относятся сборы, отдельные группы БАВ могут как потенцировать, так и нивелировать друг друга как в фармакологическом, так и в фитохимическом аспекте. Так, фенольные соединения отдельных растений суммируются по содержанию, полимеризуются (н/р, образуют депсиды), вступают в реакции комплексообразования с растительными минеральными элементами [2]. Поэтому стандартизация растительных сборов по основной группе БАВ (в/без пересчета на индивидуальное соединение) не всегда дает точную фитохимическую оценку. Поэтому поиск адекватных способов стандартизации комплексных лекарственных растительных препаратов является одной из актуальных задач.

Целью работы было провести фитохимический скрининг некоторых растительных сборов методом ТСХ для выбора целевых компонентов для дальнейшей стандартизации.

Экспериментальная часть

Материалы и методы. В качестве объектов исследования были использованы растительные сборы и отдельные их компоненты (ЛРС), приобретенные в аптечной сети и соответствующие требованиям НД. Состав анализируемых сборов представлен в таблице 1. Выбор объектов исследования был обусловлен доступностью индивидуальных компонентов сбора (ЛРС) в аптечной сети, наличием стандартных образцов, а также воспроизводимостью методик анализа, рекомендованных НД.

Таблица 1

Состав растительных сборов – объектов исследования

1. «Грудной сбор №1»	2. «Проктофитол»
1. Алтея корни	1. Сенны листья
2. Душицы обыкновенной трава	2. Крушины кора
3. Мать-и-мачехи листья	3. Кориандра плоды
	4. Тысячелистника обыкновенного трава
	5. Солодки корни

«Грудной сбор №1» анализировали на предмет содержания флавоноидов, а «Проктофитол» на содержание веществ терпенового характера, исходя из подходов к стандартизации отдельных компонентов сборов, рекомендованных ГФ XIV. Также в Грудном сборе №1 оценивали наличие гидроксикоричных кислот (ГКК), учитывая, что данная группа БАВ является одной их основных и биосинтетически связана со всеми фенольными соединениями.

Методика получения извлечений. Для сбора №1 и его отдельных компонентов (травы душицы и листьев мать-и-мачехи) получали спиртовые извлечения по следующей методике: около 1,0 г измельчённого сырья (сбора) помещали в круглодонную колбу на 100 мл, заливали 10 мл 96 % спирта. Колбу присоединяли к обратному холодильнику и нагревали в течение 15 мин на кипящей водяной бане. Полученные извлечения после охлаждения до комнатной температуры фильтровали через бумажный фильтр.

Для сбора №2 и его компонентов (плодов кориандра и травы тысячелистника) получали этилацетатные вытяжки по следующей методике: около 1,0 г измельчённого сырья (сбора) помещали в коническую колбу на 100 мл, заливали 10 мл этилацетата. Колбу ставили на УЗ-баню при температуре 65ºС на 15 мин. Полученное извлечение после охлаждения до комнатной температуры фильтровали через бумажный фильтр.

Отдельные компоненты анализируемых сборов (алтей для сбора №1 и солодку, крушину и сенну для сбора №2) ввиду отсутствия соответствующих СО (для сбора № 2) и фармакопейных ТСХ-подходов к анализу полисахаридов (алтей в сборе №1) не исследовались.

ТСХ-скрининг. Анализ проводили на пластинках «Sorbfil UV_{254}» (ПТСХ-П-В-УФ) (ЗАО «Сорбполимер», Россия). Детектирование проводили путём оценки хроматограмм в видимом и УФ-свете (при 254 нм и 365 нм) до и после обработки специфическими хромогенными реактивами в сравнении со значениями факторов удерживания (Rf) соответствующих стандартных образцов (СО). Развитие хроматограмм проходило в системах растворителей: для флавоноидов **– А.** толуол – этилацетат – муравьиная кислота (безводная) – вода (10:20:5:2); **Б.** этилацетат – муравьиная кислота (безводная) – вода (40:4:6); **Г.** н-бутанол – ледяная уксусная кислота – вода (4:1:2); для терпенов – **В.** толуол – этилацетат (95:5); для ГКК – **Д.** уксусная кислота 15 %.

В качестве стандартных образцов использовали 0,1 % спиртовые растворы СО флавоноидов (рутин, лютеолин, кверцетин, апигенин, гиперозид); ГКК (хлорогеновая, п-кумаровая, феруловая кислоты); 0,5 % спиртовые растворы СО камфоры, ментола, тимола, судана III и 0,1 % спиртовой раствор СО цинеола. Все СО производства Sigma Aldrich.

Детектирование: **1**. – 3 % спиртовой раствор алюминия хлорида (детекция флавоноидов); **2**. – анисового альдегида раствор спиртовой сернокислый (детекция терпенов). Растворы для детектирования приготовлены в соответствии с требованиями ГФ РФ XIV ОФС 1.3.0001.15 «Реактивы. Индикаторы» [1].

Результаты и их обсуждение. **Сбор №1**. Результаты хроматографического изучения флавоноидов и ГКК в сборе и его компонентах представлены в таблице 2.

Таблица 2

Хроматографическая оценка флавоноидов, ГКК в сборе №1 и его компонентах

Исследуемый раствор/пятна	Окраска зон адсорбции			Rf
	видимый свет	УФ-свет (365 нм)	Реактив 1	
Рутин	**жёлтая**	**жёлто-коричневая**	**жёлтая**	**0,24 (А), 0,35 (Б)**
Кверцетин	жёлтая	жёлто-коричневая	жёлто-зелёная	0,80 (А) 0,97 (Б)
Феруловая кислота	-	голубая	-	0,84 (А) 0,97 (Б)
Хлорогеновая кислота	**-**	**голубая**	-	0,47 (А) **0,46 (Б)**
п-Кумаровая кислота	**-**	**фиолетовая**	**-**	**0,78 (А)** 0,97 (Б)
Извлечение из травы душицы (Система А)				
1 пятно	**светло-жёлтая**	**бледно-жёлтая**	**жёлтая**	**0,24 (А)**
2 пятно	жёлтая	синяя	жёлтая	0,33
3 пятно	-	жёлтая	-	0,43
4 пятно	-	голубая	розовая	0,67
5 пятно	**-**	**фиолетовая**	**-**	**0,77**
Извлечение из листьев мать-и-мачехи (система Б)				
1 пятно	**-**	**голубая**	**-**	**0,46**
2 пятно	жёлтая	светло-жёлтая	жёлтая	0,69
3 пятно	жёлтая	светло-жёлтая	жёлтая	0,76
Извлечение из сбора №1				
Система А				
1 пятно	**жёлтая**	**бледно-жёлтая**	**жёлтая**	**0,24**
2 пятно	бледно-жёлтая	жёлтая	жёлтая	0,31
3 пятно	-	синяя	розовая	0,36

Исследуемый раствор/пятна	Окраска зон адсорбции			Rf
	видимый свет	УФ-свет (365 нм)	Реактив 1	
4 пятно	-	голубая	-	0,52
5 пятно	-	фиолетовая	-	0,72
Система Б				
1 пятно	**-**	**голубая**	**-**	**0,46**
2 пятно	жёлтая	светло-жёлтая	жёлтая	0,69
3 пятно	жёлтая	светло-жёлтая	жёлтая	0,76

Также для оценки компонентного состава флавоноидов извлечение из сбора №1 и его компонентов были проанализированы в системе **Г.** Гидроксикоричные кислоты изучали в системе **Д**. Данные исследования приведены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3

Хроматографическая оценка флавоноидов в сборе №1, траве душицы обыкновенной, листьях мать-и-мачехи

Исследуемый раствор/пятна	Окраска зон адсорбции			Rf
	видимый свет	УФ-свет (254 нм)	Реактив 1	
Кверцетин	жёлтая	коричневая	жёлто-коричневая	0,85
Рутин	жёлтая	коричневая	ярко-жёлтая	0,61
Апигенин	светло-жёлтая	жёлтая	жёлтая	0,95
Лютеолин	**жёлтая**	**коричневая**	**жёлто-коричневая**	**0,89**
Гиперозид	**светло-жёлтая**	**розовая**	**жёлтая**	**0,74**
Спиртовое извлечение из травы душицы				
1 пятно	-	розовая	-	0,45
2 пятно	**жёлтая**	**розовая**	**жёлтая**	**0,74**
3 пятно	-	фиолетовая	-	0,77
4 пятно	жёлтая	синяя	розовая	0,81
5 пятно	**-**	**светло-коричневая**	**светло-жёлтая**	**0,89**
6 пятно	-	светло-коричневая	светло-жёлтая	0,92
Спиртовое извлечение из листьев мать-и-мачехи				
1 пятно	-	синяя	-	0,41
2 пятно	**жёлтая**	**розовая**	**жёлтая**	**0,74**
3 пятно	-	фиолетовая	-	0,77
4 пятно	жёлтая	голубая	жёлтая	0,81
5 пятно	**жёлтая**	**светло-коричневая**	**светло-жёлтая**	**0,89**
6 пятно	-	светло-коричневая	светло-жёлтая	0,92
Спиртовое извлечение из сбора №1				
1 пятно	-	синяя	-	0,41
2 пятно	**жёлтая**	**розовая**	**жёлтая**	**0,74**
3 пятно	-	фиолетовая	-	0,77

Исследуемый раствор/пятна	Окраска зон адсорбции			Rf
	видимый свет	УФ-свет (254 нм)	Реактив 1	
4 пятно	жёлтая	голубая	жёлтая	0,81
5 пятно	**жёлтая**	**светло-коричневая**	**светло-жёлтая**	**0,89**

Таблица 4

Хроматографическая оценка ГКК в сборе №1, траве душицы обыкновенной и листьях мать-и-мачехи

Исследуемый раствор/ пятна	Окраска зон адсорбции		Rf
	видимый свет	УФ-свет (365 нм)	
Феруловая кислота	-	голубая	0,93
Хлорогеновая кислота	**голубая**	**фиолетовая**	**0,97**
п-Кумаровая кислота	-	голубая	0,90
Спиртовое извлечение из травы душицы			
1 пятно	-	синяя	0,20
2 пятно	**голубая**	**фиолетовая**	**0,97**
Спиртовое извлечение из листьев мать-и-мачехи			
1 пятно	-	синяя	0,20
2 пятно	**голубая**	**фиолетовая**	**0,97**
Спиртовое извлечение из сбора №1			
1 пятно	-	синяя	0,20
2 пятно	**голубая**	**фиолетовая**	**0,97**

Исходя из данных таблиц 2-4, видно, что из флавоноидов как в сборе, так и в отдельных его компонентах идентифицированы лютеолин и гиперозид, что соответствует требованиям ГФ РФ к данному ЛРС, которая рекомендует стандартизацию травы душицы и листьев мать-и-мачехи проводить по содержанию лютеолина. Однако необходимо отметить наличие хлорогеновой и (возможно) п-кумаровой кислот.

Сбор №2. Результаты ТСХ-анализа компонентов ЭМ в в сборе и его компонентах (тысячелистник и кориандр) представлены в таблице 5.

Таблица 5

Хроматографическая оценка терпеноидов в сборе №2, траве тысячелистника обыкновенного, плодах кориандра

Исследуемый раствор/пятна	Окраска зон адсорбции после обработки реактивом 2	Rf
Ментол	голубая	0,37
Тимол	красная	0,75
Судан III	сине-фиолетовая	0,83
Камфора	светло-красная	0,28
Цинеол	синяя	0,68
Извлечение из травы тысячелистника		
1 пятно	светло-голубая	0,20
2 пятно	светло-голубая	0,32

Исследуемый раствор/пятна	Окраска зон адсорбции после обработки реактивом 2	Rf
3 пятно	красно-фиолетовая	0,95
4 пятно	синяя	0,98
Извлечение из плодов кориандра		
1 пятно	голубая	0.20
2 пятно	фиолетовая	0,38
3 пятно	фиолетовая	0,95
4 пятно	голубая	0,98
Извлечение из сбора №2		
1 пятно	голубая	0,20
2 пятно	голубая	0,52
3 пятно	красно-фиолетовая	0,95
4 пятно	синяя	0,98

Как видно из данных таблицы 6, в сборе и его компонентах существуют четыре зоны адсорбции, две из которых располагаются выше зоны адсорбции судана III, а две – ниже. Окраски зон адсорбции соответствуют окраскам, которые представлены в ФС на ЛРС. Однако ни одна из зон адсорбции не соответствует по значениям удерживания и окраске пятен имеющимся в наличии СО.

Выводы

Результаты ТСХ-скрининга растительных сборов показали наличие веществ флавоноидного и терпеноидного характера, которые регламентированы в качестве маркеров для индивидуальных компонентов данных фитопрепаратов. Однако не нормировано содержание ГКК которые, учитывая их фармакологическую активность, могут быть интересны с фитохимической точки зрения. В дальнейшем необходимо провести количественную оценку основных групп БАВ в сборе для выбора целевой группы и/или индивидуального соединения для целей стандартизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издание, 2018. Т.1. – 1814 с.; Т.4 – 1832 с. – Режим доступа: http://femb.ru/feml.

2. Корсун В.Ф. Фитотерапия. Традиции российского травничества / В.Ф. Корсун, Е.В. Корсун. – М.:Эксмо, 2010. – 897с.

3. Гринкевич Н.И. Химический анализ лекарственных растений / Н.И. Гринкевич, Л.Н. Сафронович. – М.: Высшая школ, 1983. – 176 с.

SUMMARY

PHYTOCHEMICAL SCREENING OF COMPONENTS OF MEDICAL PLANT TREATMENTS

Vishnyakov E.V., Romanova M.A.
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg 197376

Phytochemical TLC – screening of herbal teas and their main components for the content of the main groups of biologically active substances was carried out. It is shown that for the standardization of herbal teas it is advisable to carry out the identification of target components.

Key words*: herbal teas, screening, thin layer chromatography, marker components.*

REFERENCES

1. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation, 14th ed. – Moscow: Russian Ministry of Health, 2018. 1: 223. URL: (http://femb.ru/feml)

2. Korsun V.F. Phytotherapy. Traditions of Russian herbalism / V.F. Korsun, E.V. Korsun. – M.: Eksmo, 2010. – 897.

3. Grinkevich N.I. Chemical analysis of medicinal plants / N.I. Grinkevich, L.N. Safronovich. – M.: Higher schools, 1983. – 176.

ВЫДЕЛЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ВЩЕСТВ ИЗ ТРАВЫ СТАЛЬНИКА ПОЛЕВОГО

Гришукова Е.А., студ. 4 курса

Руководитель: **Лужанин В.Г.**, к.б.н., доц.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

E-mail: ekaterina.grishukova@pharminnotech.com

В траве и корнях стальника полевого (*Ononis arvensis* L.) обнаружено богатое разнообразие различных групп вторичных метаболитов полифенольной природы, принадлежащих к классу изофлавоноидов и их производных. Разработка технологии выделение индивидуальных веществ из травы стальника полевого является перспективным направлением для поиска новых природных биологически активных соединений.

Ключевые слова: *Ononis arvensis, стальник полевой, трава, полифенолы, изофлавоноиды, выделение индивидуальных веществ.*

Представители рода *Ononis* L., принадлежащего к семейству *Fabaceae*, произрастают в Европе, Центральной Азии и Северной Африке. *Ononis arvensis* является многолетним травянистым растением, имеет вертикальный стебель высотой 50–100 см, покрытый трихомами, эллиптические листья и розовый венчик [1]. Многие растения семейства *Fabaceae* обладают широким спектром биологической активности и используются как в официнальной, так и в народной медицине. К числу таких представителей, в частности, принадлежат виды рода стальник – *Ononis*, из которых корни стальника полевого – *Ononis arvensis* входят в состав Государственной Фармакопеи.

Виды рода *Ononis* с древних времен применяются в народной медицине в качестве потогонного, мочегонного, кровоостанавливающего и обезболивающего средства. В эпоху Ренессанса его использовали при лечении эпилепсии [2], но его наиболее распространенным применением является лечение инфекций мочевыводящих путей и при кожных заболеваниях [3]. В этномедицинских отчетах отвар надземной части был применен для лечения заболеваний желудка и кишечника, а также в ветеринарии и медицине [4, 5].

Фитохимический и фармакогностический анализ травы стальника полевого был ранее произведен на кафедре фармакогнозии СПХФУ [6]. Индивидуальные соединения из травы стальника полевого ранее не выделялись.

Наиболее известные вторичные метаболиты полифенольной природы, содержащиеся в стальнике полевом, являются изофлавоноиды, принадлежащие к группам изофлавонам и изофлаванам. Кроме того, в стальнике полевом описаны птерокарпаны, гидроксикумарины, бут-2-енолиды и азотсодержащие соединения – сложные эфиры бета-аминокислот [7].

Целью настоящей работы является разработка технологии экстракции сырья и выделение индивидуальных веществ – потенциальных фармацевтических субстанций из травы стальника полевого, используя методы колоночной хроматографии на различных сорбентах (силикагель, сефадекс), и препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Установление структуры выделенных индивидуальных соединений предполагается с помощью физико-химических методов анализа – ЯМР-спектроскопии и масспектрометрии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dénes T. et al., "Histological and antimicrobial study of Ononis arvensis L.," Acta Biol. Hung., 2017; 68 (3): 321 – 333.
2. Adams M., Schneider S.V., Kluge M., Kessler M., and Hamburger M., "Epilepsy in the Renaissance: A survey of remedies from 16th and 17th century German herbals," J. Ethnopharmacol., 2012; 143(1): 1 – 13.
3. Süntar I.İ., Baldemir A., Coşkun M., Keleş H., Akkol E.K., "Wound healing acceleration effect of endemic Ononis species growing in Turkey," J. Ethnopharmacol., Apr. 2011; 135(1): 63 – 70.
4. Verma N., Khosa R.L., "Hepatoprotective Effect of Zanthoxylum armatum DC," in Bioactive Compounds in Phytomedicine, I. Rasooli, Ed. InTech, 2012, p. 25.
5. Denes T. et al., "Polyphenol Content of Ononis arvensis L. and Rhinanthus serotinus (Schönh. ex Halácsy & Heinr. Braun) Oborny Used in the Transylvanian Ethnom edicine," Int. J. Pharmacogn. Phytochem., 2015; 30(1): 2051 – 7858.
6. Тулайкин А.И. Фармакогностическое изучение травы стальника полевого (Ononis arvensis L.). канд. фарм. наук. 15.00.02 СПб. 2006.
7. Nóra Gampe et al. Phytochemical analysis of Ononis arvensis L. by liquid chromatography coupled with mass spectrometry. Journal of Mass-Spectrometry., 2018; 54, (2): 121-133.

SUMMARY

PHYTOCHEMICAL ANALYSIS OF ONONIS ARVENSIS GRASS

Grishukova E. A., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

In the grass and roots of Ononis arvensis L. a rich variety of different groups of secondary metabolites of polyphenolic nature were found, belonging to the class of isoflavonoids and their derivatives. The development of technology for the isolation of individual substances from the grass of Ononis arvensis is a promising direction for the search for biologically active compounds.

Key words: *Ononis arvensis, grass of Ononis arvensis, polyphenols, isoflavonoids, isolation of individual compounds.*

REFERENCES

1. Dénes T. et al., "Histological and antimicrobial study of Ononis arvensis L.," Acta Biol. Hung., 2017; 68(3): 321-333.
2. Adams M., Schneider S.V., Kluge M., Kessler M., and Hamburger M., "Epilepsy in the Renaissance: A survey of remedies from 16th and 17th century German herbals," J. Ethnopharmacol., 2012; 143(1): 1 – 13.
3. Süntar I.İ., Baldemir A., Coşkun M., Keleş H., Akkol E.K., "Wound healing acceleration effect of endemic Ononis species growing in Turkey," J. Ethnopharmacol., Apr. 2011; 135(1): 63 – 70.
4. Verma N., Khosa R.L., "Hepatoprotective Effect of Zanthoxylum armatum DC," in Bioactive Compounds in Phytomedicine, I. Rasooli, Ed. InTech, 2012, p. 25.
5. Denes T. et al., "Polyphenol Content of Ononis arvensis L. and Rhinanthus serotinus (Schönh. ex Halácsy & Heinr. Braun) Oborny Used in the Transylvanian Ethnom edicine," Int. J. Pharmacogn. Phytochem., 2015; 30(1): 2051 – 7858.
6. Tulaikin A.I. Pharmacognosticheskoe izuchenie travi stalnika polevogo (Ononis arvensis L.). kand. pharm. nauk. 15.00.02 СПб. 2006.
7. Nóra Gampe et al. Phytochemical analysis of Ononis arvensis L. by liquid chromatography coupled with mass spectrometry. Journal of Mass-Spectrometry, 2018; 54(2): 121-133.

ИССЛЕДОВАНИЕ КАТАЛАЗЫ В ПРОЦЕССЕ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ КЛЕТОК *PANAX QUINQUEFOLIUS*

Гусева А.О., студ. 3 курса
Руководитель: **Кириллова Н.В.,** докт. биол. наук, проф.
ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, дом 14, Российская Федерация

E-mail: guseva_alex97@mail.ru

При исследовании состояния каталазы в процессе роста изучаемой каллусной культуры пятилистного *Panax quinquefolius* L. установлено фазное изменение активности каталазы, которое в основном коррелировало с максимальным приростом культуры ткани. Показано, что каталаза локализована в цитоплазме и суммарной субклеточной фракции, включающей в себя пероксисомы и митохондрии (глиоксисомы).

Ключевые слова: *каталаза, ферменты-антиоксиданты, уровень активности, внутриклеточная локализация фермента, митохондрии, пероксисомы.*

Известно, что для существования живых организмов в присутствии кислорода, последние должны быть обеспечены надежной системой антиоксидантной защиты, так как, в процессе метаболизма кислорода происходит генерирование свободных радикалов кислорода. Последние обладают высокой реакционной способностью и инициируют образование разнообразных токсичных для клеток продуктов. Поэтому нормальное функционирование и развитие клеток в кислородном окружении стало возможным только с возникновением эффективных средств защиты – специализированных ферментативных и неферментативных систем. Каталаза (перекись водорода: перекись водорода – оксидоредуктаза, КФ 1.11.1.6) является одним из компонентов мультиферментной антиоксидазной системы организмов, характерной функцией которой является высокоэффективный катализ диспропорционирования молекул перекиси водорода с образованием воды и молекулярного кислорода, причем каталазы из различных объектов (животные ткани, клетки растений, бактерии и др.) проявляют при разложении перекиси сходную каталитическую активность.

Экспериментальная часть

Объектом исследования служила каллусная культура ткани женьшеня пятилистного *Panax quinquefolius* L., выращенная на модифицированной агаризованной среде Мурасиге и Скуга [1] в темноте при температуре 26^{O} и относительной влажности воздуха 70%. Продолжительность одного пассажа составляла 30-35 суток: после чего разрыхленную ткань весом около 5 грамм пересаживали на 50 мл свежей питательной среды. В работе использовали ткань женьшеня из 5-6 пассажей. Активность каталазы определяли перманганатометрическим методом, предложенным Бахом с некоторыми модификациями, обусловленными особенностями ее ферментативной кинетики [2]. Содержание внутриклеточного белка определяли методом Лоури [3].

Оценку прироста биомассы каллусов женьшеня пятилистного, содержания внутриклеточного белка и оценку уровня активности каталазы проводили в течение 40 суток культивирования клеток (рис. 1). Как видно из представленных данных, максимальное содержание внутриклеточного белка совпадало с максимальным приростом биомассы на 25 сутки роста ткани. По мере старения культивируемых клеток происходило постепенное снижение внутриклеточного белка. По-видимому, одной из причин снижения содержания внутриклеточного белка в стареющих каллусах женьшеня может быть интенсификация процессов автолиза. Выявленное фазное изменение уровня активности каталазы в процессе роста культивируемых клеток женьшеня пятилистного связано, в основном, по-видимому, с колебанием митотической активности клеток, процессами интенсификации дыхания клеток и максимальным приростом культуры ткани. Установлено, что каталитическая активность каталазы в клетках культуры *Panax quinquefolius* L. имеет три максимума на 15, 25 и 34 сутки роста ткани. Данные представлены на рисунке 1. Увеличение каталитической активности каталазы в клетках культуры женьшеня пятилистного практически совпадало с приростом сырой биомассы культуры ткани. При делении клеток затрачивается огромное количество энергии для синтеза ДНК и РНК. Поэтому, увеличение скорости процессов

митотического деления связано с дополнительной затратой энергии, а расходование энергии АТФ служит сигналом для интенсификации процессов его синтеза для поддержания необходимого уровня этого макроэрга в клетке.

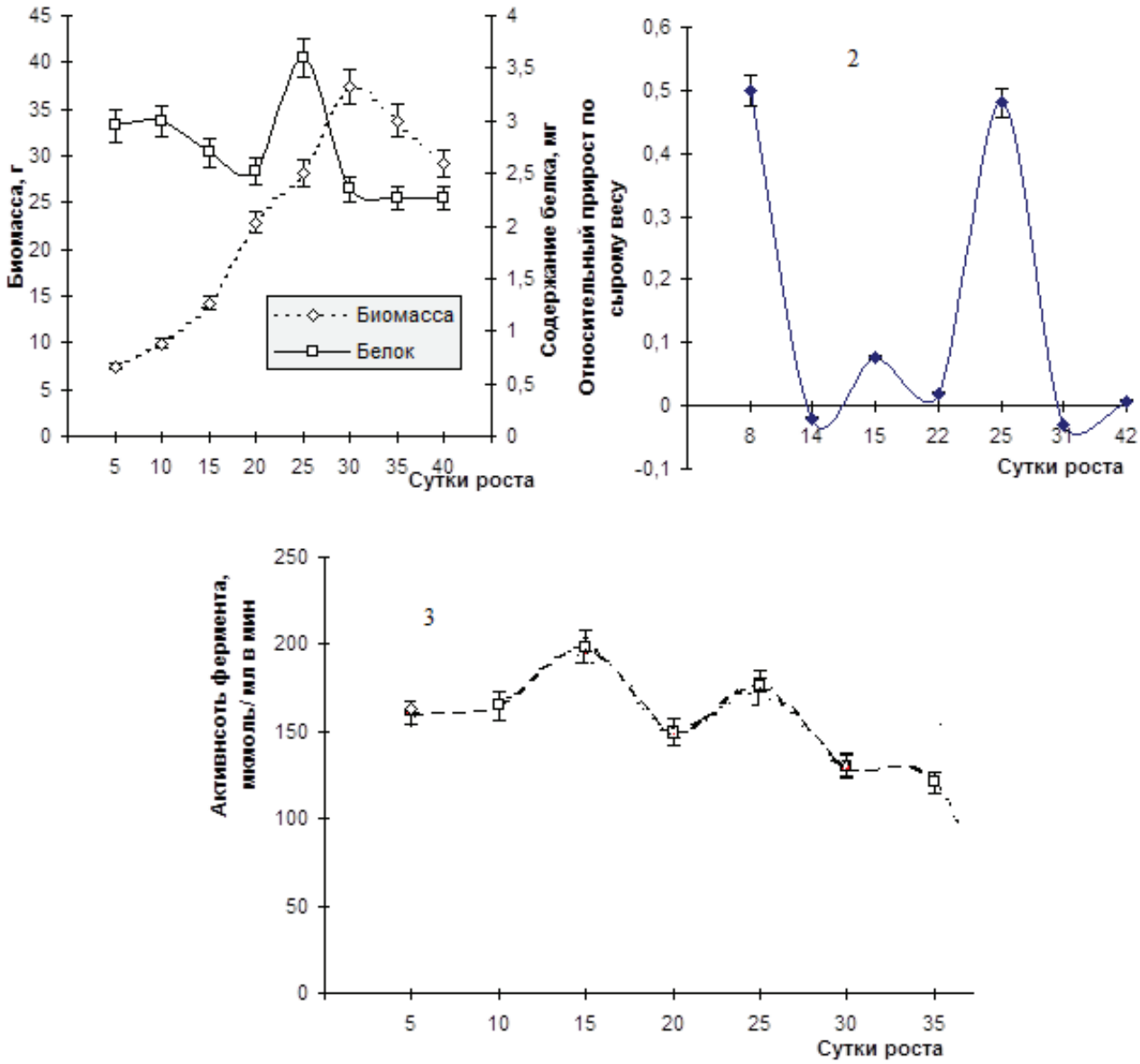


Рис. 1. Динамика накопления биомассы и белка (1), относительный прирост биомассы (2) и уровень активности каталазы (3) в процессе роста ткани женьшеня пятилистного

Основным поставщиком макроэргов в клетке является окислительное фосфорилирование, поэтому активное деление клеток всегда сопровождается интенсификацией в них процессов дыхания. Усиление дыхания клеток и повышение активности ферментов дыхательной цепи в митохондриях, будет приводить к еще большему накоплению активных форм кислорода в клетках. Изучаемая нами каталаза является индуцибильным ферментом, поэтому можно полагать, что повышение её активности происходит за счет индукции её биосинтеза и определяется интенсификацией окислительно-восстановительных процессов, которые сопровождают активно протекающие митотические циклы в клетках.

При оценке локализации каталазы в различных клеточных органеллах было показано, что каталаза локализована в цитоплазме и суммарной субклеточной фракции, включающей в себя пероксисомы (глиоксисомы) и митохондрии (рис. 2).

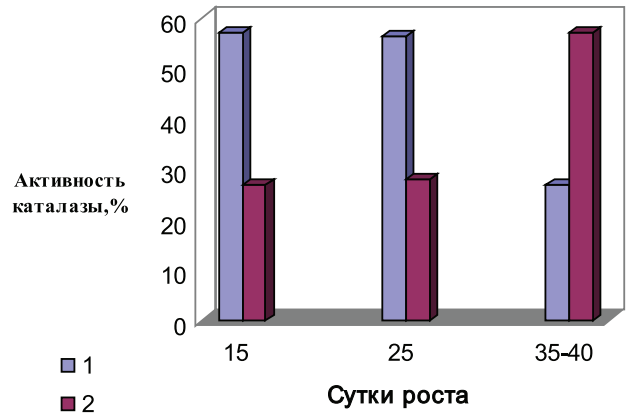


Рис. 2. Распределение активности каталазы в суммарной фракции митохондрий и пероксисом (глиоксисом) (1) и в цитозоле (2) клеток культуры женьшеня пятилистного

Причем в процессе роста и старения ткани происходит количественное перераспределение фермента в этих клеточных компартментах. Установлено, что на 15-25-е сутки роста каллуса более 60% всей активности каталазы локализовано в суммарной фракции митохондрий и пероксисом (глиоксисом), что согласуется с более интенсивным метаболизмом кислорода в данных компартментах клетки. В ткани более зрелого возраста, после 30-х суток выращивания ткани, наоборот, больше половины суммарной активности каталазы приходится на цитозольную фракцию клеток женьшеня что, возможно, может быть связано с изменением проницаемости мембран клеток стареющей культуры.

Выводы

В результате проделанной работы было показано, что фазный характер кривых накопления внутриклеточного белка и уровня активности антиоксидантного фермента каталазы связан, по-видимому, главным образом с митотической активностью и интенсификацией дыхания в клетках в процессе роста ткани женьшеня пятилистного. Показано, что основная масса каталазы (до 60%) на ранних сроках культивирования локализована во фракции митохондрий и пероксисом (глиоксисом). По мере роста и старения каллусной ткани происходило перераспределение фермента и увеличение активности фермента в цитоплазме клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Писецкая Н.Ф. К вопросу о подборе питательной среды для культуры ткани женьшеня. Раст. ресурсы. 1970; 6 (4): 516-522.

2. Комов В.П., Шмелев В.К. О некоторых особенностях кинетики ферментативных реакций на примере каталазы. Биохимия. 1975. 40 (4): 21-24.

3. Lowry O.H., Rosenhrough J., Farr A., Randall R.J., et al. Protein measurement with the Folin phenol reagent. J. Biol. Chem. 1951; 193 (1): 268-275.

SUMMARY

STUDY OF CATALASE IN THE PROCESS OF CELL CULTIVATION PANAX QUINQEFOLIUS L.

Guseva A.O., 3rd year student
St. Pertersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The study of catalase in the growth process of callus cultures of Panax quinquefolius L. revealed the phase change in the activity of catalase, which is correlated with the maximum growth in tissue culture. It is shown that catalase is localized both in cytoplasm and in total subcellular fraction including peroxisomes (glyoxysomes) and mitochondria.

Key words: *catalase, antioxidant enzymes, activity levels, intracellular localization of enzymes, mitochondria, peroxisomes (glyoxysomes).*

REFERENCES

1. Pisetskaya N.F. K voprosu o podbore pitatel'noi sredy dlya kul'tury tkani zhen'shenya. Rast. resursy. 1970; 6 (4): 516-522. (in Russian).

2. Komov V.P., Shmelev V.K. O nekotorykh osobennostyakh kinetiki fermentativnykh reaktsii na primere katalazy. Biokhimiya. 1975. 40 (4): 21-24. (in Russian).

3. Lowry O.H., Rosenhrough J., Farr A., Randall R.J., et al. Protein measurement with the Folin phenol reagent. J. Biol. Chem. 1951; 193 (1): 268-275.

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ СИНЮХИ ГОЛУБОЙ (*POLEMONIUM CAERULEUM* L.)

Ерофеева Т.В., Огородникова А.П., Фомина П.А., студ. 2 курса
Руководитель: **Повыдыш М.Н.**, докт. фарм. наук
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

Проведено микроскопическое исследование травы синюхи голубой (*Polemonium caeruleum* L.) и установлены диагностические признаки, которые являются обязательным элементом стандартизации лекарственного растительного сырья (ЛРС): клетки эпидермиса листа извилистостенные, устьица аномоцитного типа, встречаются волоски, содержащие вещества терпенового происхождения; стебель переходного строения. Результаты исследования будут использованы для включения в проект фармакопейной статьи на сырье «Синюхи голубой трава».

Ключевые слова: *синюха голубая, диагностические признаки, ЛРС, эпидермис, терпены, микроскопический анализ.*

В мировой фармацевтической практике лекарственные растения (ЛР) и фитопрепараты не теряют актуальности и зачастую являются препаратами выбора в профилактической медицине. Важной задачей на современном этапе развития фармацевтической науки является проведение мероприятий по стандартизации лекарственного растительного сырья (ЛРС) и фитопрепаратов. Стандартизация ЛРС является, как правило, основным гарантом их высокого качества и обеспечивает эффективность и безопасность применения. Именно поэтому разработка методик идентификации ЛРС по макро- и микроскопическим признакам является актуальной задачей.

Одним из ценных лекарственных растений является синюха голубая (Polemonium coeruleum L.) из рода синюха (Polemonium L.) семейства синюховые (Polemoniaceae). Корневища с корнями синюхи применяются в народной медицине как успокаивающее средство при бессоннице и нервном возбуждении, как отхаркивающее средство во время лечения кашля, а также она входит в состав сборов, используемых для лечения псориаза. Кроме того, синюха очищает сосуды от жировых отложений. В эксперименте сапонины синюхи обладают гипохолестеринемическими и гиполипидемическими свойствами, сухой экстракт – гемостатическими. Сапонины проявляют антифунгальную, антибактериальную и протистоцидную активность, экстракт подз. ч. – противоопухолевую на моделях асцитного рака Эрлиха и лейкоза Р 388 [1].

Фармакопейная статья на ЛРС «Корневища с корнями синюхи» включена в состав Государственной Фармакопеи XIV издания, тогда как трава синюхи не является фармакопейным объектом. Данные о содержании в надземной части синюхи сапонинов позволяют предположить наличие у нее ценных видов и биологической активности и ее перспективность в качестве лекарственного сырья.

Таким образом, трава синюхи является потенциальным лекарственным растительным сырьём, и изучение её микроскопических диагностических признаков является необходимым для введения данного вида сырья в медицинскую практику. Целью работы было установление микроскопических признаков надземных частей травы синюхи.

Экспериментальная часть

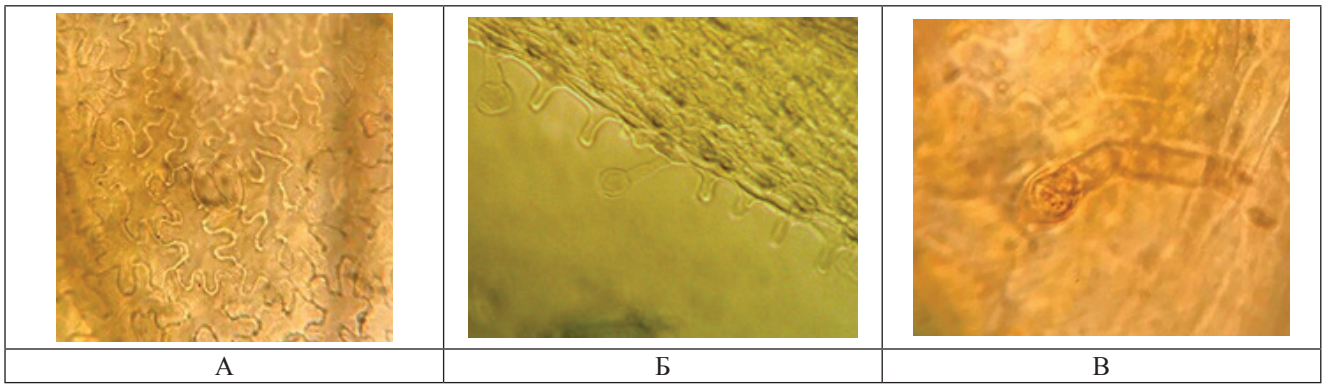
В качестве объекта исследования использовали траву синюхи голубой заготовленную в период цветения в июле 2017 года в пос. Лемблово (Ленинградкая область) и высушенную методом естественной воздушно-теневой сушки.

Микроскопический анализ сырья проводили в соответствии с требованиями ОФС.1.5.3.0003.15 «Техника микроскопического и микрохимического исследования ЛРС и лекарственных растительных препаратов» Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV издания (ГФ РФ XIV).

Для изучения анатомических признаков готовили микропрепараты листа, чашелистика, лепестка, тонкие поперечные срезы стебля, эпидермиса стебля. Препараты поперечного среза обрабатывали 0,1% спиртовым раствором флороглюцина с целью установления наличия лигнифицированных участов, а также реактивом Судан 3 для выявления жирного и эфирного масла.

Препараты просматривали с помощью светового микроскопа (окуляр 10× и объективы ×5, ×10, ×20, ×40, ×100), фотографирование препаратов и обработку изображений производили с использованием камеры HD 5.0MP USB CMOS C-Mount.

Лист. При рассмотрении препаратов листа синюхи с поверхности видны извилистостенные клетки эпидермиса. На нижней стороне листа расположены устьица аномоцитного типа с 3-5 околоустьичными клетками (рис.1.А). Вдоль жилок листа встречаются многоклеточные простые волоски По краю листа наблюдаются многорядные сосочковидные волоски (рис. 1.Б). В клетках мезофилла встречаются мелкие капли масла (рис.1.В). Также встречаются головчатые волоски, при обработке суданом 3 содержимое головок окрашивается в красный цвет, что указывает на наличие соединений терпенового происхождения.



А	Б	В

Рис. 1. Анатомические признаки эпидермиса листа: А – эпидермис листа с устьицами; Б – многоклеточные простые волоски, многорядные сосочковидные волоски; В – клетки мезофилла с каплями масла

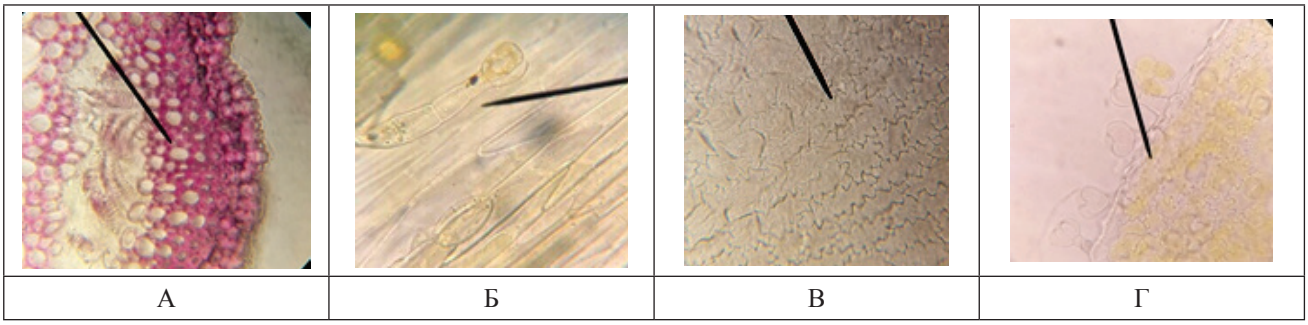
Стебель

Срез: Стебель имеет переходное строение, под эпидермой выражено сплошной кольцо склеренхимы, после обработки флороглюцином приобретающее красное окрашивание. Проводящие пучки открытого коллатерального типа, расположены по периферии в один круг (рис. 2 А).

Эпидермис стебля: клетки прозенхимной формы, почти прямоугольные, прямостенные, плотносомкнутые, с утолщенной клеточной стенкой. На поверхности встречаются с длинные многоклеточные головчатые волоски, головка состоит из 2 клеток, содержимое которых также окрашивается суданом 3 в красный цвет (рис. 2 Б).

Эпидермис лепестка венчика: Клетки прозенхимные, извилистостенные плотносмокнутые. На поверхности встречаются многочисленные волоски: головчатые (с многоклеточной головкой), по краю – простые одноклеточные волоски (рис. 2 В).

Эпидермис чашелистика: Клетки прозенхимные, извилистостенные, плотносмокнутые. Устьица аномоцитного типа с 3-5 околоустьичными клетками. По краю встречаются многочисленные головчатые волоски (с многоклеточной головкой), а также простые одноклеточные волоски (рис. 2 Г).



А	Б	В	Г

Рис. **2**. Анатомические признаки эпидермиса листа: А – переходное строение стебля;
Б – эпидермис стебля с длинным многоклеточным головчатым волоском;
В – эпидермис лепестка с волосками; Г – край чашелистика

Выводы

Было проведено микроскопическое исследование надземной части синюхи голубой, включая эпидермис листа, стебля, чашелистиков и лепестков венчика. Установлены анатомические диагностические признаки травы синюхи, которые могут быть использованы при разработке фармакопейной статьи на данный вид растительного сырья.

ЛИТЕРАТУРА

1. Растительные ресурсы России. Том 4. Семейства Caprifoliaceae – Lobeliaceae. Под ред. А.Л. Буданцева. – СПб; Товарищество научн. изданий КМК. – 630 с.

2. Файзуллина Р.А., Самороднова Е.А., Шошина Н.К. Возможности фитотерапии в педиатрической практике. Практическая медицина, 2009; 39: 84-88.

3. Попп М. Доказательная фитотерапия в ежедневной практике детского врача. Эффективная фармакотерапия, 2013; 14:48-51.

4. Федеральная электронная медицинская библиотека [Электронный ресурс]: Государственная фармакопея РФ – XIV издание, Режим доступа: http://femb.ru/feml.

SUMMARY

MICROSCOPIC STUDY OF THE AERIAL PARTS OF POLEMONIUM CAERULEUM

Erofeeva T.V., Ogorodnikova A.P., Fomina P.A., 2nd year students
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Microscopic examination of leaves and stems of *Polemonium caeruleum* L. was carried out and diagnostic signs were established. The results of the study will be used for inclusion in the draft Pharmacopoeia article on raw materials "Polemonii caerulei herba".

REFERENCES

1. Plant resources of Russia. Vol. 4. Families Caprifoliaceae – Lobeliaceae. Ed. by Budantsev A.L. – SPb.; The partnership of scientific publications KMK. – 630 p.

2. Faizullina R.A., Samorodova E.A., Shoshina N.K. The possibility of herbal medicine in pediatric practice. Practical medicine, 2009; 39: 84-88.

3. Federal electronic medical library [Electronic resource]: State Pharmacopoeia of the Russian Federation – XIV edition, access Mode: http://femb.ru/feml.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ВЫДЕЛЕНИЯ С-ГЛИКОЗИДОВ ФЛАВОНОВ И КСАНТОНОВ ИЗ ТРАВЫ КАСАТИКА МОЛОЧНО-БЕЛОГО

Зингалюк М.А., студ. 3 курса
Руководитель: **Лужанин В.Г.**, к.б.н., доц.
Санкт-Петербургская государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

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

Проводится совершенствование процесса выделения С-гликозидов флавонов и разработка метода выделения С-гликозидов ксантонов из травы касатика молочно-белого (*Iris lactea* (Pall.)).

***Ключевые слова:** Iris lactea, касатик молочно-белый, С-гликозиды флавонов, С-гликозиды ксантонов, эмбинин, ВЭЖХ-анализ.*

Одними из основных классов полифенольных соединений, характерных для рода *Iris,* являются флавоноиды и ксантоны. Кроме того, в подземныъх органах представителей роде *Iris* встречаются также изофлавоноиды. Особенностью химического состава травы касатика молочно-белого является содержание С-гликозидов как флавонов, так и ксантонов [1].

Наиболее характенрным С-гликозидом флавонов касатика молочно-белого является эмбинин, а С-гликозидов ксантонов – предположительно, мангиферин. Кроме того, в траве касатика молочно-белого также содержатся содержатся моно- и диацетатные производные эмбинина по рамнозному остатку, из которых ранее были выделены и охарактеризованы:

1) Эмбинин

2) Моноацетаты эмбинина: 4‴-О-ацетил-эмбинин, 3‴-О-ацетил-эмбинин и 2‴-О-ацетил-эмбинин.

3) Диацетаты эмбинина: 2‴,4‴-О-диацетил-эмбинин, 2‴,3‴-О-диацетил-эмбинин и 3‴,4‴-О-диацетил-эмбинин. Также был выделен 6″,4‴-О-диацетил-эмбинин у которого одна ацетатная группа находится на рамнозном остатке, а вторая ацетильная группа на глюкозном остакте эмбинина [2,3,4,5].

Кроме того, в траве касатика молочно-белого вероятно наличие неописанных ранее диацетатных производныхэмбинина: 6″,2‴-О-диацетил-эмбинина и 6″,3‴-О-диацетил-эмбинина.

Выделение эмбинина и его ацетатов как потенциальных фармацевтических субстанций растительного происхождения является актуальной задачей. Ранее для эмбинина была установлена низкая токсичность, а также положительное инотропное действие [6].

Целью настоящего исследования является совершенствование лабораторной технологии выделение С-гликозидов флавонов и ксантонов из травы касатика молочно-белого, что позволит увеличить выход эмбинина и его ацетатов в процессе выделения, а также получить новые природные соединения – производные ксантонов, имеющие биологически активный потенциал.

В настоящее время проводится подбор оптимальных экстрагентов, а также ведётся работа по использованию различных сорбентов с целью более глубокой очистки методом колоночной хроматографии целевых фракций, содержащих С-гликозиды флавонов и ксантонов. Заключительный этап выделения будет осуществляться методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hui Wang, Yanmei Cui and Changqi Zhao. Flavonoids of the Genus Iris (Iridaceae) College of Life Science, Beijing Normal University, Beijing 100875, P. R. China.

2. Pryakhina N.I.; Sheichenko V.I.; Blinova K.. Chem. Nat. Compd., 1984; 20: 554–559.

3. Whaley A.K., Ebrahim Weaam E.M., et al. New acetylated flavone C-glycosides from Iris lactea. Tetrahedron letters, 2017; 58: 2171-2173.

4. Koidz. Yu Meng, Minjian Qin, Bingxin Qi, Guoyong Xie. Four new C-glycosylflavones from the leaves of Iris lactea Pall. var. chinensis (Fisch.) Phytochemistry Letters, December 2017; 22: 33-38

5. Wen JuanShen Min Jian Qin, Pan Shua, Chao Feng Zhang. Two new C-glycosylflavones from the leaves of Iris lactea var. Chinensis. Chinese Chemical Letters July 2008; 19(7): 821-824.

6. Ивкин Д.Ю., Лужанин В.Г., Карпов А.А., Минасян С.М., Полещенко Я.И., Мамедов А.Э., Повыдыш М.Н., Поройков В.В., Наркевич И.А. Эмбинин – перспективное кардиотоническое средство природного происхождения. Разработка и регистрация лекарственных средств, 2018; 3 (24): 58-62.

SUMMARY

IMPROVEMENT OF THE TECHNOLOGY OF FLAVONE AND XANTONE C-GLYCOSIDES ISOLATION FROM THE GRASS OF IRIS LACTEA

Zingaluk M. A., 3rd year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A new process for isolating flavone C-glycosides and the development of a new method for the isolation of C-glycosides of xanthones from the grass of Iris lactea (Pall.) is currently being created.

Key words: *Iris lactea, flavon C-glycosides, xanthone C-glycosides, embinin, HPLC analysis.*

REFERENCES

1. Hui Wang, Yanmei Cui and Changqi Zhao. Flavonoids of the Genus Iris (Iridaceae)College of Life Science, Beijing Normal University, Beijing 100875, P. R. China.

2. Pryakhina N. I.; Sheichenko V. I.; Blinova K. F. Chem. Nat. Compd., 1984; 20: 554–559.

3. Whaley A.K., Ebrahim Weaam E.M., et al. New acetylated flavone C-glycosides from Iris lactea. Tetrahedron letters, 2017; 58: 2171-2173.

4. Koidz. Yu Meng, Minjian Qin, Bingxin Qi, Guoyong Xie. Four new C-glycosylflavones from the leaves of Iris lactea Pall. var. chinensis (Fisch.) Phytochemistry Letters, December 2017; 22: 33-38

5. Wen JuanShen Min Jian Qin, Pan Shua, Chao Feng Zhang. Two new C-glycosylflavones from the leaves of Iris lactea var. Chinensis. Chinese Chemical Letters July 2008; 19(7): 821-824.

6. Ivkin D.U., Luzhanin V.G., Karpov A.A., Minasyan S.M., Poleshenko Y.I., Mamedov A.E., Povydish M.N., Poroykov V.V., Narkevich I.A. Embinin – perspektivnoe kardiotonicheskoe sredstvo прirodnogo proishozhdeniya. Razrabotka i registraciya lekarstvennih sredstv, 2018; 3 (24): 58-62.

ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ ШЛЕМНИКА БАЙКАЛЬСКОГО И ТЫСЯЧЕЛИСТНИКА ОБЫКНОВЕННОГО

Зорина Ю.В., 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: yuliazorina1308@yandex.ru

В настоящее время во всём мире остро стоит проблема высокой распространенности стоматологических заболеваний, таких как гингивит, кариес, пародонтит, пульпит и стоматит [1]. Современной миссией для специалистов является разработка инновационных противовоспалительных средств на природной основе, которые оказывают комплексное воздействие на поражённые ткани. В работе представлен фитохимический анализ наземной части шлемника байкальского и тысячелистника обыкновенного. Полученные результаты являются первым этапом разработки стоматологического геля на основе вытяжек из выбранного сырья.

Ключевые слова: *трава тысячелистника обыкновенного, наземная часть шлемника байкальского, фитохимический анализ.*

Выбор сырья для разработки стоматологического геля обусловлен фармакологическим действием фитоэкстрактов из шлемника байкальского и тысячелистника обыкновенного, которые обладают доказанным противовоспалительным, противомикробным и регенеративным свойствами.

Шлемник байкальский (*Scutellaria baicalensis* Georgi) – относится к семейству яснотковых (*Lamiaceae*). Это многолетнее травянистое растение высотой до 35 см. Цветки синего цвета, двугубые, образуют кистевидные соцветия. Листья ланцетные, с цельным краем. Область распространения в природе – Восточная Сибирь, Забайкалье, Корея, Монголия, Китай, а также Приамурье и Приморский край [2]. Шлемник байкальский обладает следующими свойствами: используется как седативное при бессоннице и при стрессовых ситуациях; обладает сосудорасширяющими свойствами (понижение артериального давления, снятие ангиоспазмов), адаптогенной, противоопухолевой и антиоксидантной активностью (замедления процессов образования метастазов при онкологических заболеваниях, способствует укреплению иммунной системы организма); обладает антибактериальной активностью, отмечено противовирусное и жаропонижающее действие [3].

Тысячелистник обыкновенный (*Achillea millefolium* L.) (ФС.2.5.0101.18 Тысячелистника обыкновенного трава [4]) – относится к семейству сложноцветных. Это многолетнее травянистое растение, в высоту достигает 100 см. Листья в общем очертании ланцетовидные, дважды или трижды перисто-рассечённые на тонкие сегменты. Цветки мелкие, собраны в корзинки, образующие щитковидное соцветие. Тысячелистник обыкновенный широко распространён в Европе и Азии [2]. Обладает следующими фармакологическими свойствами: кровоостанавливающее, противовоспалительное, желчегонное, гипотензивное, антибактериальное, противовоспалительное и другие.

Определение числовых показателей и проведение фитохимического анализа растительного сырья стало первым этапом разработки. Для исследования использованы фармакопейные методики [5]. Результаты анализа представлены в таблице 1 и 2.

Таблица 1

Фракционный состав сырья

Размер фракции	Шлемник байкальский	Тысячелистник обыкновенный
> 3	0,71 %	0,10 %
3 ≥ X > 2	4,37 %	0,82 %
2 ≥ X > 1	38,78 %	68,62 %
1 ≥ X > 0,5	30,96 %	16,98 %
≤ 0,5	25,18 %	13,48 %

Таким образом, можно сделать вывод о том, что основной размер частиц сырья шлемника байкальского составляет от 0,5 до 2 мм, а для тысячелистника от 1 до 2 мм.

Таблица 2

Основные числовые показатели сырья

Числовые показатели	Сырьё	
	Шлемник байкальский	Тысячелистник обыкновенный
Влажность, % ОФС.1.5.3.0007.15	не более 6,57	не иболее 6,77
Зола общая, % ОФС.1.2.2.2.0013.15	не более28,39	не более 17,42
Зола нерастворимая в 10% растворе HCl,% ОФС.1.5.3.0005.15	не более 9,35	не более 10,64
Экстрактивные вещества, % ОФС.1.5.3.0006.15	не менее38,53	не менее21,45
Коэффициент поглощения	70% спирт: 6,18 40% спирт: 6,84	70% спирт: 5,57 40% спирт: 6,35
Насыпная плотность, г/100 мл	20,62	21,51
Сыпучесть, с/100 г	1,9	20,2

Качественный анализ на основные группы веществ, проведённый по общепринятым методикам, показал наличие флавоноидов и дубильных веществ. Наблюдалось интенсивное выпадение осадка при проведении качественной реакции на дубильные вещества со шлемником байкальским.

Качественный анализ флавоноидов проведён методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) в системе бутанол:уксусная кислота:вода в соотношении 4:1:5 (БУВ) на пластинах Sorbfil. Хроматограммы просматривали в УФ-свете. Обнаружено наличие в надземной части шлемника байкальского не менее 7 пятен, из которых идентифицированы рутин (Rf= 0,65), лютеолин (Rf= 0,75), лютеолин-7-О-гликозид (Rf= 0,92); в надземной части тысячелистника обыкновенного – не менее 5 пятен, из которых идентифицированы рутин (Rf= 0,65) и лютеолин (Rf= 0,75). Дальнейшие исследования направлены на количественное определение флавоноидов в сырье и фитоэкстрактах на их основе.

Выводы

В результате проведённого фитохимического анализа определена доброкачественность сырья (шлемник байкальский и тысячелистник обыкновенный), фитоэкстракты из которого в дальнейшем будут включены в состав стоматологического противовоспалительного геля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Здоровье полости рта. Информационный бюллетень N°318 Май 2012 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs318/ru/. ВОЗ. (дата обращения 15.02.2019).

2. Учебное пособие. «Фармакогнозия. Лекарственное сырьё растительного и животного происхождения» Под редакцией Г. П. Яковлева 3-е издание, исправленное и дополненное. – СПб. СпецЛит 2013. – 863 стр.

3. Химический состав шлемника байкальского (Scutellaria baicalensis) Д.Н. Оленников, Н.К. Чирикова, Л.М. Танхаева 2008 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/himicheskiy-sostav-shlemnika-baykalskogo-scutellaria-baicalensis-georgi. КиберЛенинка. (дата обращения 15.02.2019).

4. Министерство Здравоохранения РФ Государственная фармакопея Российской Федерации. Издание XIV. Том II. // Федеральная электронная медицинская библиотека. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_2/HTML/index.html (дата обращения 15.02.2019).

SUMMARY

PHYTOCHEMICAL ANALYSIS OF THE SCUTELLARIA BAICALENSIS AND ACHILLEA MILLEFOLIUM

Zorina Yu. V., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Currently, there is an acute problem of high prevalence of dental diseases such as gingivitis, caries, periodontitis, pulpitis and stomatitis all over the world. Modern mission for specialists is the development of innovative anti-inflammatory natural-based products that have a complex effect on affected tissue. The paper presents a phytochemical analysis of the ground part of the Baikal skullcap and yarrow. Obtained results are the first stage in the development of dental gel based on extracts from selected raw materials.

Key words: *yarrow grass, terrestrial part of the Baikal skullcap, phytochemical analysis.*

REFERENCES

1. Oral health. Newsletter № 318 May 2012 [Electronic resource]. – Access mode: https://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs318/ru/. WHO. (access date 15.02.2019).

2. Tutorial. “Pharmacognosy. Medicinal raw materials of plant and animal origin. ”Edited by G. P. Yakovlev 3rd edition, revised and updated. Radices Scutellariae baicalensis – roots of Baikal skullcap (Scutellariae baicalensis radix – Baikal skullcap root). – Saint-Petersburg Special Literary 2013. – P. 863.

3. The chemical composition of the Baikal skullcap (scutellaria baicalensis georgi) D.N. Olennikov, N.K. Chirikova, L.M. Tankhaeva 2008 [Electronic resource]. – Access mode: https://cyberleninka.ru/article/n/himicheskiy-sostav-shlemnika-baykalskogo-scutellaria-baicalensis-georgi. CyberLeninka. (access date 15.02.2019).

4. Ministry of Health of the Russian Federation State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Edition XIV. Volume II. // Federal Electronic Medical Library. [Electronic resource]. – Access mode: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_2/HTML/index.html (access date 15.02.2019).

ЭКСТРАГИРОВАНИЕ ПЕРЦА ЧИЛИ РЯДОМ ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ

Иванова А.В., 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: anastasiya.ivanova@spcpu.ru

Проведено экстрагирование плодов перца чили рядом органических растворителей (ацетон, спирт этиловый, гексан, хлористый метилен) и анализ УФ-спектров извлечений в области поглощения капсаициноидов. Выбраны экстрагенты для дальнейшего исследования и разработки методики получения масляного экстракта стручков перца чили.

Ключевые слова: *псориаз, перец чили, капсаициноиды, извлечение из ЛРС.*

Данное исследование является частью работы по получению лечебно-косметического средства для применения при псориазе. Результаты клинических исследований подтверждают эффективность извлечений из алкалоидсодержащих сортов перца *Capsicum annum* L. (перца Чили) для уменьшения зуда и воспалений, сопутствующих псориазу [1]. В качестве экстрагентов рассматривался ряд органических растворителей, применяющихся, в том числе, в промышленном получении капсаицина – основного компонента, оказывающего благоприятное действие на пораженную псориазом кожу.

Капсацин – алкалоид (ванилиламиддециленовой кислоты; транс-8-метил-N-ванилил-6-нонеамид) (рис. 1). В чистом виде имеет вид бесцветных кристаллов со жгучим вкусом. Практически не растворим в воде, но легко растворим в органических растворителях, этиловом спирте, жирах. В настоящий момент капсаицин и его синтетические аналоги широко применяются в мазях, кремах и пластырях местно-раздражающего и анальгезирующего действия («Капсикам», «Никофлекс», «Эспол», «Эфкамин» и др.).

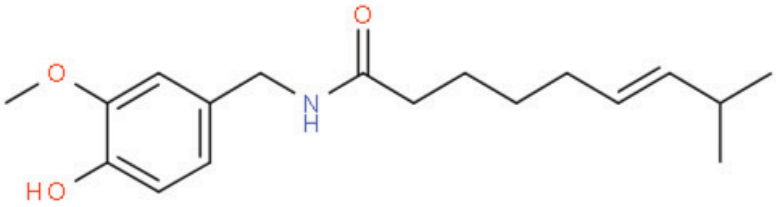


Рис. 1. Структурная формула капсаицина

Требовалось определить наиболее перспективные экстрагенты для дальнейшей разработки методики получения масляного экстракта из перца чили. В качестве параметра сравнения использовались УФ-спектры и оптическая плотность извлечений при длине волны, характерной для поглощения капсаициноидами [2].

Экспериментальная часть

В качестве сырья использовали плоды высушенные перца чили.

1. Подготовка сырья

Плоды перца чили отделяли от плодоножек и измельчали до частиц диаметром около 5 мм на высокоскоростной мельнице.

2. Приготовление экстрагентов

В эксперименте использовали следующие экстрагенты: ацетон 100%, ацетон 90%, спирт этиловый 90%, спирт этиловый 70%, гексан, хлористый метилен; разбавление экстрагентов осуществляли водой очищенной.

3. Экстрагирование

Экстрагирование компонентов горького перца осуществляли методом настаивания с вакуумным кипением на водяной бане. Соотношение массы сырья к объему экстрагента 1:5. Температура проведения

процесса около 45 °С (за исключением извлечения хлористым метиленом – нагрев извлечения не производили). Время проведения процесса – 1 ч.

Экстрагирование осуществляли в стеклянных флаконах, укупоренных резиновой пробкой. Перед помещением флаконов на баню осуществляли первичное откачивание воздуха. В дальнейшем, после нагревания периодически откачивали воздух через пробку для поддержания кипения внутри флакона.

Полученное извлечение фильтровали в стеклянный флакон через слой марли и ватный тампон и герметично укупоривали.

4. Анализ извлечений

От полученного извлечения отбирали аликвоту, переносили в стеклянный флакон и высушивали досуха на воздухе в вытяжном шкафу, а затем в сушильном шкафу при температуре 40 °С. Сухой остаток во флаконе растворяли в спирте этиловом 96% в соотношении 1:75.

Спектр полученных извлечений снимали на спектрофотометре с фиксированием оптической плотности раствора при 280 нм (таблица 1). Спектры полученных извлечений представлены на рис. 2.

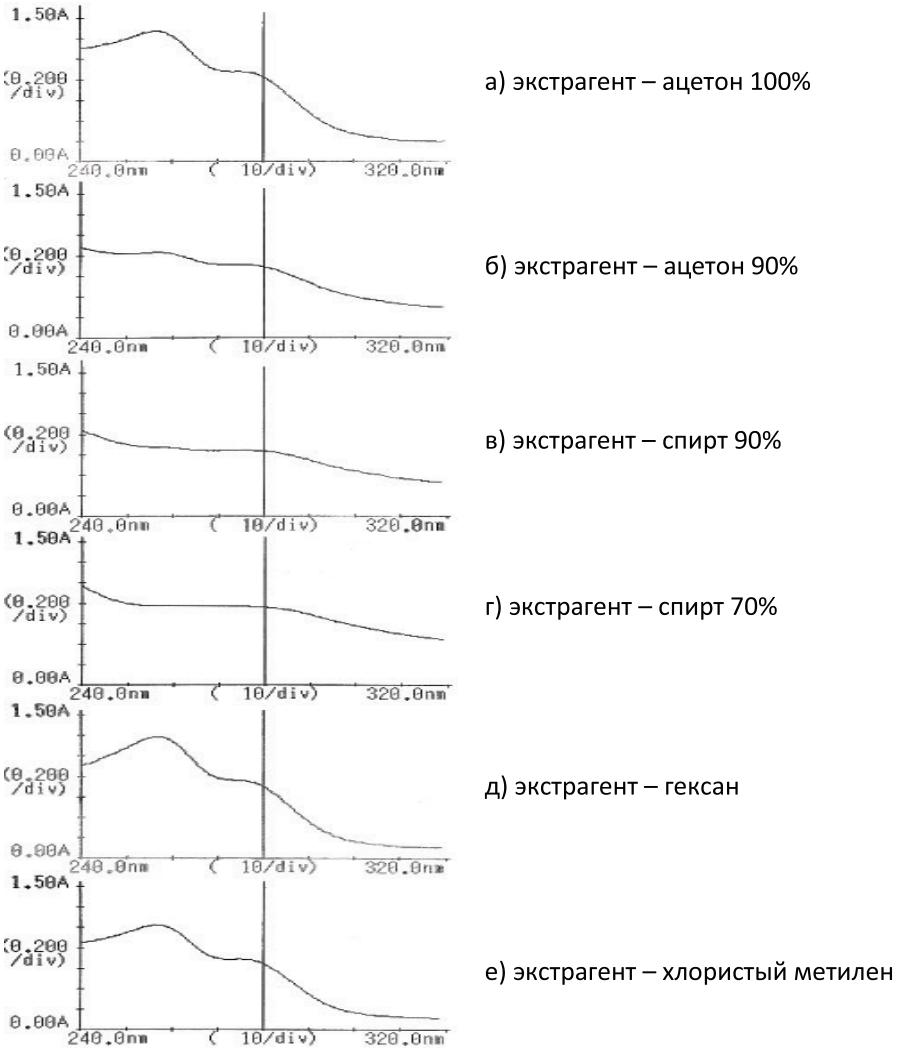


Рис. 2. Спектры извлечений из стручков перца чили

На спектрах извлечений, полученных с использованием ацетона 100%, ацетона 90%, гексана и хлористого метилена присутствует четко выраженный пик в области 260 нм, свидетельствующий об извлечении, помимо капсаицина, дополнительных компонентов из сырья.

Таблица 1

Оптическая плотность извлечений при длине волны, характерной для капсаициноидов

	Экстрагент					
	Ацетон 100%	Ацетон 90%	Спирт этиловый 90%	Спирт этиловый 70%	Гексан	Хлористый метилен
Значение оптической плотности при 280 нм	0,836	0,701	0,642	0,771	0,715	0,656

Выводы

Проведен процесс экстрагирования и получены извлечения из плодов высушенных перца чили рядом органических растворителей. Записаны УФ-спектры извлечений и путем сравнения оптических плотностей и характеров спектров для дальнейших исследований оптимальности процесса экстрагирования выбраны ацетон 100%, спирт этиловый 70%, гексан.

ЛИТЕРАТУРА

1. Singh K.K., Tripathy S. Natural treatment alternative for psoriasis: A review on herbal resources. Journal of Applied Pharmaceutical Science, 2014; 11 (4): 114–121. DOI: 10.7324/JAPS.2014.41120.

2. Сулейманова Л.Р. Фитохимическое исследование сырья и препаратов перца однолетнего (Capsicum annuum L.): автореферат дис.... кандидата фармацевтических наук: 14.04.02. Самара, 2011: 20.

SUMMARY

EXTRACTION OF CHILLI PEPPER BY THE VARIETY OF ORGANIC SOLVENTS

Ivanova A. V., 1st year master's student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Extraction of chili peppers was carried out using a number of organic solvents (acetone, ethyl alcohol, hexane, methylene chloride) and the analysis of the UV spectra of extracts in the region of absorption of capsaicinoids was made. Extraction solvents were selected for further research and development of a method for producing an oil extract of chili peppers.

Key words: *psoriasis, chili pepper, capsaicinoids, extraction from medicinal plant raw material.*

REFERENCES

1. Singh K.K., Tripathy S. Natural treatment alternative for psoriasis: A review on herbal resources. Journal of Applied Pharmaceutical Science, 2014; 11 (4): 114–121. DOI: 10.7324/JAPS.2014.41120.

2. Sulejmanova L.R. Fitohimicheskoe issledovanie syr'ja i preparatov perca odnoletnego (sapsicum annuum l.): avtoreferat dis.... kandidata farmacevticheskih nauk: 14.04.02. Samara, 2011: 20. (in Russian).

ИССЛЕДОВАНИЕ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ ЛИСТЬЕВ БОДЯКА РАЗНОЛИСТНОГО И ТРАВЫ ПУПАВКИ КРАСИЛЬНОЙ

Ивашкина Е.И., Закирова Э.Р., студ. 4 курса

Руководители: **Чащина С.В.**, канд. биол. наук, доц.,

Касьянов З.В., канд. фарм. наук

Пермская государственная фармацевтическая академия,

ул. Екатерининская, д. 101, 614990, Пермь, Пермский край, Российская Федерация

E-mail:ekaterina.ivashkina@lenta.ru

Целью работы было изучение влияния водорастворимых извлечений из листьев *Cirsium heterophyllum L.* и травы *Anthemis tinctoria L.* на заживление экспериментальных линейных ран кожи. Обнаружен выраженный ранозаживляющий эффект водорастворимых полисахаридных комплексов, пектиновых веществ и комплексных водных извлечений. Показана перспективность создания препаратов с ранозаживляющей активностью на основе водных извлечений из листьев *Cirsium heterophyllum L.* и травы *Anthemis tinctoria L.*

Ключевые слова: *листья Cirsium heterophyllum L., трава Anthemis tinctoria L., ранозаживляющая активность.*

В последние годы в мировой фармацевтической практике вырос интерес к вопросу расширения ассортимента лекарственных средств растительного происхождения, в том числе препаратов, предназначенных для лечения различных заболеваний кожи, что связано с их мягким действием, малой токсичностью и высокой эффективностью при применении.

Перспективным для изучения видом являются растения семейства сложноцветных (*Compositae*), в частности, бодяк разнолистный (*Cirsium heterophyllum L.*) и пупавка красильная (*Anthemis tinctoria L.*). Бодяк разнолистный находит применение в народной медицине в качестве отхаркивающего средства при заболеваниях дыхательных путей, используется как противовоспалительное и ранозаживляющее средство [2,3]. Пупавка красильная обладает инсектицидными и бактерицидными свойствами. В народной медицине известно ее мочегонное, противоглистное, противомалярийное, желчегонное, потогонное, кровоостанавливающее действие. Жители некоторых регионов России используют отвар цветков растения в качестве противовоспалительного и отхаркивающего средства при простудных заболеваниях [3].

Несмотря на широкое применение бодяка разнолистного и пупавки красильной в народной медицине, остаются актуальными исследования по изучению химического состава и разработке фитопрепаратов на основе извлечений, полученных из этих растений.

Настоящее исследование проведено с целью изучения ранозаживляющей активности водорастворимых извлечений листьев *Cirsium heterophyllum L.* и травы *Anthemis tinctoria L.*, полученных на кафедре аналитической химии ПГФА [3].

Экспериментальная часть

Объектами исследования служили 6 водорастворимых извлечений листьев *Cirsium heterophyllum L.* и травы *Anthemis tinctoria L.*

Исследование ранозаживляющей активности проведено на белых нелинейных крысах-самцах массой 220–270 г, содержащихся на обычном рационе вивария. В контрольные и опытные группы было включено по 3 животных, у каждого животного произведено по 2 разреза, таким образом, в каждой группе было получено по 6 результатов. Все эксперименты на животных проводились в соответствии с Правилами надлежащей лабораторной практики и требованиями этических стандартов.

Влияние на заживление линейных асептических ран кожи изучено ранотензиометрическим методом. В асептических условиях под кратковременным эфирным наркозом фиксировали животное, выстригали шерсть на спине, производили 2 параллельных разреза кожи до подкожной клетчатки. Раны зашивали рядом узловых швов (шелк №3) с расстоянием между стежками в 5 мм. На раны животных подопытных групп ежедневно наносили водные растворы исследуемых извлечений. В контрольной группе обработку ран производили дистиллированной водой, взятой в эквиобъемном количестве. Эталоном сравнения служил препарат «Календула мазь для наружного применения» производства ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика», наносимый аналогичным образом.

На 7-е сутки после операции определяли силу разрыва рубца в опытных и контрольной группах с помощью специального прибора, разработанного Горбуновым С.М. [1]. О ранозаживляющем действии судили по изменению прочности послеоперационного рубца на разрыв по сравнению с контролем. Результаты обрабатывали статистически с вычислением критерия Фишера – Стьюдента. Эффект считали достоверным при $P<0,05$.

Результаты исследования влияния водорастворимых извлечений из листьев *Cirsium heterophyllum L.* и травы *Anthemis tinctoria L.* на заживление экспериментальных линейных ран кожи представлено в таблице 1.

Таблица 1

Ранозаживляющая активность водорастворимых извлечений из листьев бодяка разнолистного и травы пупавки красильной

№ группы	Объект исследования	Сила разрыва рубца на 7 сутки, г	Р в сравнении с контролем	Примечания
1	Бодяк пектиновые вещества	705,0±40,6	<0,05	
2	Бодяк ВРПК 1%	607,0±27,6	<0,05	1 случай (16,6%) нагноения раны
3	Бодяк гемицел. Б	438,8±65,9	>0,05	2 случая (33,2%) воспаления с расхождением швов
4	Бодяк гемицел. А	458,3±55,5	>0,05	
5	Пупавка водн. тр.	621,0±59,7	<0,05	
6	Пупавка ВРПК 1%	659,2±70,9	<0,05	
7	Календула мазь для наружного применения	456,4±40,5	>0,05	
8	Контроль	491,5±31,3	–	

Образцы 1 (комплекс пектиновых веществ бодяка), 2 и 6 (1% полисахаридные комплексы бодяка и пупавки соответственно), 5 (водное извлечение травы пупавки) проявляют ранозаживляющую активность при поверхностном применении на модели асептической линейной раны кожи. Прочность послеоперационного рубца достоверно увеличивается по сравнению с контролем. Образцы 3 и 4 оказались неактивными. При применении образцов 2 и 3 отмечены случаи послеоперационных осложнений.

Вывод

Проведенные исследования показали перспективность создания препаратов с ранозаживляющей активностью на основе водных извлечений из листьев *Cirsium heterophyllum L.* и травы *Anthemis tinctoria L.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Горбунов С.М., Заиконникова И.В., Абдрахманова Н.Г. Устройство для определения прочности на разрыв заживающих ран // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов в эксперименте и клинике. – Йошкар-Ола, 1979. – С.100–104.

2. Касьянов З.В., Ганькова К.Л., Шустов М.В., Гольдштейн А.Г. Анализ химического состава и противовоспалительная активность полисахаридного комплекса листьев бодяка разнолистного. Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке», 2018; 20(8): 94 – 98.

3. http://lektrava.ru

SUMMARY

STUDY OF THE WOUND-HEALING ACTIVITY OF WATER-SOLUBLE EXTRACTS OF CIRSIUM HETEROPHULLUM AND ANTHEMIS TINCTORIA

Ivashkina E.I., Zakirova E.R., 4th year students
Perm State Pharmaceutical Academy;
101, Ekaterininskaya St., Perm, 614990, Russian Federation

The aim of the work is to study the effect of water-soluble extracts of the leaves of *Cirsium heterophyllum* L. and the grass *Anthemis tinctoria* L. on the healing of experimental linear wounds of the skin. The frank wound-healing effect of water-soluble polysaccharide complexes, pectin substances and complex aqueous extracts are found. The future outlook of the creating drugs with wound-healing activity based on aqueous extracts from the leaves of *Cirsium heterophyllum* L. and the herb *Anthemis tinctoria* L. are demonstrated.

Key words: the leaves of *Cirsium heterophyllum* L., the herb *Anthemis tinctoria* L., *wound-healing activity.*

REFERENCES

1. Gorbunov S.M., Zaikonnikova I.V., Abdrakhmanova N.G. Ustroystvo dlya opredeleniya prochnosti na razryv zazhivayushchikh ran // Farmakologicheskaya regulyatsiya regeneratornykh protsessov v eksperimente i klinike. – Yoshkar-Ola, 1979. – S.100–104 (In Russian).
2. Kas'yanov Z.V., Gan'kova K.L., Shustov M.V., Gol'dshteyn A.G. Analiz khimicheskogo sostava i protivovospalitel'naya aktivnost' polisakharidnogo kompleksa list'yev bodyaka raznolistnogo. Zhurnal nauchnykh statey «Zdorov'ye i obrazovaniye v XXI veke», 2018; 20(8): 94 – 98 (In Russian).
3. http://lektrava.ru

ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КОРНЯ СЕЛЬДЕРЕЯ

Князева С.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**:* s.p.knyazeva@yandex.ru

Проведено исследование технологических свойств корня сельдерея, в соответствии с методиками, изложенными в Государственной Фармакопее XIV издания.

***Ключевые слова**: корень сельдерея, технологические свойства.*

Сельдерей пахучий (*Apium graveolens*) – двулетнее растение семейства сельдерейные (*Apiaceae*). Его лечебные свойства известны и широко используются еще с со времен античности. В народной медицине корень сельдерея применяют для лечения кровеносной, мочеиспускательной и половой системы, он встречается в составе различный биологически активных добавок и употребляется многими людьми с целью похудения.

В научной литературе описан химический состав корня сельдерея. Он содержит множество биологически активных веществ (БАВ), таких как флавоноиды (апигенин, лютеолин), белки, полисахариды, эфирные масла, а также комплекс витаминов и минералов[3]. Однако на данный момент он не является официнальным сырьем в России, поэтому представляет интерес для применения в технологии фитопрепаратов.

Экспериментальная часть

Изучение технологических свойств измельченного материала необходимо для грамотного выбора емкостного оборудования, выбора загрузочных устройств и расчета объема экстрагента в производстве галеновых препаратов. С этой целью был проведет анализ фракционного состава измельченного сырья, определены его насыпная масса, сыпучесть и набухаемость.

Для оценки однородности измельченного сырья (в нашем случае – измельченного корня сельдерея) необходимо определить фракционный состав и средний диаметр частиц. С этой целью проводим ситовой анализ с использованием набора стандартных сит (5 мм, 3 мм, 2 мм, 1 мм, 0,5 мм, 0,25 мм).

Результаты анализа приведены на диаграмме (рисунок 1):

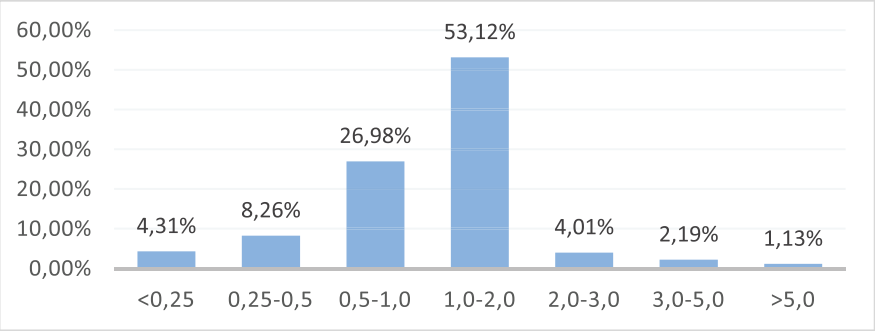


Рис. 1. Фракционный состав сырья

На основании анализа фракционного состава рассчитывается средний диаметр частиц измельченного сырья по формуле:

$$d\text{ср} = \sum_{i=1}^{i=1} \frac{xi}{di}$$

где xi – массовая доля частиц узкой фракции, доля;

di – средний геометрический диаметр частиц узкой фракции, численно равный корню квадратному из произведения диаметров проходного и непроходного сит, мм.

Таким образом средний диаметр $d_{ср}$=1.22 мм, что попадает в интервал 1÷3 мм, рекомендуемый для корневой части растений. Преобладает фракция с диаметром частиц 1-2 мм (53,12%), что говорит о достаточной однородности измельченного корня сельдерея. Однако отмечается и большая доля частиц с диаметром частиц <0.25 мм, что может привести к пылению, образованию слизей и мертвых зон.

Для корректного выбора емкостного оборудования определяется насыпная масса измельченного корня сельдерея путем взвешивания его точного объема: сырье засыпается в сухой цилиндр с небольшим уплотнением до метки 50 см^3 после чего взвешивается с точностью до второго знака.

Насыпная масса рассчитывается по следующей формуле:

$$K = \frac{m}{V},$$

где m – масса измельченного корня сельдерея, г;

V – объем измельченного корня сельдерея, см^3.

Таким образом насыпная масса K=0,60±0,05 г/ см^3.

С целью выбора загрузочных устройств определяется показатель сыпучести по следующей методике: точную навеску испытуемого материала (50 г) помещают в воронку виброустройства марки ВП 12А, открывают выходное отверстие и засекают время, за которое через него пройдет все загруженное сырье.

Численное значение сыпучести определяется по формуле:

$$W=\frac{m}{\tau_{\text{ср}}},$$

где m – масса измельченного корня сельдерея, г;

$\tau_{ср}$ – время прохождения сырья через отверстие воронки, с.

По результатам испытаний сыпучесть W=2,51±0,21 г/с.

Показатель сыпучести корня сельдерея низкий – при загрузке могут потребоваться дозаторы, ворошители, вибрационные устройства.

Определение набухаемости проводят с целью расчета объема экстрагента, кроме того, этот показатель, как и насыпная масса влияет на выбор емкостного оборудования.

Исследование набухаемости ведется путем замачивания точной навески измельченного корня сельдерея (15 г) в экстрагенте (65 мл воды очищенной) на 3 часа. После этого экстрагент сливается, а исследуемый материал взвешивается с точностью до второго знака.

Коэффициент поглощения рассчитывается по следующей формуле:

$$K = \frac{m}{m_0},$$

где m – масса сырья после набухания, г;

m_0 – масса навески, г.

Следовательно, набухаемость измельченного корня сельдерея К = 3,23±0,30, то есть потребуется использование значительного количества экстрагента, что также будет влиять на выбор емкостного оборудования.

Результаты проведенных испытаний представлены в таблице 1.

Таблица 1

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОРНЯ СЕЛЬДЕРЕЯ

п/п	Показатель		Результат
1	Фракционный состав, %	<0,25	4,31±0,39
		0.25-0.50	8,26±0,74
		0.50-1.00	26,98±2,43
		1.00-2.00	53,12±4,78
		2.00-3.00	4,01±0,36
		3.00-5.00	2,19±0,20
		>5.00	1,13±0,12
2	Средний диаметр частиц, мм		1,22
3	Насыпная масса, г/см^3		0,60±0,05
4	Сыпучесть, г/с		2,51±0,21
5	Коэффициент водопоглощения сырья		3,23±0,30

Вывод

В результате выполнения работы исследованы технологические свойства измельченного корня сельдерея. Полученные данные могут быть использованы для оптимизации процесса экстракции комплекса БАВ из данного сырья.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV издания, Том 2. – М.:, Москва, 2018. – 1447 с.

2. Минина С.А., Каухова И.Е. Химия и технология фитопрепаратов. 2-е изд– М.: ГЭОТАР – МЕД, 2009. – 560 с.

3. Сельдерей – полезные свойства и вред. Химический состав. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.iamcook.ru/products/celery. (дата обращения 15.02.2019).

SUMMARY

RESEARCH OF TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF CELDER ROOT

Knyazeva S.P., 4th years student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A study of the technological properties of celery root, in accordance with the methods set forth in the State Pharmacopoeia XIV edition.

Key words*: celery root, technological properties.*

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV edition, Volume 2. – Moscow: Moscow, 2018. – 1447 p.

2. Minina S.A., Kaukhova I.E. Chemistry and technology of herbal remedies. 2nd ed. – M.: GEOTAR – MED, 2009. – 560 p.

3. Celery – beneficial properties and harm. Chemical composition. [URL]: https://www.iamcook.ru/products/celery.

ИЗУЧЕНИЕ АМИНОКИСЛОТНОГО ПРОФИЛЯ ЛАБАЗНИКА ВЯЗОЛИСТНОГО, ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ

Кузьменко А.А., студ. 4 курса
Руководитель: **Коренская И.М.,** кандидат фарм. наук, доцент
ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»,
394018, Воронеж, Университетская площадь, 1, Российская Федерация

E-mail: asyak36@mail.ru

Методом капиллярного электрофореза определен качественный состав и количественное содержание аминокислот (АМК) растения Лабазника вязолистного (*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.), семейство розовые (*Rosaceae*), произрастающего на территории Воронежской области. Показано, что больше всего суммарно АМК содержится в листьях лабазника вязолистного – 7,35 %, в корнях – 4,8 %, в цветках – 3,58 %. При этом отмечено высокое содержание в листьях и цветках растения лейцина+изолейцина, пролина, глутаминовой и аспарагиновой кислот, в корнях – валина, аргинина, глутаминовой кислоты.

Ключевые слова: *Лабазник вязолистыйй, Filipendula ulmaria (L.) Maxim., аминокислотный состав, капиллярный электрофорез.*

Фармакологическая активность и терапевтический эффективность лекарственных растений обусловлены присутствием в них различных биологически активных веществ. Огромное значение для обменных процессов в организме человека имеют не только вторичные метаболиты, но и первичные, такие как органические кислоты, витамины и, в особенности, аминокислоты. Так как незаменимые АМК не синтезируются в организме человека и животных, они поступают в организм из внешних источников в составе пищевых продуктов. Характерной особенностью растений является их способность к биосинтезу всех протеиногенных АМК, как входящих в состав белков, так и содержащихся в растительных клетках в свободном виде [1]. Все они являются высокоактивными веществами и принимают участие во многих жизненно важных процессах [2].

Одним из таких растений, представляющих несомненный интерес для использования в медицине в качестве источника заменимых и незаменимых АМК, является лабазник вязолистный. Лабазник вязолистный, или таволга вязолистная (*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.) – многолетнее травянистое растение, высотой до 2 м, из семейства Розовые (*Rosaceae*). Листья прерывисто-пальчаторассеченные с 2-3(5) парами боковых сегментов. Цветки белые, душистые, в метельчатом соцветии (антела). Корневая система мочковатая. Нитевидные корни могут нести висящие клубеньки. Распространен по всей европейской части СНГ, в Западной и Восточной Сибири, на Кавказе. Растет на пойменных лугах, по сырым местам, болотам, опушкам и среди кустарников. Местами образует заросли [3].

Благодаря богатому химическому составу, лабазник вязолистный обладает широким спектром фармакологической активности. В ряде европейских стран официнальным сырьем является трава лабазника вязолистного; в частности, этот вид сырья входит в Британскую травяную фармакопею (БТФ). В РФ выпускается в качестве биологически активной добавки к пище [4]. В настоящее время большой интерес вызывают цветки лабазника, обладающие антикоагулянтной, гастропротекторной, противодиабетической, антиканцерогенной, иммуномодулирующей, антиоксидантной и т.д. [5], что, в целом, определяет повышенный интерес к данному растению и возможному растительному сырью.

В связи с вышесказанным, изучение широкого аминокислотного профиля надземной и подземной частей лабазника вязолистного и перспективы его применения в медицине и послужили целью данной работы.

Экспериментальная часть

Объектами исследования послужили листья, цветки лабазника вязолистного, собранные в фазу цветения (начало июля) и корни, заготовленные ранней осенью, при отмирании надземной части (сентябрь) на территории Новоусманского района Воронежской области и в окрестностях г. Воронежа. Сырье сушили воздушно-теневым способом.

Определение аминокислотного состава в трех видах сырья определяли методом капиллярного электрофореза на аппарате «Капель-105», после гидролиза образцов 6 М кислотой хлороводородной при температуре 110±5 ºС в течение 16-18 часов (ГОСТ 31480). Идентификацию и количественное определение анализируемых АМК проводили с помощью установленного программного обеспечения.

Электрофореграмма определения качественного аминокислотного состава листьев лабазника вязолистного представлена на рис. 1.

В каждом объекте было обнаружено 16 пиков аминокислот, две аминокислоты: лейцин и изолейцин составляют один пик, поэтому их количественное содержание дано суммой. Количественное содержание АМК выявило, что больше всего суммарно их содержится в листьях лабазника вязолистного – 7,35 %, в корнях – 4,8 %, в цветках – 3, 58 %. По результатам анализа электорофореграмм определено, что аминокислотный профиль надземных и подземных частей Лабазника вязолистного составляют 17 АМК, в том числе 7 незаменимых (лизин, фенилаланин, лейцин, изолейцин, метионин, валин, треолин). Наибольшее количество АМК содержится в листьях (41,08%), среди которых преобладают лейцин+изолейцин, пролин, глутаминовая кислота.

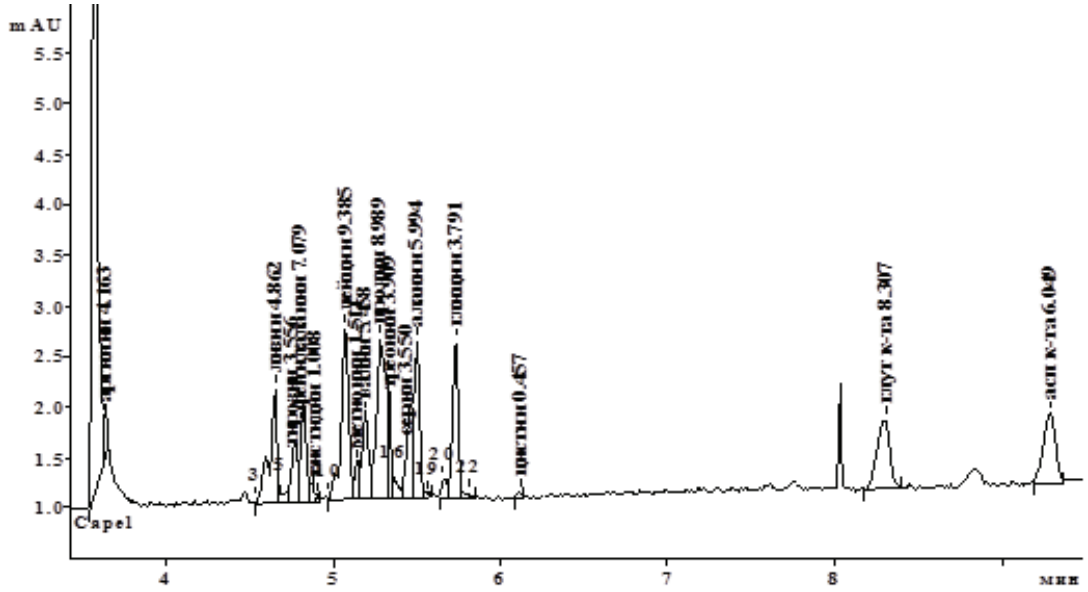


Рис. 1. Электрофореграмма АМК лабазника вязолистного листьев

Чуть меньшим содержанием АМК располагают подземные органы – корни (40,64%) с преобладанием глутаминовой кислоты, валина и аргинина (табл. 1).

Таблица 1

Результаты количественного определения аминокислот в различных органах лабазника вязолистного

Аминокислоты	Корни		Листья		Цветки	
	% в сырье	% от суммы	% в сырье	% от суммы	% в сырье	% от суммы
Аргинин	**0,42**	**8,75**	0,39	5,31	0,23	6,42
*Лизин**	0,6	5,42	0,46	6,26	0,2	5,59
Тирозин	0,12	2,50	0,33	4,49	0,17	4,75
*Фенилаланин**	0,38	7,92	0,66	8,98	0,25	6,98
Гистидин	0,03	0,63	0,09	1,22	0,05	1,40
*Лейцин+ Изолейцин**	0,32	6,67	**0,88**	**11,97**	**0,37**	**10,34**

Аминокислоты	Корни		Листья		Цветки	
	% в сырье	% от суммы	% в сырье	% от суммы	% в сырье	% от суммы
*Метионин**	0,12	2,50	0,14	1,90	0,09	2,51
*Валин**	**0,54**	**11,25**	0,51	6,94	0,21	5,87
Пролин	0,41	8,54	**0,84**	**11,43**	**0,42**	**11,73**
*Треонин**	0,33	6,88	0,37	5,03	0,22	6,15
Серин	0,26	5,42	0,33	4,49	0,23	6,42
Аланин	0,25	5,21	0,56	7,62	0,25	6,98
Глицин	0,18	3,75	0,36	4,90	0,13	3,63
Цистин	0,09	1,88	0,08	1,09	0,04	1,12
Глутаминовая кислота	**0,71**	**14,79**	**0,78**	**10,61**	0,32	8,94
Аспарагиновая кислота	0,38	7,92	0,57	7,76	**0,4**	**11,17**
Сумма АМК	*4,8*	*100*	***7,35***	*100*	*3,58*	*100*
в т.ч. незаменимых	*2,29*	*40,64*	***3,02***	*41,08*	*1,34*	*37,44*

**незаменимые аминокислоты*

Наименьшее присутствие АМК обнаружено в цветках (37,44%), среди которых преобладают пролин, глутаминовая кислота и лейцин+изолейцин. Суммарно, в надземной и подземной частях Лабазника вязолистного преобладают пролин и глутаминовая кислота, относящиеся к заменимым АМК.

Глутаминовая кислота является нейромедиатором, передающим импульсы в центральной нервной системе. Эта АМК играет важную роль в углеводном обмене и способствует проникновению кальция через гематоэнцефалический барьер. Пролин улучшает состояние кожи за счёт увеличения продукции коллагена и уменьшения его потери с возрастом, помогает восстановлению хрящевой поверхности суставов (в комплексе с витамином С), укрепляет связки и сердечную мышцу [6].

Вывод

Изучен аминокислотный состав надземной и подземной частей лабазника вязолистного. Обнаружено 17 АМК, преобладающими среди которых являются глутаминовая кислота и пролин. Суммарное содержание АМК составляет 3,43 %. Полученный аминокислотный профиль подчеркивает терапевтическую ценность лабазника вязолистного как источника заменимых и незаменимых АМК и позволяет рекомендовать его в дальнейшем для создания комплексных фитопрепаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сыровая А. О. Аминокислоты глазами химиков, фармацевтов, биологов: в 2-х томах, Том 1. Х.: «Щедра садиба плюс»; 2014: 228.

2. Краснов Е.А., Авдеева Е.Ю. Химический состав растений рода Filipendula (обзор). Химия растительного сырья. 2012; 4: 5–12.

3. Яковлев Г.П. Фармакогнозия. Лекарственное сырье растительного и животного происхождения. С.-П.: «СпецЛит»; 2013; 847.

4. Временная фармакопейная статья (ВФС) 42-1777-87 «Лабазника вязолистного цветки».

5. Авдеева Е.Ю., Краснов Е.А. Биологическая активность Filipendula ulmaria (Rosaceae). Растительные ресурсы. 2010; 3: 123-130.

6. Кольман Я., Рем К.-Г., Юрген В. Наглядная биохимия. М.: «Лаборатория знаний»; 2019; 509.

SUMMARY

STUDY OF AMINO ACID PROFILE OF THE OVERGROUND AND UNDERGROUND PARTS OF MEADOWSWEET GROWING IN VORONEZH REGION

Kuzmenko A.A., 4th year student
Voronezh State University;
1, Universitetskaya Sq., Voronezh, 197376, Russian Federation

The qualitative composition and quantitative amino content of amino acids of the Meadowsweet (*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.) Plant, *Rosaceae* family, growing on the territory of Voronezh region, are determined by the method of capillary electrophoresis. It is shown that most of the total amino acids are found in leaves of the meadowsweet – 7.35%, in roots – 4.8%, in flowers – 3.58%. At the same time it is noted, there is a high content of leucine + isoleucine, proline, glutamic and aspartic acids in leaves and flowers of the plant, and valine, arginine and glutamic acid in roots.

Key words: Meadowsweet, *Filipendula ulmaria*, *Amino acid composition, capillary electrophoresis.*

REFERENCES

1. Syrovaja A.O. Aminokisloty glazami himikov, farmacevtov, biologov: v 2-h tomah, Tom 1. H.: «Shhedra sadiba pljus»; 2014: 228. (in Russian).
2. Krasnov E.A., Avdeeva E.Ju. Himicheskij sostav rastenij roda Filipendula (obzor). Himija rastitel'nogo syr'ja. 2012; 4: 5–12. (in Russian).
3. Jakovlev G.P. Farmakognozija. Lekarstvennoe syr'e rastitel'nogo i zhivotnogo proishozhdenija. S.-P.: «SpecLit»; 2013; 847. (in Russian).
4. Vremennaja farmakopejnaja stat'ja (VFS) 42-1777-87 «Labaznika vjazolistnogo cvetki». (in Russian).
5. Avdeeva E.Ju., Krasnov E.A. Biologicheskaja aktivnost' Filipendula ulmaria (Rosaceae). Rastitel'nye resursy. 2010; 3: 123-130. (in Russian).
6. Kol'man Ja, Rem K.-G., Jurgen V. Nagljadnaja biohimija. M.: «Laboratorija znanij»; 2019; 509. (in Russian).

ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ ШРОТА ПОБЕГОВ СПАРЖИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

Лякишев Е.Ю., магистрант 2 года обучения, Павлюк Е.В., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Басевич А.В.**, канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** egor.lyakishev@pharminnotech.com

Исследованы технологические и сорбционные свойства шрота, полученного в процессе экстрагирования побегов спаржи лекарственной (*Asparagus officinalis L.*).

Ключевые слова: *побеги спаржи лекарственной, шрот, технологические свойства, адсорбционная активность.*

Производство любого продукта приводит к образованию отходов, утилизация которых во многих случаях является нецелесообразной. Поэтому современное промышленное производство ориентировано на создание безотходных технологий. Это направление особенно актуально для технологии фитопрепаратов, где сырье является продуктом природного происхождения и характеризуется высокой стоимостью.

Поскольку в проведенных ранее исследованиях для получения сухого экстракта из побегов спаржи лекарственной экстрагентом была выбрана вода очищенная [1] и отработанное сырье (шрот) не подвергалось воздействию органических растворителей, была проведена оценка перспективы дальнейшего использования шрота в процессах производства БАД к пище и косметических средств.

Для анализа возможности использования отработанного сырья в качестве наполнителя в производстве БАД в форме таблеток были определены его технологические свойства (таблица 1) по соответствующим методикам [2, 3].

Таблица 1

Технологические свойства шрота

Параметр	Значение
Фракционный состав	
Размер фракции, мм	*Количество данной фракции в шроте, %*
d<0,25 мм	5,78
0,25 -1 мм	36,44
1-2 мм	37,27
d>2 мм	20,51
Насыпная плотность, г/см^3	0,268
Сыпучесть, г/с	1,21
Прессуемость, Н	36,3

Из результатов исследования основных технологических свойств шрота видно, что данный объект имеет неоднородный фракционный состав, по величине насыпной плотности относится к легким порошкам [3], а также ввиду плохой прессуемости для применения в качестве наполнителя в технологии таблеток нуждается в грануляции с использованием высокоэффективных связующих веществ [4].

Ввиду неоднородного фракционного состава целесообразным представлялось изучение физико-химических свойств отдельных фракций. Было установлено, что прессуемость шрота зависит от размера его частиц (таблица 2).

Таблица 2

Прессуемость различных фракций

Размер фракции, мм	Прессуемость, Н
d<0,25 мм	18,2
0,25 -1 мм	29,0
1-2 мм	33,6
d>2 мм	34,7

Различие в прессуемости отдельных фракций можно объяснить наличием значительного количества пор, заполненных воздухом и остаточной влагой, в частицах большего размера, что способствует их адгезии.

Также в рамках оценки перспективы использования шрота в качестве наполнителя для таблеток были определены коэффициенты набухания для различных фракций в 0,1 н растворе соляной кислоты. Для этого таблетку определенной фракции шрота массой около 0,30 г опускали в 100 мл раствора 0,1 н соляной кислоты и оставляли набухать 1 ч. Затем избыток кислоты удаляли и взвешивали набухший шрот с точностью не менее 0,01 г.

Таблица 3

Набухаемость различных фракций в 0,1 н растворе HCl

Размер фракции, мм	Время распадаемости, с	Коэффициент набухания, $K_н$
d<0,25 мм	19	7,04
0,25 -1 мм	17	9,04
1-2 мм	15	1,02
d>2 мм	12	1,24

На основании данных, представленных в таблице 3, можно сделать вывод о том, что наибольшими коэффициентами набухания обладают фракции шрота с размером частиц 0,25 -1 мм и менее 0,25 мм. Также было установлено, что время распадаемости таблеток шрота уменьшается с увеличением размера частиц.

Ещё одним аспектом оценки перспективы использования шрота в технологии БАД и косметики в рамках исследования являлось определение адсорбционной активности фракций отработанного сырья с наименьшим диаметром частиц и соответственно наибольшей удельной поверхностью. Для оценки данного параметра была выбрана методика, где в качестве адсорбата используется 0,15 % водный раствор красителя метиленового синего, который сходен по свойствам с низкомолекулярными токсинами [5].

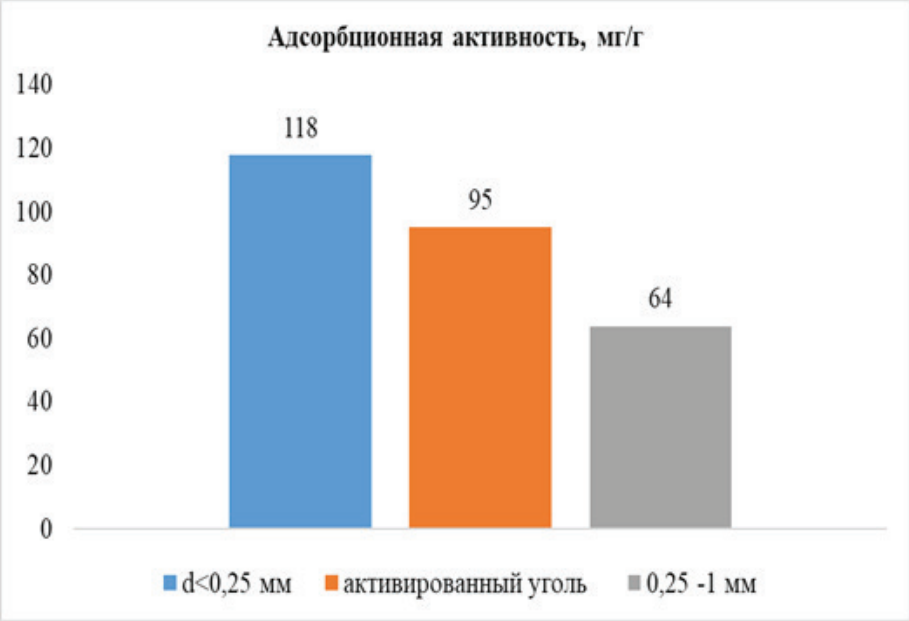


Рис. 1. Адсорбционная активность фракций шрота

Экспериментальные данные позволяют сказать о том, что фракция шрота с размером частиц менее 0,25 мм проявляет адсорбционную активность, несколько превышающую значение данного параметра, полученного в аналогичных условиях для активированного угля. В это же время фракция с размером частиц 0,25-1 мм проявляет себя в качестве адсорбента хуже, чем активированный уголь. Различия в адсорбционной активности между фракциями шрота можно объяснить большей удельной поверхностью частиц с размером менее 0,25 мм, что в свою очередь обеспечивает большую поверхность контакта твердой и жидкой фаз при взаимодействии адсорбента с раствором метиленового синего.

Выводы

Таким образом, в ходе проведенных исследований были определены технологические и сорбционные свойства шрота побегов спаржи лекарственной. Экспериментальные данные позволяют сделать вывод о том, что наиболее целесообразным является использование отработанного сырья в качестве адсорбента после предварительного измельчения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лякишев Е.Ю., Павлюк Е.В., Басевич А.В. Разработка технологии сухого экстракта из побегов спаржи лекарственной. Сборник материалов VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 14-15 ноября. – СПб.: Изд-во СПХФУ, 2018. – С. 216-218.

2. Государственная фармакопея РФ XIII изд. Том 2. ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков». [Электронное издание]. Режим доступа: http://www.femb.ru.

3. Технология готовых лекарственных средств: учебно-методическое пособие к практическим работам по дисциплине «Технология готовых лекарственных средств»/ сос. Буракова М.А., Марченко А.Л. – СПб.:Изд-во СПХФУ, 2018. – 120 с.

4. Чуешов В.И., Гладух Е.В. Технология лекарств промышленного производства: учебник для студ. высш. учеб. завед.: перевод с укр. в 2 ч. Ч.1 Винница: Нова книга; 2014: 696 с.

5. Решетников В.И. Оценка адсорбционной способности энтеросорбентов и их лекарственных форм. Химико-фармацевтический журнал, Пермская Государственная Фармацевтическая академия, 2003; 37(5): 28-32.

SUMMARY

PROPERTIES OF EXTRACTION CAKE OF ASPARAGUS OFFICINALIS SHOOTS

Liakishev E.U., 2nd year master student,
Pavliuk E.V., 1st year master student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Technological and sorption properties of extraction cake obtained in the process of extracting Asparagus officinalis shoots were investigated.

Key words: *shoots of Asparagus officinalis, extraction, technological properties, adsorption activity.*

REFERENCES

1. Lyakishev E.YU., Pavlyuk E.V., Basevich A.V. Razrabotka tekhnologii suhogo ehkstrakta iz pobegov sparzhi lekarstvennoj. Sbornik materialov VI Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem «Innovacii v zdorov'e nacii», Sankt-Peterburg, 14-15 noyabrya. – SPb.: Izd-vo SPHFU, 2018. – S. 216-218. (in Russian).

2. Gosudarstvennaya farmakopeya RF XIII izd. Tom 2. OFS.1.4.2.0016.15 «Stepen' sypuchesti poroshkov». [Elektronnoe izdanie]. Rezhim dostupa: http://www.femb.ru. (in Russian).

3. Tekhnologiya gotovyh lekarstvennyh sredstv: uchebno-metodicheskoe posobie k prakticheskim rabotam po discipline «Tekhnologiya gotovyh lekarstvennyh sredstv»/ sos. M.A. Burakova, A.L. Marchenko. – SPb.: Izd-vo SPHFU,2018. – 120 s. (in Russian).

4. Chueshov V.I., Gladuh E.V. Tekhnologiya lekarstv promyshlennogo proizvodstva: uchebnik dlya stud. vyssh. ucheb. zaved.: perevod s ukr. v 2 ch. CH.1 Vinnica: Nova kniga; 2014: 696 s. (in Russian).

5. Reshetnikov V.I. Ocenka adsorbcionnoj sposobnosti ehnterosorbentov i ih lekarstvennyh form. Himiko-farmacevticheskij zhurnal, Permskaya Gosudarstvennaya Farmacevticheskaya akademiya, 2003; 37(5): 28-32.

ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧИСЛОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИСТЬЕВ КРАПИВЫ, ЛИСТЬЕВ БЕРЕЗЫ И ЖЕНЬШЕНЯ БИОМАССЫ

Мишук М.Д., студ. 4 курса
Руководитель: **Пивоварова Н.С.**, канд. фарм. наук, научный сотрудник кафедры ПТЛП
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Россия

E-mail: mishuk.mari@mail.ru

Проведено исследование основных числовых показателей и фитохимический анализ крапивы листьев, березы листьев и женьшеня биомассы для определения возможности использования в качестве растительной субстанции в производстве готовой лекарственной формы.

Ключевые слова: *фитопрепараты, фитохимия, качественный анализ, показатели качества сырья, листья крапивы, листья березы, биомасса женьшеня, лекарственное растительное сырье.*

Известно, что нарушения в системе иммунитета связаны с возникновением воспалительно-инфекционных заболеваний, хронических состояний, вызывающих снижение работоспособности у взрослого населения. С целью повышения адаптационного потенциала актуально применение лекарственных средств, обладающих общеукрепляющим, адаптогенным, иммуномодулирующим действием [1]. Терапевтический эффект обуславливается природой веществ, используемых для получения готового препарата. Для разработки таких средств целесообразно использовать фитосубстанции и фитоэкстракты. При этом необходимо учитывать удобство применения лекарственной формы.

В качестве источника биологически активных веществ (БАВ) в исследовании выбраны березы листья (ФС.2.5.0005.15 Березы листья) [2], крапивы листья (ФС.2.5.0019.15 Крапивы двудомной листья) [2] и биомасса женьшеня настоящего, полученная при культивировании на среде Мурасиге – Скуга [1]. Все объекты высушены в сушилке конвективного типа (t=50°C). Берёзы листья содержат дубильные вещества, флаваноиды, сапонины, комплекс витаминов. Крапивы листья содержат витамины $К_1$, С, каротиноиды, дубильные вещества, флаваноиды. Женьшеня биомасса содержит тритерпеновые гликозиды, алкалоиды, фитостерины, дубильные вещества, витамины группы В, витамин С, большое количество макро- и микроэлементов [3].

Первый этап научно-исследовательской работы заключается в определении основных числовых показателей и проведении фитохимического анализа сырья для подтверждения качества и наличия ключевых БАВ. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1

Основные числовые показатели крапивы листьев, березы листьев и женьшеня биомассы

№	Наименование показателя	Сырьё		
		крапивы листья	березы листья	женьшеня биомасса
1.	Содержание примесей ОФС.1.5.3.0004.15	Не более 0,1 %	Не более 0,1 %	Не более 0,1 %
2.	Общая зола ОФС.1.2.2.2.0013.15	Не более 30,00 %	Не более 19,94 %	Не более 31,94 %
3.	Зола, нерастворимая в 10 % HCl ОФС.1.5.3.0005.15	Не более 9,68 %	Не более 8,68 %	Не более 8,06 %
4.	Содержание экстрактивных веществ (экстрагент – спирт этиловый 70 %) ОФС.1.5.3.0006.15	Не менее 39 %	Не менее 43,7 %	Не менее 50,8 %
5.	Влажность ОФС.1.5.3.0007.15	Не более 7,96 %	Не более 6,64 %	Не более 6,47 %

Качественный состав природных соединений, содержащихся в сырье, определяли с помощью общепринятых методов [4]. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Качественные реакции на основные группы веществ

Группа БАВ	Сырьё		
	березы листья	крапивы листья	женьшеня биомасса
Флаваноиды	++	+	+
Дубильные вещества	++	+	–
Сапонины	+	–	++

«+», «–», – степень интенсивности проявления качественной реакции.

Установлено наличие флаваноидов, дубильных веществ и сапонинов (табл. 2).

С помощью метода тонкослойной хроматографии обнаружено наличие не менее 7 флаваноидов в листьях березы и не менее 5 флаваноидов в листьях крапивы. Идентифицированы в крапивы листьях – хло-

рогеновая кислота и кверцетин, в березы листьях – кверцетин и рутин. Анализ проводили в системе растворителей: н-бутанол – ледяная уксусная кислота – вода (4:1:5), с использованием пластин «Sorbfil».

Выводы

Результаты, полученные при проведении фитохимического анализа и определения числовых показателей качества, подтверждают подлинность и доброкачественность сырья, используемого на последующих этапах разработки лекарственного средства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пивоварова Н.С. 2016. Разработка состава и технологии адаптогенных дентальных пленок на основе биомассы полисциаса: диссертация... канд. фарм. наук.: 14.04.01; [Место защиты: ФГБОУ ВО СПХФА Минздрава РФ]. – С-Пб. – 142 с

2. Министерство Здравоохранения РФ Государственная фармакопея Российской Федерации. Издание XIV. Том II.//Федеральная электронная медицинская библиотека. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_2/HTML/index.html (дата обращения 10.02.2019)

3. 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, 2015. – 168 с.

4. Минина С.А., Каухова И.Е. Химия и технология фитопрепаратов. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2009. – 560 с.

SUMMARY

PHYTOCHEMICAL ANALYSIS AND DETERMINATION OF NUMERICAL PARAMETERS OF LEAVES OF NETTLE, LEAVES OF BIRCH AND GINSEN BIOMASS

Mischuk M.D., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The study of the main numerical parameters and phytochemical analysis of nettle leaves, birch leaves and ginseng biomass to determine the possibility of using as a plant substance in the production of finished dosage form.

Key words: *phytopreparations, phytochemistry, qualitative analysis, quality indicators of raw materials, nettle leaves, birch leaves, ginseng biomass, medicinal plant raw materials.*

REFERENCES

1. Pivovarova N.S. 2016. Development of structure and technology the adaptogenic of dental films on the basis of biomass of a polistsias: thesis... : 14.04.01; [Place of protection: FGBOU VO SPHFA of the Russian Ministry of Health]. – S-Pb. – 142 p.

2. Phytochemical and commodity analysis of medicinal plant materials: guidelines for laboratory classes on pharmacognosy / ed. L.S. Teslov. – 3rd ed., Corr. – SPb.: SPCPA Publishing House, 2015. – 168 p.

3. Ministry of Health of the Russian Federation State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Edition XIV. Volume II. // Federal Electronic Medical Library. [Electronic resource]. – Access mode: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_2/HTML/index.html (access date 10.02.2019)

4. Minina S.A., Kaukova I.E. Chemistry and technology of herbal remedies. – M.: GEOTAR-MED, 2009. – 560 p.

ПОЛУЧЕНИЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА ИЗ КОРНЕЙ СОЛОМОЦВЕТА ДВУЗУБОГО

Нгуен Тхи Нган, асп. 3 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: nganbn1504@gmail.com

Получение сухого экстракта из корней соломоцвета двузубого путем ультразвуковой экстракции и определение основных показателей его качества.

Ключевые слова: *сухой экстракта, корень, соломоцвет двузубый, сапонин.*

Соломоцвет двузубый (Achyranthes bidentata Blume) – травянистое растение из семейства амарантовых – Amaranthaceae, произрастающее в тропических и субтропических регионах Азии.

В качестве лекарственного растительного сырья (ЛРС) чаще используют корни. Они широко применяются как в традиционных, так и в официальных китайской и вьетнамской медицинах, а также в других странах [1]. Оказывает противовоспалительное, антибактериальное и иммуномодулирующее действие. Кроме того, современные фармакологические исследования показали, что, корни соломоцвета еще обладают диуретическим, антиоксидантным, антиостеопорозным и нейропротекторным действием [2].

Целью настоящей работы – получение сухого экстракта на основе корней соломоцвета двузубого и определение показателей его качества.

Экспериментальная часть

Исходными материалами для изготовления экстракта были корни соломоцвета двузубого, приобретенные в фирме VIETMEC, г. Ханой, Вьетнам, собранные в 2017 г.

Экстракт из корней соломоцвета получали методом ультразвуковой экстракции [3]. С целью очистки полученного извлечения отстаивали в плотно закрытой емкости при температуре 5–8 ^{0}C в течение 3 суток и фильтровали через бумажный фильтр. Очищенную вытяжку выпаривали под вакуумом и высушивали в вакуум-сушильном шкафу при температуре 60^{0}C до остаточного влагосодержания в экстракте не более 5%. Сухой экстракт измельчали до размера частиц 0,5 – 1,0 мм. В результате получили порошок от золотисто – коричневого до желто- коричневого цвета, со слабым специфическим запахом и сладким вкусом (рис. 1).

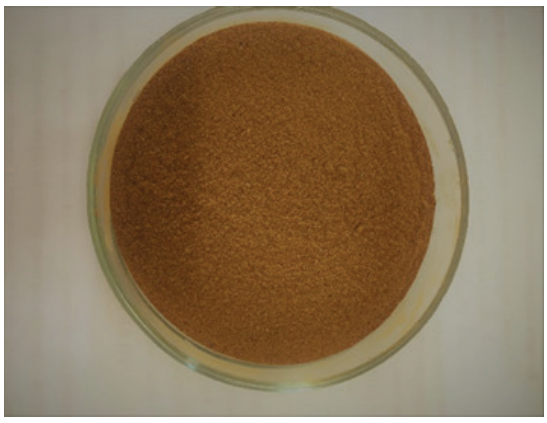


Рис 1. Сухой экстракт корней соломоцвета двузубого (СЭКСД)

Стандартизацию экстракта корней соломоцвета сухого проводили по показателям: внешний вид, подлинность, содержание действующих веществ (количественное определение сапонинов) и потеря в массе при высушивании.

Для подтверждения подлинности сухого экстракта по наличию сапонинов использовали метод ТСХ на пластинах Sorbfil. Извлечение после гидролиза хроматографировали в системе: н- бутанол –этанол – 25%

раствор аммиака (7:2:5) и после того пластинки обрабатывали 20% раствором кислоты серной. В результате исследования обнаружено одно пятно, совпадающее по окраске (фиолетового цвета), и значению Rf (0,9±0,01) со стандартом олеаноловой кислоты.

Содержание суммы тритерпеновых сапонинов в пересчете на олеаноловую кислоту проводили методом спектрофотометрии [4]. В результате статистической обработки данных трёх параллельных измерений установлено, что общее содержание сапонинов в сухом экстракте корней соломоцвета двузубого составило 5.75±0.34 %.

Определение потери в массе при высушивании СЭКСД проводили в соответствии с ОФС «Потеря в массе при высушивании», ГФ XIV и составило 2.76±0.05%.

Выводы

Получен сухой экстракт из корней соломоцвета двузубого и определены показатели его качества: описание, подлинность, содержание действующих веществ и потеря в массе при высушивании.

Сухой экстракт корней соломоцвета представляет собой порошок с размером частиц от 0,1 до 0,5 мм, золотисто-коричневый или желто-коричневый цвет, со слабым специфическим запахом и сладким вкусом. Установлено, что содержание суммы тритерпеновых сапонинов в пересчете на олеаноловую кислоту в экстракте составило 5.75±0.34 %. Методом ТСХ в экстракте идентифицирована олеаноловой кислоты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нгуен Т. Н., Ожигова М. Г. Соломоцвет двузубый (Achyranthes bidentata Blume)- перспективные источники лекарственных средств. Сборник материалов VII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего». СПб.: Изд-во СПХФА; 2017: 559-561.

2. Wang, Qiu-Hong, et al. Three new phytoecdysteroids containing a furan ring from the roots of Achyranthes bidentata Bl. Molecules. 2011; 16 (7) : 5989-5997.

3. Нгуен Т. Н., Ожигова М. Г. Изучение влияния различных факторов на эффективность экстрагирования сапонинов из корней соломоцвета двузубого. Сборник научных трудов научно-методический конференции «IV Гаммермановские чтения». СПб.: Изд-во СПХФУ; 2019 : 239-242.

4. Нгуен Т. Н., Ожигова М. Г. Изучение сапонинов корней соломоцвета двузубого. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018; 3 (24): 148-152.

SUMMARY

OBTAINING DRY EXTRACT OF ROOTS ACHYRANTHES BIDENTATA

Nguyen Thi Ngan, 3st year aspirant
St-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Obtaining dry extract of roots Achyranthes bidentata by ultrasonic extraction and determining the main indicators of its quality.

Key words: *dry extract, root, Achyranthes bidentata, saponin.*

REFERENCES

1. Nguyen T.N., Ozhigova M.G. Achyranthes bidentata Blume – promising sources of drugs. Collection of materials of the VII All-Russian Scientific Conference of Students and Postgraduates with International Participation “Young Pharmacy – Potential of the Future”. SPb.: Publishing house SPCPA; 2017: 559-561.

2. WANG, Qiu-Hong, et al. Three new phytoecdysteroids containing a furan ring from the roots of Achyranthes bidentata Bl. Molecules. 2011; 16 (7) : 5989-5997.

3. Nguyen T.N., Ozhigova M. G. Study of the influence of various factors on the efficiency of extraction of saponins from the roots of Achyranthes bidentata. Collection of scientific papers scientific and methodical conference «IV Hammerman readings». SPb.: SPCPU publishing house; 2019:

4. Nguyen T.N., Ozhigova M. G. Study of saponins in roots of Achyranthes bidentata blume. Development and registration of medicines. 2018; 3 (24): 148-152.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА СУХОГО ЭКСТРАКТА СТОЛБИКОВ С РЫЛЬЦАМИ КУКУРУЗЫ

Нгуен Тхи Нган, асп. 3 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: nganbn1504@gmail.com

Исследовано технологические характеристики сухого экстракта из столбики с рыльцами кукурузы с целью дальнейшего его использования в качестве фармацевтической субстанции для получения готовых лекарственных форм.

Ключевые слова*: сухой экстракт, столбики с рыльцами кукурузы, флавоноид.*

Кукуруза обыкновенная (Zea mays L., Gramíneae) – растение, имеющее пищевое и лекарственное значение. В официнальной медицине используют часть соцветия – столбики с рыльцами кукурузы (СРК), имеющие традиционное название «кукурузные рыльца».

Кукурузные рыльца применяются в народной и официальной медицине разных стран мира. Современные фармакологические исследования доказали, что, кроме желчегонного, диуретического, гемостатического действия, кукурузные рыльца еще обладают противовоспалительным, нейропротекторным, гипогликемическим, антидиабетическим действием [1]. В медицине кукурузные рыльца используют в виде жидких экстрактов, настоев и отваров.

Цель настоящей работы – изучение технологических характеристик сухого экстракта из столбиков с рыльцами кукурузы.

Экспериментальная часть.

В качестве исходного растительного сырья использовали столбики с рыльцами кукурузы, приобретенные в аптечной сети, выпущенные ООО «Здоровье» серия 003326.

Экстракт из столбиков с рыльцами кукурузы получали методом ультразвуковой экстракции [2]. Для получения сухого экстракта растворитель удаляли под вакуумом и сушили в вакуум-сушильном шкафу при температуре 60 °С до остаточной влажности, не превышающей 5%. В результате получили порошок красно-коричневного цвета со специфическим запахом.

Сухой экстракт как фармацевтическая субстанция должен обладать соответствующими функционально-обусловленными характеристиками: сыпучесть, угол естественного откоса, насыпная (объемная) плотность и остаточная влажность.

Насыпная (объемная) плотность представляет собой массу единицы объема свободно насыпанного порошкообразного материала. Насыпная плотность зависит от формы, размера, плотности частиц порошка и его влажности.

Сыпучесть является комплексной характеристикой, определяемой дисперсностью и формой частиц, влажностью масс, гранулометрическим составом.

Угол естественного откоса – угол между образующей конуса сыпучего материала и горизонтальной плоскостью.

Определение сыпучести, угла естественного откоса, насыпной плотности проводили в соответствии с ОФС « Степень сыпучести порошков», ГФ XIV.

Определение потери в массе при высушивании проводили в соответствии с ОФС «Потеря в массе при высушивании», ГФ XIV.

Важной характеристикой фармацевтической субстанции является количественное содержание биологических активных веществ. В качестве биологических активных веществ сухого экстракта из столбиков

с рыльцами кукурузы определяли сумму флавоноидов. Содержание суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин проводили методом дифференциальной спектрофотометрии при длине волны 398 нм, с предварительным проведением реакции комплексообразования с алюминия хлоридом [3].

Результаты эксперимента представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели качества сухого экстракта столбиков с рыльцами кукурузы

N п/п	Показатель	Сухой экстракт столбиков с рыльцами кукурузы
1	Описание	Порошок с размером частиц от 0,1 до 0,5 мм, красно-коричневый цвет, со специфическим запахом
2	Сыпучесть, г/сек	0.24 ± 0.04
3	Угол естественного откоса, град	57 ± 4.7
4	Насыпная плотность, г/см³	465 ± 9
5	Потеря в массе при высушивании, %	3.42 ± 0.32
6	Содержание суммы флавоноидов, %	2.52 ± 0.07

Выводы

Проведено исследование по изучению технологических показателей сухого экстракта, показано, что он обладает низкими технологическими свойствами. Об этом свидетельствует угол естественного откоса, низкая сыпучесть и высокая влажность. Таким образом, при использовании сухого экстракта кукурузных рылец в качестве фармацевтической субстанции для получения готовых лекарственных форм рекомендуется использовать вспомогательные вещества, улучшающие его технологические свойства, или использовать предварительное гранулирование

ЛИТЕРАТУРА

1. Hasanudin K., Hashim P., Mustafa S. Corn silk (Stigma maydis) in healthcare: a phytochemical and pharmacological review. Molecules. 2012; 17(8). 9697-9715.

2. Нгуен Т. Н., Ожигова М. Г. Экстрагирование флавоноидов столбиков с рыльцами кукурузы с использованием ультразвука. 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; 471-472.

3. Е. Б. Никифорова. Совершенствование технологии, стандартизации жидкого экстракта и получение водоэкстрагируемого фитокомплекса в условиях малоотходной переработки кукурузных рылец. Дисс. … канд. фарм. наук. Пятигорск. 2007; 174.

SUMMARY

QUALITY EVALUATION OF CORN SILK DRY EXTRACT

Nguyen Thi Ngan, 3st year aspirant
St-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Technological characteristics of dry extract of corn silk were studied in order to further its use as a pharmaceutical substances for the production of finished dosage forms.

Key words*: dry extract, corn silk, flavonoid.*

REFERENCES

1. Hasanudin K., Hashim P., Mustafa S. Corn silk (Stigma maydis) in healthcare: a phytochemical and pharmacological review. Molecules. 2012; 17(8). 9697-9715.

2. Nguyen T. N., Ozigova M. G. Extraction of flavonoids of corn silk using ultrasound. Collection of materials of the VIII All-Russian Scientific Conference of Students and Postgraduates with International Participation "Young Pharmacy – Potential of the Future", St. Petersburg, April 23-24, 2018 – St. Petersburg: SPCU publishing house. 2018; 471-472

3. E. B. Nikiforova. 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.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТЕХНОЛОГИЙ МИКРОКЛОНАЛЬНОГО РАЗМНОЖЕНИЯ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ В КУЛЬТУРУ ВИДОВ РОДА ДОННИК

Некрасова Д.А., студ. 3 курса

Руководитель: **Повыдыш М.Н.**, д.б.н., канд. фарм. н.

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

E-mail: **nekrasovadasha22@mail.ru**

Рассмотрена возможность введения в культуру *in vitro* донника лекарственного и донника волосистого, а также изучение их качественного состава в сравнении с интактным растением, выращенным на территории питомника лекарственных растений Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета.

Ключевые слова: *донник лекарственный, донник волосистый, микроклональное размножение растений, растения in vitro.*

Использование клеточной биотехнологии в лекарственном растениеводстве дает возможность разработать новые подходы к получению лекарственных веществ, а также растений-продуцентов с большим содержанием целевых биологически-активных веществ.

Микроклональное размножение – получение *in vitro*, в стерильных условиях, растений, генетически идентичных исходному экспланту. Культивирование растений *in vitro* широко используется в сельском хозяйстве, садоводстве и цветоводстве, играет большую роль для сохранения и размножения редких, трудно культивируемых видов растений.

В 2018 году в Санкт-Петербургском химико-фармацевтическом университете была начата работа по фитохимическому анализу растений *in vitro*. Объектами исследования являлись донник лекарственный (донник желтый) (*Melilotus officinalis* L.) и донник волосистый (*Melilotus hirsutus* Lipsky), культивируемые *in vitro*.

Донник лекарственный (донник желтый) (*Melilotus officinalis* L.) распространен повсеместно в европейской части России. В траве донника лекарственного содержатся кумарины и их производные, флавоноиды, полисахариды, фенолкарбоновые кислоты и другие классы соединений. Основным действующим веществом препаратов донника лекарственного считается кумарин, который угнетает центральную нервную систему, обладает противосудорожным и наркотическим действием.

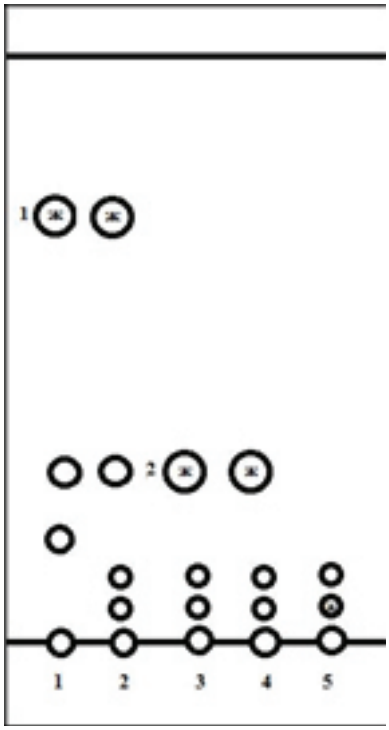
Донник волосистый (*Melilotus hirsutus* Lipsky) распространен на Кавказе. В отличие от донника желтого, его химический состав и биологическая активность практически не изучены. Растение культивируется в качестве кормового и медоносного. Однако представляет интерес возможность его использования в качестве лекарственного растения наряду с донником лекарственным.

Целью данного исследования является изучение целесообразности введения донника волосистого и донника лекарственного в культуру *in vitro* с использованием технологий клонального микроразмножения, изучение химического состава полученных растений в сравнении с растениями, выращенными в открытом грунте в питомнике лекарственных растений СПХФУ.

Растительные образцы культивировались при температуре 23–26 °С и относительной влажностью воздуха 65–70 %. Для фитохимических исследований использовали высушенные при 40°С побеги и корни, а также образцы питательной среды после черенкования растений. Извлечения получали 95% спиртом

этиловым при соотношении сырья и экстрагента 1:15, затем фильтровали и концентрировали на роторно-пленочном испарителе при пониженной температуре. Полученные извлечения наносили на пластинку «Сорбфил» для тонкослойной хроматографии.

Сравнительный анализ качественного состава кумаринов проводили методом ТСХ в системе растворителей н-бутанол, насыщенный водой. Хроматограммы просматривали в УФ-свете и затем проявляли раствором диазосульфокислоты. В извлечениях из корней донника волосистого и донника лекарственного, культивируемых *in vitro*, было обнаружено не менее двух соединений, относящихся к группе кумаринов (Rf = 0.76) (рис. 1.). Среди веществ, выделенных из побегов исследуемых растений также были обнаружены кумарины одинакового состава (Rf = 0.38). Было показано, что качественный состав кумаринов, выделенных из образцов донника волосистого и донника желтого, идентичен.



1. Донник волосистый корни (*in vitro*)
2. Донник лекарственный корни (*in vitro*)
3. Донник волосистый трава (*in vitro*)
4. Донник лекарственный трава (*in vitro*)
5. Донник лекарственный трава

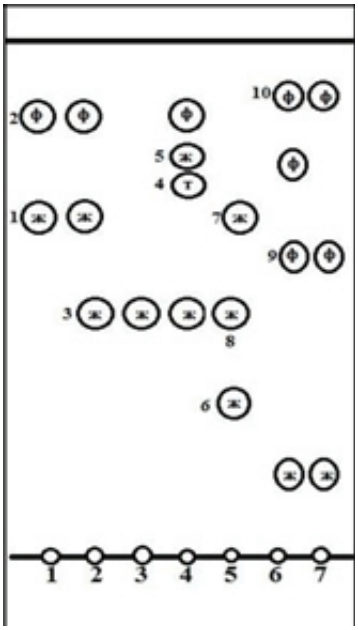
Rf_1 =0.76

Rf_2=0.38

Рис. 1. Тонкослойная хроматограмма на присутствие кумаринов

Качественный состав флавоноидов изучали методом одномерной ТСХ в системе БУВ 4:1:2. Хроматограммы просматривали в УФ-свете до и после проявления 3% раствором $AlCl_3$. В извлечениях из корней видов донника обнаружен один общий компонент, относящийся к флавоноидам (Rf=0.60) и один, относящийся к фенольным кислотам (Rf=0.83) (рис. 2). Качественный состав флавоноидов в извлечениях из побегов донника волосистого и донника лекарственного различен: помимо идентичных пятен (Rf = 0.49), в доннике лекарственном обнаружены и другие соединения (Rf = 0.64, Rf = 0.82). В траве интактного растения обнаружены флавоноиды (Rf = 0,38, Rf=0.60, Rf=0.50) при этом, один компонент соответствует ранее обнаруженному и в доннике лекарственном, и в доннике волосистом (Rf = 0.50).

В извлечениях из питательной среды обнаружено два пятна, отнесенных нами к фенольным кислотам (Rf=0.40, Rf=0,77), которые не характерны для извлечений из растительного материала (побегов и корней) (рис. 2).



1. Донник волосистый корни (*in vitro*)
2. Донник лекарственный корни (*in vitro*)
3. Донник волосистый трава (*in vitro*)
4. Донник лекарственный трава (*in vitro*)
5. Донник лекарственный трава
6. Донник волосистый пит. среда
7. Донник лекарственный пит. среда

Рис. 2. Тонкослойная хроматограмма на присутствие флавоноидов и фенольных кислот

Rf_1=0.60 Rf_2=0.83 Rf_3=0.49 Rf_4=0.64 Rf_5=0.82
Rf_6=0.38 Rf_7=0.60 Rf_8=0.50 Rf_9 = 0.40 Rf_{10} =0.75

Полученные в ходе нашего исследования данные были объединены в диаграмме Венна (рис. 3).



Рис. 3. Диаграмма Венна по полученным данным

Вышеизложенные результаты показали, что качественный состав фенольных соединений донника лекарственного, культивируемого *in vitro*, приближен к таковому у интактного растения, однако были обнаружены БАВ, нехарактерные для растения, произрастающего в природных условиях, поэтому дальнейшее исследование компонентного состава растений, культивируемых *in vitro*, а также идентификация обнаруженных веществ с использованием современных методов анализа (ВЭЖХ), представляет значительный интерес. Является целесообразным дальнейшее изучение химического состава донника волосистого, несмотря на то, что его качественный состав беднее, чем таковой у донника желтого, однако целевые группы БАВ имеют значительное сходство.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пивоварова Н. С., Повыдыш М. Н., Каухова И. Е., Лужанин В. Г. Коллекция штаммов лекарственных растений СПХФУ, как научная база для разработки инновационных лекарственных средств // Тезисы докладов XI Международной конференции «Биология клеток растений *in vitro* и биотехнология», с. 182.
2. Растительные ресурсы России. Том 3. 2010. Семейства Fabaceae – Apiaceae. Под ред. А.Л. Буданцева, СПб.; Товарищество научных изданий КМК, 604 с.

SUMMARY

PROSPECTS OF USE TECHNOLOGIES OF MICROCLONAL REPRODUCTIONS FOR INTRODUCTION IN CULTURE SPECIES FROM THE GENUS MELILOTUS

Nekrasova D.A., 3rd year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The possibility of introducing *in vitro Mellilotus officinalis* and *Melilotus hirsutus* into culture, as well as studying their qualitative composition in comparison with the intact plant grown on the territory of the nursery garden of the St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

***Key words**: melilotus officinalis, melilotus hirsutus, microclonal reproduction, plants in vitro*.

REFERENCES

1. Pivovarova N. S., Povydysh M. N., Kaukhova I. Ye., Luzhanin V. G. Kollektsiya shtammov lekarstvennykh rasteniy SPCPU, kak nauchnaya baza dlya razrabotki innovatsionnykh lekarstvennykh sredstv // Tezisy dokladov XI Mezhdunarodnoy konferentsii «Biologiya kletok rasteniy *in vitro* i biotekhnologiya», p. 182.
2. Rastitel'nyye resursy Rossii. Tom 3. 2010. Semeystva Fabaceae – Apiaceae. Pod red. A.L. Budantseva, SPb.; Tovarishchestvo nauchnykh izdaniy KMK, 604 p.

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ, БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ЭКСТРАКТА ТИМЬЯНА ПОЛЗУЧЕГО

Оразбаева П.З.[1], соискатель; Шакаримова К.К.[1], докторант PhD 3 курса
Руководители: **Ивасенко С.А.**[1], докт. фарм. наук, проф.,
Ахметова С.Б.[1], канд. мед. наук, **Скалица-Возняк К.**[2], доктор PhD
[1]Медицинский университет Караганды;
100008, Караганда, ул. Гоголя, д. 40, Республика Казахстан
[2]Медицинский университет в Люблине;
20-059, Люблин, Al. Рацлавицкий 1, Польша

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

Разработан способ получения сухого ультразвукового экстракта лекарственного растительного сырья тимьяна ползучего, произрастающего на территории Центрального Казахстана, обладающего выраженным бактерицидным действием в отношении *Helicobacter pylori*, выраженной антимикробной активностью и отхаркивающим действием, при этом не токсичен.

***Ключевые слова:** Тимьян ползучий, ультразвуковой экстракт, биологические свойства, острая токсичность.*

Трава тимьяна ползучего (*Thymus serpyllum* L.s.l.) включена в Государственные Фармакопеи Российской федерации, Казахстана, Британии и других стран, в официальной медицине применяется как лекарственное растительное сырье, обладающее антимикробным и отхаркивающим действием, используется в виде отваров и настоев. В фармацевтической промышленности трава тимьяна ползучего используется при

производстве галеновых препаратов (настоек, жидких экстрактов, полученных метод реперколяции), которые входит в состав комплексных лекарственных средств, применяемых в терапии заболеваний верхних дыхательных путей в качестве отхаркивающего средства [1].

Целью нашей работы является разработка способа извлечения суммы экстрактивных веществ из тимьяна ползучего с применением ультразвуковой экстракции, изучение биологических свойств и острой токсичности полученного сухого ультразвукового экстракта.

Экспериментальная часть

Надземная часть тимьяна ползучего была собрана в горно-лесном массиве Каркаралинска Карагандинской области Республики Казахстан (N 49°38395′; E 75°47577′), в июне–июле 2016 г., в фазу полного цветения. Лекарственное растительное сырье тимьяна ползучего трава идентифицировано в соответствии с Государственной фармакопей Республики Казахстан [2].

Нами впервые проведена двукратная ультразвуковая экстракция воздушно-сухого сырья травы тимьяна ползучего (листья, цветочные корзинки и тонкие стебли), измельченного до размера 2-3 мм, смесью этанол:вода в соотношении 7:3, без замачивания, соотношение сырья и растворителя 1:20, на ультразвуковой установке при частоте ультразвукового излучения 40 кГц, при комнатной температуре (20-22° С), в течение 30 минут. После ультразвуковой обработки жидкие экстракты отфильтровали, объединили и упарили экстрагент на роторном испарителе при температуре 50ºС досуха. Выход ультразвукового экстракта тимьяна ползучего составляет 14,25±0,10 % в пересчете на воздушно-сухое сырье.

Предлагаемый нами способ получения суммы экстрактивных веществ из тимьяна ползучего, за счет применения ультразвуковой экстракции, характеризуется высокой производительностью технологического процесса, низким расходом экстрагента, исключением трудоемких и времязатратных процедур, что делает его доступным, рациональным и экономичным [3].

Исследование антимикробной и противогрибковой активности проводили по методикам [4, 5], методом разведений с использованием бульона Мюллера-Хинтона. Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) тестируемого экстракта оценивались в отношении контрольных штаммов микроорганизмов из Американской коллекции типовых культур (АТСС), включая 9 штаммов грамположительных бактерий, 6 штаммов грамположительных бактерий и 5 штаммов грибов. Минимальные бактерицидные концентрации (МБК) определяли по методике [6]. Соотношения МБК/МИК рассчитывали для определения бактерицидного или бактериостатического эффекта исследуемого экстракта. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты изучения антимикробной активности ультразвукового экстракта тимьяна ползучего

Микроорганизмы	МИК мг/мл	МБК мг/мл	МБК/МИК соотношение
Грамположительные бактерии			
Staphylococcus aureus ATCC6538	**2.5**	**2.5**	1
Staphylococcus epidermidis ATCC12228	**1.25**	**1.25**	1
Staphylococcus aureus ATCC25923	**1.25**	**2.5**	2
Micrococcus luteus ATCC10240	**1.25**	**2.5**	2
Bacillus subtilis ATCC6633	**1.25**	**1.25**	1
Bacillus cereus ATCC10876	**2.5**	>20	>8
Streptococcus pneumoniae ATCC 49619	5	5	1
Streptococcus pyogenes ATCC 19615	5	10	2
Streptococcus mutans ATCC 25175	5	5	1
Грамотрицательные бактерии			
Salmonella typhimurium ATCC14028	10	10	1

Микроорганизмы	МИК мг/мл	МБК мг/мл	МБК/МИК соотношение
Klebsiella pneumoniae ATCC13883	**1.25**	**1.25**	1
Proteus mirabilis ATCC12453	**2.5**	**2.5**	1
Escherichia coli ATCC25922	10	10	1
Pseudomonas aeruginosa ATCC9027	5	10	2
Helicobacter pylori ATCC43504	**0.625**	**1.25**	2
Грибы			
Candida albicans ATCC102231	>20	10	
Candida albicans ATCC2091	>20	10	
Candida parapsilosis ATCC22019	5	10	2
Candida glabrata ATCC 90030	10	10	1
Candida krusi ATCC 14243	5	10	2
Примечание: > 10 – отсутствие активности, 5-10 – слабая активность, 2,5-5 – умеренно выраженная активность, < 2,5 – выраженная активность.			

По результатам исследования впервые установлено, что ультразвуковой экстракт тимьяна ползучего обладает выраженным антибактериальным действием в отношении *Helicobacter pylori* ATCC43504, минимальная ингибирующей концентрации (МИК) составляет 0,625 мг/мл, минимальная бактерицидная концентрация (МБК) – 1,25 мг/мл. Ультразвуковой экстракт тимьяна ползучего обладает выраженным антимикробным действием по отношению к грамположительным штаммам *Staphylococcus aureus* ATCC6538, *Staphylococcus epidermidis* ATCC12228, *Staphylococcus aureus* ATCC25923, *Micrococcus luteus* ATCC10240, *Bacillus subtilis* ATCC6633 в концентрации от 1,25 до 2,5 мг/мл, и вызывает задержку роста культур *Bacillus cereus* ATCC10876 в концентрации 2,5 мг/мл. Так же выраженным антимикробным действием в отношении грамотрицательных штаммов *Klebsiella pneumoniae* ATCC13883 и *Proteus mirabilis* ATCC12453 в концентрации от 1,25 до 2,5 мг/мл.

Для исследования отхаркивающего действия ультразвукового экстракта тимьяна ползучего использовали модель изучения моторной функции мерцательного эпителия пищевода лягушки по методике В.В. Гацура. Экспериментальная работа выполнена на осенних лягушках *Rana Temporarea*. Препаратом сравнения является сироп Бронхикум С (Sanofi, Франция) – отхаркивающее средство растительного происхождения, который содержит жидкий экстракт травы тимьяна обыкновенного (*Thymus vulgaris* L.). Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты исследования отхаркивающей активности ультразвукового экстракта тимьяна ползучего

Образец	Коэффициент ускорения (КУ)	Увеличение двигательной активности
Ультразвуковой экстракт тимьяна ползучего	0,67	49 %
Препарат сравнения Бронхикум С	0,66	52,5 %

Как видно из таблицы 2, при аналогичных значениях коэффициентов ускорения ультразвукового экстракта тимьяна ползучего (0,67) и препарата сравнения (0,66), испытуемый образец повышает двигательную активность мерцательного эпителия лягушки на 49%, следовательно, обладает отхаркивающим действием, сопоставимым с препаратом сравнения – сиропом Бронхикум С.

Изучение острой токсичности ультразвукового экстракта тимьяна ползучего в эксперименте *in vivo* проводили согласно «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ». На основании полученных данных, ультразвуковой экстракт тимьяна ползучего

отнесен к группе «Практически нетоксично» (V класс токсичности) по классификации Е.А. Лужникова. Средняя доза ультразвукового экстракта тимьяна ползучего, вызывающая гибель половины членов испытуемой группы (LD_{50}), в опытах не установлена, так как введение максимально технически достижимой концентрации 5 г в 5 мл ДМСО (16.7 г/кг), гибели животных не вызывала.

Выводы

Впервые получен ультразвуковой экстракт тимьяна ползучего, произрастающего на территории Центрального Казахстана. Способ получения суммы экстрактивных веществ из тимьяна ползучего, за счет применения ультразвуковой экстракции, характеризуется высокой производительностью технологического процесса, низким расходом экстрагента, исключением трудоемких и времязатратных процедур, что делает его доступным, рациональным и экономичным.

Ультразвуковой экстракт тимьяна ползучего, обладающий выраженным антибактериальным действием в отношении *Helicobacter pylori*, выраженной антимикробной активностью и отхаркивающим действием, при этом не токсичный, является перспективной субстанций для создания новых лекарственных средств растительного происхождения.

ЛИТЕРАТУРА

1. ЛСР-002826/07 от 30.10.2017; ФСП 42–2627–08 «Чабреца экстракт жидкий субстанция» ОАО «Фармстандарт–Томскхимфарм». Введ.29.12.2008. М., 2008: 14.

2. Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т. 2. Алматы: Изд. дом «Жибек жолы», 2009: 804.

3. Заявка на Евразийский патент № 201800259 от 09.04.2018 г. Способ получения ультразвукового экстракта из тимьяна ползучего (*Thymus serpyllum* L.s.l.), обладающего антибактериальным действием в отношении *Helicobacter pylori* / Оразбаева П.З., Шакаримова К.К., Ивасенко С.А., Ахметова С.Б., Лосева И.В.

4. Malm A. et al. Anti-*Helicobacter pylori* activity *in vitro* of chamomile flowers, coneflower herbs, peppermint leaves and thyme herbs – a preliminary report. Curr. Issues Pharm. Med. Sci., 2015; 28: 30-32.

5. French GL. Bactericidal agents in the treatment of MRSA infections-the potential role of daptomycin. J. Antimicrob Chemother, 2006; 58: 1107-1117.

6. Grebneva N. Some pharmacological properties of water extracts of the plant collection "Polestell" for the treatment of pulmonary diseases. Plant resources, 1999; 35: 25-34.

SUMMARY

METHOD OF OBTAINING, BIOLOGICAL PROPERTIES AND ACUTE TOXICITY OF ULTRASOUND EXTRACT THYMUS SERPYLLUM L.

Orazbayeva P.Z., researcher; Shakarimova K.K., 3rd year PhD student
Karaganda Medical University;
40, Gogol st., 10008, Karaganda, Republic of Kazakhstan

Developed a method of obtaining dry ultrasound extract of medicinal plant materials *Thymus serpyllum* growing on the territory of Central Kazakhstan, had a pronounced bactericidal action towards *Helicobacter pylori*, had pronounced antimicrobial activity and expectorant action, at the same time it is not toxic.

Key words: *Thymus serpyllum, ultrasound extract, biological properties, acute toxicity.*

REFERENCES

1. LSR-002826/07 ot 30.10.2017; FSP 42–2627–08 «Chabreca extract jidkii substanciya» OAO «Pharmstandard-Tomskhimpharm» Vved.29.12.2008. M., 2008: 14.

2. Gosudarstvennaya pharmacopeja Respublici Kazakhstan. T. 2. Almaty: Izd. dom «Jibek joly», 2009: 804.

3. Zajavka na Evraziiskii patent № 201800259 ot 09.04.2018 g. Sposob polucheniya ultrazvukovogo extacta iz timyana polzuchego (*Thymus serpyllum* L.s.l.), obladayushego antibacterialnym deistviem v otnoshenii *Helicobacter pylori* / Orazbayeva P.Z., Shakarimova K.K., Ivasenko S.A., Akhmetova S.B., Loseva I.V.

4. Malm A. et al. Anti-*Helicobacter pylori* activity *in vitro* of chamomile flowers, coneflower herbs, peppermint leaves and thyme herbs – a preliminary report. Curr. Issues Pharm. Med. Sci., 2015; 28: 30-32.

5. French GL. Bactericidal agents in the treatment of MRSA infections-the potential role of daptomycin. J. Antimicrob Chemother, 2006; 58: 1107-1117.

6. Grebneva N. Some pharmacological properties of water extracts of the plant collection "Polestell" for the treatment of pulmonary diseases. Plant resources, 1999; 35: 25-34.

ПОЛИФЕНОЛСОДЕРЖАЩЕЕ РАСТИТЕЛЬНОЕ СЫРЬЕ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ИСТОЧНИК ВТОРИЧНЫХ МЕТАБОЛИТОВ С АНТИБИОПЛЕНОЧНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Орлова А.А., асп. 1 года обучения

Руководитель: **Повыдыш М.Н.**, д.б.н., канд. фарм. н., доцент каф. фармакогнозии

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

E-mail: anastasiya.lebedkova@spcpu.ru

Рассмотрена возможность использования вторичных метаболитов растительного сырья в качестве антибиопленочных агентов, приведены основные механизмы воздействия активной молекулы на биопленки микроорганизмов.

Ключевые слова: *растительное сырье, биопленки, полифенолы, механизм действия.*

Растения остаются интересным источником сырья для производства лекарственных препаратов и биологически активных добавок уже длительное время, благодаря более выраженной безопасности, по сравнению с синтетическими средствами, мягкости фармакологического эффекта и пониженной аллергенности. В течение последних нескольких лет из официнального и неофицинального растительного сырья выделено большое количество индивидуальных соединений и максимально очищенных фракций классов соединений, обладающих в эксперименте определенной доказанной фармакологической активностью, и перспективных для создания новых лекарственных препаратов. Следовательно, изыскание новых источников активных молекул остается актуальной фитохимической и фармакогностической задачей.

На сегодняшний день распространенность инфекционных заболеваний и устойчивость микроорганизмов к противомикробным средствам является глобальной проблемой здравоохранения. Именно поэтому остро стоит вопрос поиска и разработки новых эффективных и безопасных путей борьбы с данной группой заболеваний.

В рамках данного вопроса, наиболее интересным является процесс формирования бактериальных биопленок и способность препарата оказывать индуцирующее влияние на их образование и развитие. Опытным путем выявлено, что определенные группы вторичных метаболитов, в том числе эфирные масла [1, 2], полифенольные соединения [3, 4, 5], антрагликозиды [6], некоторые алкалоиды [7], обладают антибиопленочной активностью. Их эффект может быть ассоциирован с несколькими основными точками приложения:

1. Ингибирование транскрипции FtsZ-белка цитоскелета, инициирующего процесс деления клеток и являющегося ГТФ-зависимой гуанозиттрифосфатазой, отвественной за включение других белков и ферментов в процесс деления клетки;

2. Ингибирование ферментов поглощения глюкозы и синтеза АТФ;

3. Ингибирование экспрессии генов, ответственных за проявление QS (чувства кворума) у бактерий, что приводит к снижению вирулентности;

4. Снижение вирулентности, патогенности и резистентности к антибиотикотерапии посредством действия на QS-регулирующие протеины CviR и CviR’;

5. Антиоксидантный эффект;

6. Индукция образования пилей Р-типа, что приводит к снижению способности или полной неспособности бактерий к адгезии на тканях и колонизации;

7. Ингибирование ферментов ДНК-хеликазы, некоторых ДНК- и РНК-полимераз, транскриптазу и теломеразу бактерий. [8]

Целью нашей работы является выделение индивидуальных полифенольных соединений или их максимально очищенных фракций и выявление их антибиопленочной активности. В качестве объектов были выбраны 10 полифенолсодержащих видов сырья: *Rubus chamaemorus* (Folia), *Chamerion angustifolium* (Herba), *Filipendula ulmaria* (Herba), *Geum rivale* (Herba), *Comarum palustre* (Rhizomata cum radicibus), *Comarum palustre* (Herba), *Sanguisorba officinale* (Rhizomata et radices), *Alhagi pseudalhagi* (Herba), *Polygonum bistorta* (Rhizomata), *Aronia melanocarpa* (Fructus). При выборе объектов исследования учитывалось широкое распространение на территории Российской Федерации и достаточность сырьевой базой. Кроме того, выбор данных видов основывался на опыте применения в народной медицине для лечения различных инфекционных заболеваний, а также на литературных данных, указывающих на проявление антиоксидантной, противомикробной и других близких видов активности. Так, например, в эксперименте выявлен антимикробный эффект танинов и салициловой кислоты лабазника вязолистного на некоторые штаммы *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* [9], выявлен профиль ингибирования бактериального роста кровохлебки лекарственной методом ВЭЖХ [10], проведен ряд других работ. Но на данный момент нет исследований влияния вторичных метаболитов данных видов на процессы образования, роста и распространения биопленок микроорганизмов. Поэтому является целесообразным проведение скрининга антибиопленочной активности на моделях *in vitro* и отбора наиболее перспективных видов растительного сырья, после чего возможно выявление перечня целевых активных молекул из группы полифенолов и дальнейшие работ по разработке лабораторных регламентов их получения, наработке, стандартизации и, как следствие, создание новых антимикробных лекарственных препаратов или биологически активных добавок.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nazzaro F., Fratianni F., Coppola R. International journal of molecular sciences. 2013; 14(6): 12607–12619.

2. Foss M.H., Eun Y.J., Weibel D.B. Biochemistry. 2011; 50 (36): 7719–7734.

3. Shukla V., Bhathena Z. Broad spectrum anti-quorum sensing activity of tannin-rich crude extracts of Indian medicinal plants. Scientifica (Cairo). 2016; 2016: 582-585.

4. Vasavi H.S., Arun A.B., Rekha P.D. Anti-quorum sensing activity of Psidium guajava L. flavonoids against Chromobacterium violaceum and Pseudomonas aeruginosa PAO1. Microbiol. Immunol. 2014; 58(5): 286-293.

5. Corral-Lugo A., Daddaoua A., Ortega A., Espinosa-Urgel M., Krell T. Rosmarinic acid is a homoserine lactone mimic produced by plants that activates a bacterial quorum-sensing regulator. Sci. Signal. 2016; 9(409: 1-13.

6. Ding X., Yin B., Qian L., et al. Screening for novel quorum-sensing inhibitors to interfere with the formation of Pseudomonas aeruginosa biofilm. Journal of Medical Microbiology. 2011; 60 (12): 1827–1834.

7. Ilic-Tomic T., Sokovic M., Vojnovic S., Ciric A., Veljic M., Nikodinovic-Runic J., Novakovic M. Diarylheptanoids from Alnus viridis ssp. viridis and Alnus glutinosa: modulation of Quorum Sensing activity in Pseudomonas aeruginosa. Planta Med. 2017; 83: 117–125.

8. Живетьева М.А., Маркова Ю.А., Граскова И.А. Влияние экстрактов растений и отдельных метаболитов на образование биопленок (обзор). Химия растительного сырья. 2017; 2: 5-18.

9. Jussi-Pekka R., Remes S., Heinonen M., Hopia A., Kahkonen M., Kujala T., Pihlaja K., Vuorela H., Vuorela P. Antimicrobial effects of Finnish plant extracts containing flavonoids and other phenolic compounds. International Journal of Food Microbiology. 2000; 56: 3–12.

10. Gawron-Gzella A., Witkowska-Banaszczak E., Bylka W., Dudek-Makuch M., Odwrot A., Skrodzka N. Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activities of Sanguisorba officinalis. Extracts Pharmaceutical Chemistry Journal. 2016; 50 (4): 244-249.

SUMMARY

POLYPHENOL-CONTAINING PLANT RAW MATERIALS AS A PROMISING SOURCE OF SECONDARY METABOLITES WITH ANTI-BIOFILM ACTIVITY

Orlova A.A., 1st year post-graduate student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The possibility of using of plant secondary metabolites as anti-biofilm agents is considered, the main mechanisms of action of the active molecules on the biofilm formation of microorganisms have been characterized.

***Key words**: plant raw materials, biofilms, polyphenols, mechanisms of action.*

REFERENCES

1. Nazzaro F., Fratianni F., Coppola R. International journal of molecular sciences. 2013; 14(6): 12607–12619.

2. Foss M.H., Eun Y.J., Weibel D.B. Biochemistry. 2011; 50 (36): 7719–7734.

3. Shukla V., Bhathena Z. Broad spectrum anti-quorum sensing activity of tannin-rich crude extracts of Indian medicinal plants. Scientifica (Cairo). 2016; 2016: 582-585.

4. Vasavi H.S., Arun A.B., Rekha P.D. Anti-quorum sensing activity of Psidium guajava L. flavonoids against Chromobacterium violaceum and Pseudomonas aeruginosa PAO1. Microbiol. Immunol. 2014; 58(5): 286-293.

5. Corral-Lugo A., Daddaoua A., Ortega A., Espinosa-Urgel M., Krell T. Rosmarinic acid is a homoserine lactone mimic produced by plants that activates a bacterial quorum-sensing regulator. Sci. Signal. 2016; 9(409: 1-13.

6. Ding X., Yin B., Qian L., et al. Screening for novel quorum-sensing inhibitors to interfere with the formation of Pseudomonas aeruginosa biofilm. Journal of Medical Microbiology. 2011; 60 (12): 1827–1834.

7. Ilic-Tomic T., Sokovic M., Vojnovic S., Ciric A., Veljic M., Nikodinovic-Runic J., Novakovic M. Diarylheptanoids from Alnus viridis ssp. viridis and Alnus glutinosa: modulation of Quorum Sensing activity in Pseudomonas aeruginosa. Planta Med. 2017; 83: 117–125.

8. Живетьева М.А., Маркова Ю.А., Граскова И.А. Влияние экстрактов растений и отдельных метаболитов на образование биопленок (обзор). Химия растительного сырья. 2017; 2: 5-18.

9. Jussi-Pekka R., Remes S., Heinonen M., Hopia A., Kahkonen M., Kujala T., Pihlaja K., Vuorela H., Vuorela P. Antimicrobial effects of Finnish plant extracts containing flavonoids and other phenolic compounds. International Journal of Food Microbiology. 2000; 56: 3–12.

10. Gawron-Gzella A., Witkowska-Banaszczak E., Bylka W., Dudek-Makuch M., Odwrot A., Skrodzka N. Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activities of Sanguisorba officinalis. Extracts Pharmaceutical Chemistry Journal. 2016; 50 (4): 244-249.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДАННЫХ ДИСТАНЦИОННОГО ЗОНДИРОВАНИЯ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ АНТОЦИАНОВ

Паряева В.Ю., студ. 2 курса
Руководитель: **Чистяков К.С.,** начальник отдела ПТиТО.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: paryaeva.viktoriya@pharminnotech.com

Проведен анализ возможности использования метода дистанционного зондирования беспилотных летательных аппаратов(БПЛА) с использованием геоинформационной системы QGIS для определения содержания антоцианов.

***Ключевые слова:** Антоцианы, ARI, дистанционное зондирование, БПЛА.*

В основе строения антоцианов– катион флавия, у которого кислород в пирановом кольце обладает свободной валентностью. У некоторых антоцианов гидроксилы в положении 3 и 5 (рис. 1) могут быть аце-

тилированы, при этом в роли углеводного остатка могут выступать как моносахариды (глюкоза, рамноза, галактоза), так и ди- и трисахариды. Следовательно, различают антоцианины, которые находятся в форме гликозидов, и антоцианидины, являющиеся агликонами.

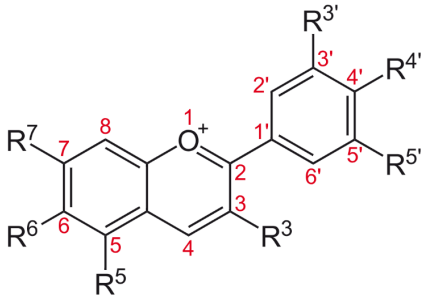


Рис. 1. Общая структура антоцианов

Таблица 1

Заместители в общей структуре антоцианов

Название	Заместитель R3´	Заместитель R5´	Заместители R7, R5, R3, R4´	Заместитель R6
Пеларгонидин	H	H	OH	H
Цианидин	OH	H	OH	H
Пеонидин	OCH3	H	OH	H
Дельфинидин	OH	OH	OH	H
Петунидин	OCH3	OH	OH	H
Мальвидин	OCH3	OCH3	OH	H

Антоцианы – группа водорастворимых пигментов, относящихся к классу флавоноидов. Окраска антоцианов объясняется особенностями их строения (количеством и расположением гидроксильных и метоксильных групп), а также способностью образовывать комплексы с ионами металлов (магний и кальций придают синюю, а калий – пурпурную) и адсорбироваться на полисахаридах и других полимерах. Антоцианы обычно сосредоточены в вакуолях и, по-видимому, существуют в виде солей с органическими кислотами. Антоцианы, отвечающие за цвета, красный, фиолетовый и синий, содержатся во фруктах и овощах. Ягоды, смородина, виноград и некоторые тропические фрукты имеют высокое содержание антоцианов. Красные, пурпурные, листовые овощи, зерновые, корнеплоды и клубни синего цвета – это съедобные овощи с высоким содержанием антоцианов. Среди антоциановых пигментов цианидин-3-глюкозид является основным антоцианином, обнаруженным в большинстве растений. На цвет и стабильность этих пигментов влияют pH, свет, температура и структура. В кислой среде антоцианы выглядят как красные, но синеют при повышении pH. Помимо использования антоцианидинов и антоцианов в качестве натуральных красителей, эти цветные пигменты являются потенциальными фармацевтическими ингредиентами, которые оказывают различные полезные эффекты для здоровья. Антоцианы обладают противодиабетическим, противоопухолевым, противовоспалительным, антимикробным и противодействующим ожирению эффектами, а также предотвращают сердечно-сосудистые заболевания.

Методы выделения и идентификации антоцианов

Подготовка исследуемых образцов включается в себя экстракцию антоцианов жидкостную или твердофазную. Для жидкостной экстракции полифенольных соединений из растений в качестве экстрагента, как правило, используют органические растворители (метанол, диэтиловый эфир, этилацетат, этанол) или водно-органические системы. Поскольку молекулы полифенолов имеют гидрофобные фрагменты, при твердофазной экстракции необходимо использовать неполярные сорбенты на основе стирола и дивинил-

бензола. Для очистки экстрактов антоцианов используются различные методы, основной из которых в настоящее время включается в себя использование макропористой адсорбционной смолы.

Основными методами идентификации антоцианов являются спектроскопические, хроматографические и электрофоретические.

Спектрофотометрический метод: Антоцианы претерпевают обратимую структурную трансформацию с изменением pH, проявляя четко различающийся спектр поглощения. В качестве стандартного растворителя для определения максимума поглощения антоцианов и антоцианидинов в ультрафиолетовой и видимой области спектра принят метанол, содержащий 0,01 % соляной кислоты. Максимум их поглощения в ультрафиолетовой области около 275 нм, а в видимой между 465 и 550 нм, причем второй максимум является хорошим индикатором вида антоциана. Количество и тип ацилирования фенольной или органической кислотой может быть определен с помощью ультрафиолетового спектра. Хроматографический метод: Для разделения, очистки и идентификации антоцианов используется тонкослойная, а также высокоэффективная тонкослойная хроматография с адсорбентами: кислым гелем G, порошковой целлюлозой, полиакрилнитрилом, поливинилпирролидоном, полиамидом, оксидом алюминия. При проведении анализа полимерные пигменты снижают эффективность разделения пятен. Наиболее распространенным методом определения является обращено-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография с ультрафиолетовым или электрохимическим детектором. Она имеет несколько преимуществ перед традиционными методами, такие, как лучшее разложение, малое время анализа и легкое качественное определение. Обращено-фазовая хроматография имеет привлекательную особенность, такую, как основанную на полярности возможность предсказания порядка элюирования; тригликозиды обычно элюируются после дигликозидов, которые в свою очередь элюируются после моногликозидов. Порядок элюирования: дельфинидин, цианидин, петунидин, пеларгонидин, пеонидин и мальвидин. Электрофоретический метод: В основе определения антоцианов этим методом лежат три критерия: электроосмотический поток, отрицательный заряд фенольных групп и комплексообразование с боратом, увеличивающим отрицательный заряд антоцианов.

В настоящее время с развитием данных дистанционного зондирования земли открываются новые возможности анализа содержания антоцианов. Чтобы выразить концентрацию пигмента, математические формулы, полученные из кривых отражения, были рассчитаны как коэффициенты отражения. ARI – индекс отражения антоцианов. Обратная отражательная способность антоцианов самая высокая в зеленой зоне спектра (550нм), однако в данной области она также зависит от хлорофилла. Обратный коэффициент отражения в красной зоне спектра (700нм) используется как мера содержания хлорофилла для удаления его вклада из коэффициента отражения в зеленой зоне спектра.

Формула для расчета индекса (ARI):

$$\mathrm{ARI} = \frac{1}{\mathrm{R550}} - \frac{1}{\mathrm{R700}},$$

где R550 – отражательная способность объекта в зеленом диапазоне длин волн

R700 – отражательная способность объекта в красном диапазоне длин волн

Преимущества использования методов дистанционного зондирования земли:

1) Данный метод позволяет проводить атравматический анализ антоцианов в растении;

2) Позволяет сократить объемы выполнения наземных работ благодаря возможности изучать физиологию растительности дистанционными методами;

3) Позволяет наблюдать общую динамику развития растений, а также выявлять повреждения на определенных участках растительного покрова;

4) Использование БПЛА позволяет повысить разрешающую способность по сравнению со спутниками.

Выводы

На основании проведенного исследования анализа возможности использования метода дистанционного зондирования беспилотных летательных аппаратов(БПЛА) с использованием геоинформационной системы QGIS для определения содержания антоцианов были выявлены ряд преимуществ относительно классических методов определения антоцианов. Основным преимуществом является атравматическое

определение содержания искомых химических соединений, а также позволяет строить карту ландшафта с зональными местами произрастания растений, содержащих антоцианы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яковлев Г.П. Лекарственное сырье растительного и животного происхождения. Фармакогнозия: учебное пособие –СПб.: СпецЛит, 2006. – 845 с.

2. Шовенгерд Р.А. Дистанционное зондирование. Модели и методы обработки изображений – Москва: Техносфера, 2010. – с.219-225.

3. Nan LiuZhi-Fang Lin. Spectral reflectance indices and pigment functions during leaf ontogenesis in six subtropical landscape plants. Journal of Plant Growth Regulation, 2009; 58(1): 73-84.

4. Khoo He. Anthocyanidins and anthocyanins: colored pigments as food, pharmaceutical ingredients, and the potential health benefits/Khoo He, Azlan A, Tang ST, Lim SM// Food & Nutrition Research. 2017, 13; 61(1)

5. http://gis-lab.info/qa/ndvi.html

SUMMARY

PROSPECTS FOR THE USE OF REMOTE SENSING DATA FOR THE DETERMINATION OF ANTHOCYANINS

Paryaeva V.Y., 2nd year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The analysis of the possibility of using the method of remote sensing of unmanned aerial vehicles using geoinformation system QGIS to determine the content of anthocyanins.

Key words: *QGIS, anthocyanins, ARI.*

REFERENCES

1. Yakovlev G. P. Medicinal raw materials of plant and animal origin. Pharmacognosy: textbook – SPb.: Speclit, 2006. – 845 p.

2. R. Shovengerd. Remote sensing. Models and methods of image processing – Moscow: Technosphere, 2010. – pp. 219-225.

3. Nan LiuZhi-Fang Lin. Spectral reflectance indices and pigment functions during leaf ontogenesis in six subtropical landscape plants. Journal of Plant Growth Regulation, 2009; 58(1): 73-84.

4. Khoo He. Anthocyanidins and anthocyanins: colored pigments as food, pharmaceutical ingredients, and the potential health benefits/Khoo He, Azlan A, Tang ST, Lim SM// Food & Nutrition Research. 2017, 13; 61(1)

5. http://gis-lab.info/qa/ndvi.html

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ШРОТА РАСТОРОПШИ

Петрова В.А., Соколова Е.Д., студ. 3 курса
Руководитель: **Кучук В.И.**, канд. хим. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail*:* petrova_valeriya_1998@mail.ru

Проведены исследования двух образцов шрота расторопши различного происхождения, показаны различия физико-химических характеристик водных экстрактов данных образцов.

Ключевые слова: *шрот, расторопша, флаваноиды, экстракт.*

Расторопша пятнистая (*Silybum marianum*) из сем. *Asteraceae* является одним из важнейших растительных источников флавоноидов, широко используемых в ряде фармацевтических препаратов. При обработ-

ке семян расторопши остается раздробленная часть, которая в дальнейшем при определенной подготовке может быть использована в качестве биологически активной добавки (БАД). Ряд фармацевтических предприятий освоили производство шрота расторопши различного произрастания. Можно полагать, что место произрастания исходного продукта существенно влияет на ряд характеристик полученного шрота. Исследовались образцы шрота производства ООО Фирма «Биокор» (г. Пенза, Россия) (образец «А») и шрота «Здравушка» (г. Санкт-Петербург, Россия) (образец «Б»).

В литературе существуют указания на присутствие в данной БАД значительного количества лекарственных компонентов, не в полной мере выделенных при первоначальной обработке сырья, в частности флавоноида силимарина [1]. Кроме того, производители шрота позиционируют данный продукт как традиционно обладающий гепатопротекторными, антитоксическими, антиоксидантными и иммуномодулирующими действиями, а также как энтеросорбента, за счет наличия более 200 различных полезных соединений [2], включая витамины, ферменты и пр.

Задачи работы состояли в оценке наличия флавоноида силимарина методом, предложенным в работе [1], исследовании некоторых физико-химических характеристик водного экстракта и определении адсорбционных свойства шрота различного происхождения на модельных объектах (уксусная кислота, соли меди).

При решении первой задачи были проведены эксперименты по спиртовой экстракции флавоноидов, поскольку, согласно [1], их наличие было обнаружено в шроте методом спектроскопии при образовании в спиртовом экстракте окрашенных розовых комплексов с хлоридом алюминия, дающих максимум поглощения на длине волны 380 нм (собственный спектр спиртового экстракта дает максимум при 280нм).

Однако на исследованных образцах спектр поглощения спиртового экстракта, полученный на спектрофотометре КФК-3КМ в интервале длин волн 325нм – 950нм, показал максимум поглощения спиртового экстракта при длине волны 360нм, а при добавлении хлорида алюминия наблюдалось только выпадение осадка, который не исчезал и через неделю отстаивания. При этом смещение пика поглощения после добавления солей алюминия не наблюдали.

Согласно инструкции по применению 1 грамм шрота помещали в 50 мл воды. Оценивалось также влияния массы навески и времени экстрагирования на ряд характеристик (pH, электропроводность, поверхностное натяжение), и степень высвобождения водорастворимых компонентов. В работе использовались pH-метр pH-673, кондуктометр HANNA HI 8733, тензиометр Де Нуи; мутность и коагуляция изучались спектрофотометрически и визуально. Измеренные характеристики сравнивались с аналогичными параметрами использованной для приготовления растворов дистиллированной воды. Значения pH, удельной электропроводности экстрактов и поверхностного натяжения через 1 час и 6 суток после приготовления, а также после фильтрации выдержанного 6 суток осадка, представлены в Таблице 1.

Таблица 1

Физико-химические характеристики водных экстрактов образцов через 1 час и 6 суток (над осадком и фильтрата) после приготовления

образец	pH			æ [мкСм/см]			σ·103Дж/м2		
	1 час	6 суток	6 суток фильтрат	1 час	6 суток	6 суток фильтрат	1час	6 суток	6 суток фильтрат
H_2O	6,2			3,5			72,75		
А (Пенза)	6,6	5,86	6,64	281	1134	1080	39,50	42,70	50,70
Б (СПБ)	6,35	6,04	6,86	360	1034	962	42,70	49,00	57,60

Данные pH экстрактов показывают, что начальное значение pH над осадком несколько превышало pH дистиллированной воды, а затем в течение нескольких суток незначительно снижалось, что может свидетельствовать о медленном выделении из твердой фазы небольшого количества компонентов кислотной природы, причем в случае образца «А» понижение pH (ΔpH= -0,74) существенно превышает аналогичную величину образца «Б» (ΔpH= -0,29).

При погружении шрота в воду отмечена мутность, которая возрастала при длительном хранении образцов (до 6 суток), что свидетельствует о наличии фракций различных размеров. Отделение грубой фрак-

ции на бумажном фильтре средней пористости не осветлило систему. Дальнейшее центрифугирование практически не удалило частицы коллоидных размеров.

Обращает на себя внимание значительный рост pH фильтрата. Интересно, что при этом практически не уменьшалась удельная электропроводность раствора и повышалось его поверхностное натяжение. Данные по электропроводности и поверхностному натяжению указывали на извлечение в течение 6 суток из осадка значительного количества как компонентов, способных к электролитической диссоциации, так и поверхностно-активных веществ. Для сравнения – полученные величины удельной электропроводности близки к таковой для раствора KCl 10^{-2}моль/л, а поверхностного натяжения – к раствору пропанола 1 моль/л, но могут соответствовать и незначительным концентрациям более активных ПАВ, входящих в состав шрота (витамины, аминокислоты и пр.). Однако из Таблицы 1 явно видно, что часть активных компонентов, изменяющих pH и поверхностное натяжение, задерживаются фильтром, присутствуя в растворе в грубодисперсном состоянии (или на поверхности взвеси), а электропроводность определяется преимущественно низкомолекулярными веществами, возможно неорганическими электролитами.

Для анализа адсорбционной активности данных БАД по отношению кислотам (что позволило бы рекомендовать данный препарат как способствующий регулированию кислотного баланса в желудочно-кишечном тракте) были поставлены опыты по изучению адсорбции уксусной кислоты. Эксперимент проводился в интервале исходных концентраций кислоты 0,01-0,10 моль/л. Отмечено незначительное увеличение (Δc≈0,002-0,004моль/л) концентрации кислоты, что свидетельствует не только об отсутствии ее адсорбции (не характерное для большинства энтеросорбентов), но и на возможное выделение некоторого количества ряда кислот из исследованного образца в течение времени контакта (см. Таблицу 1). Аналогичные эксперименты по адсорбции солей меди не дали результатов – концентрация растворов до и после адсорбции не изменялась.

Опыты по осаждению высокодисперсной фракции взвеси за счет коагуляции, проведенные с серией растворов электролитов, показали, что в области исследованных концентраций (с учетом фона порядка 10^{-2}моль/л) коагуляция наблюдалась только в растворе $AlCl_3$ (Ск=0,00017моль/л). Полученные данные могут указывать на возможно отрицательный знак заряд взвешенных частиц и существенную степень их гидрофилизации. Согласно предполагаемому составу шрота, значительное количество компонентов может находиться в виде дисперсии с данным знаком заряда (витамины групп В, Е и др., возможно на клетчатке-носителе).

Было проверено также влияние количества навески шрота на величину таких параметров экстрактов, как электропроводность, pH и поверхностное натяжение. Параметры измерялись через час после приготовления раствора. Заметного влияния массы препарата на поверхностное натяжение не выявлено, однако удельная электропроводность возрастала, а значение pH закономерно уменьшалось с ростом массы навески (Рис. 1а,б).

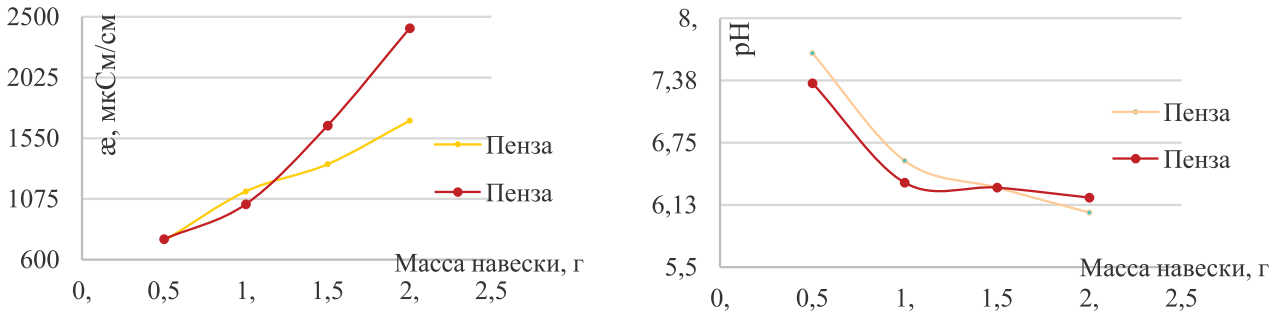


Рис. 1. Зависимость удельной электропроводности (а) и pH (б) раствора от массы навески шрота

1. Физико-химические характеристики образцов шрота различного происхождения отличаются; по-видимому, зависят и от партии и от сроков сбора, однако величина изученных параметров может служить мерой извлечения веществ различной природы, воздействующих на организм в качестве компонентов пищевой добавки.

2. Возможно использование шрота и как источника клетчатки, но для рекомендации в качестве классического энтеросорбента требуется более глубокое изучение данного БАВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Благоразумная Н.В., Шевченко А.М., Науменко А.Г. Разработка методик анализа таблеток с сухими экстрактами Расторопши, Бессмертника и биомассой гриба Fusarium Sambucinum, покрытых пленочной оболочкой. Фундаментальные исследования,2015; 2 (21)

2. Лечебные свойства, характеристика и правила применения шрота расторопши [Электронный ресурс] / lifegid База Знаний https://lifegid.com/bok/2421-lechebnye-svoystva-harakteristika-i-pravila-primeneniya-shrota-rastoropshi.html

SUMMARY

PHYSICOCHEMICAL RESEARCHES OF MILK THISTLE GRIST

Petrova V.A., Sokolova E.D., 3rd year students
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St.Petersburg, 197376, Russian Federation

Two samples of the milk thistle were studied, the differences in the physicochemical characteristics of the aqueous extracts of these samples were shown.

Key words: *grist, milk thistle, flavonoids, extract.*

REFERENCES

1. Blagosumnaya N.V. Development of methods for the analysis of tablets with dry extracts of Milk Thistle, Immortelle and mushroom biomass of Fusarium Sambucinum fungus / Blagosumnaya N.V., Shevchenko AM, Naumenko AG. // Scientific journal "Fundamental Research". Issue of the journal number 2 (part 21) for 2015

2. Healing properties, characteristics and rules for the use of milk thistle grist [Electronic resource] / lifegid Knowledge Base // https://lifegid.com/bok/2421-lechebnye-svoystva-harakteristika-i-pravila-primeneniya-shrota-rastoropshi.html

СПОСОБЫ СТЕРИЛИЗАЦИИ РАСТИТЕЛЬНОГО МАТЕРИАЛА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ФИТОБИОТЕХНОЛОГИИ

Подборонова А.Г., студ. 2 курса
Руководитель: **Пивоварова Н.С.,** канд. фарм. наук, науч. сотр., **Шебитченко Т.С.,** ассистент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: i.flame.sasha@gmail.com

Обзорная статья с описанием общих правил и методик стерилизации растительных эксплантов при подготовке к введению в культуру.

Ключевые слова: *стерилизация, эксплант, сулема, перекись водорода, хлорамин, ультрафиолет, ультразвук.*

Обеспечение успешного получения каллусных клеток растений достигается путем стерилизации растительных объектов. Цель стерилизации: уничтожение бактериальных и грибных спор на поверхности растения без повреждения внутренних тканей. Выбор способа и агента стерилизации зависит от особенностей обрабатываемой ткани (плотность, чувствительность и т.д.), Используемое вещество должно легко удаляться при промывке водой очищенной, либо разлагаться, чтобы избежать отравления живых клеток.

Ткани корнеплодов, клубней, подземных побегов перед стерилизацией необходимо: очистить от земли, сухих листьев и покровных чешуек, вымыть с мылом тёплой проточной водой, промыть проточной водой (40-60мин), ополоснуть водой очищенной. Эти действия призваны уменьшить контаминацию поверхностных тканей. Экспланты травянистых растений перед стерилизацией следует: промыть теплой

водой с мылом, промыть проточной водой, ополоснуть водой очищенной, погрузить в 70% этанол (почки 10-20 секунд; семена, клубни, корни – до 5 мин), либо протереть поверхность растения ватой, смоченной абсолютным спиртом. Таким образом, разрушается восковой налет на листьях и усиливается действие стерилизующих агентов (70% спирт действует одновременно и как детергент, и как стерилизатор).

При поверхностной стерилизации растительного материала используют соединения с активным хлором (хлорную известь, гипохлорит кальция, гипохлорит натрия, хлорамин), серную кислоту, бром, сулему, перекись водорода, этиловый спирт, в некоторых случаях антибиотики. К новым методикам относятся стерилизация при помощи ультрафиолета (УФ) и ультразвуковая стерилизация (УВ).

Для приготовления растворов, содержащих хлор, навеску препарата растворяют в 1 л воды очищенной, взбалтывают в течение 8–10 мин для ускорения его растворимости и фильтруют. Используют прозрачный, желтого цвета фильтрат сразу же после приготовления. Растворы, содержащие активный хлор (гипохлориты натрия, кальция, хлорамин), применяются для одноразового пользования. Объекты после стерилизации в этих растворах достаточно промыть в 2 – 3 порциях воды стерильной.

Гипохлорит натрия (NaClO) применяется для стерилизации семян и эксплантов в виде 0,5-5 % растворов в течение 1-20 мин. Используют также коммерческий препарат – 5,25 % -ный раствор NaClO в воде, содержащий следы перманганата. Бактерицидная способность раствора быстро снижается в щелочной среде, перманганат служит индикатором окислительных свойств. NaClO – клеточный яд, поэтому для его полного удаления необходимо проводить обработку 0,01 н HCl и затем промывать семена в восьми порциях воды очищенной [1, 2, 3].

Гипохлорит кальция ($Ca(Cl)_2$) применяется для стерилизации различных органов растений – запасных тканей (клубней, корнеплодов), побегов, семян, корней, почек, завязей, листьев, цветков, плодов, т.к. менее токсичен для тканей растений, чем NaClO. Хлорная известь, часто используемая для стерилизации растительных объектов, состоит из практически чистого $Ca(Cl)_2$ (70% активного хлора), иногда содержит незначительное количество некоторых основных солей кальция [1, 2, 3].

Хлорамин применяют в концентрации 1-6 %. Пыльники и молодые зародыши обрабатывают в течение 1-3 минут, сухие семена – 30-60 минут, затем их промывают 2-3 раза водой стерильной. Хлорамин действует на растительную ткань слабее, чем гипохлориты кальция и натрия [1, 2, 3].

Сулема или двухлористая ртуть ($HgCl_2$) – токсичное вещество и требует особой тщательности при хранении и при подборе концентрации для отдельных объектов. Применяется для стерилизации зародышей 0,1 % раствор в течение 1-3 минут, для листьев и травянистых растений – 4-8 мин, для корней и клубнеплодов до 10-20 минут. Стерилизующее действие сулемы повышается при добавлении в раствор нескольких капель поверхностно-активного вещества. После стерилизации материал переносят в стерильную воду, выдерживают 10 минут, затем меняют воду ещё два раза, выдерживая в каждой порции по 15-20 минут [1, 2, 3].

Перекись водорода (H_2O_2) применяется для стерилизации семян (в концентрации 2-10%), реже – для стеблей и листьев. После стерилизации перекисью водорода достаточно одной промывки водой очищенной. Оставшийся в тканях пергидроль не токсичен и быстро разлагается [1, 2].

Этиловый спирт (C_2H_5OH) применяется в концентрации 90-95% для предварительной стерилизации объектов и улучшения действия других стерилизующих средств, для стерилизации плодов, семян, побегов, завязей. Растительный материал погружают на несколько секунд в спирт, обжигают в пламени горелки и помещают в стерильную чашку Петри.

В 1973 году Шуттом проводилась стерилизация корнеплодов моркови – изучалось действие девяти алканолов. Нормальный рост тканей (инфицирование культур менее 5%) был получен после часовой обработки тканей этанолом (80%), пропанолом-1 (70%), пропанолом-2 (80%), триэтиленгликолем (50%). Для получения высокого процента неинфицированных культур тканей моркови наиболее эффективна пятиминутная обработка хорошо очищенных корнеплодов 95%-ным этанолом без дальнейшей отмывки их водой стерильной [1, 3].

Бром (Br) применяется в виде 1%-ного водного раствора. Бром является эффективным стерилизующим средством, особенно для семян. Но этот раствор следует применять очень осторожно, причем только на сухих семенах, так как бром токсичен и повреждает зародыши, если они ненадежно защищены (злаки). После стерилизации бромной водой требуется тщательное отмывание растительных объектов водой очищенной [1].

Фенол (C_6H_5OH) применяют для стерилизации плодов и косточек некоторых плодовых пород деревьев (персика, сливы, вишни) – 5%-ным раствором в течение 5 мин (Здруйковская-Рихтер, 1974) [1].

Концентрированную серную кислоту (H_2S0_4). Применяют для стерилизации семян с плотной оболочкой или опушенных. Обработка семян кислотой, так же способствует более быстрому прорастанию в результате улучшения водо- и воздухопроницаемости семенных оболочек [1].

В некоторых случаях используют комбинации из нескольких стерилизующих агентов.

Антибиотики относительно нетоксичны для растительных тканей, но редко применяются для поверхностной стерилизации, поскольку спектр их антимикробной активности ограничен. Добавление растворов антибиотиков в питательную среду эффективно в тех случаях, если ткани невозможно простерилизовать обычными средствами, если спорами бактерий или грибов инфицированы внутренние области. Чаще всего, применяются такие антибиотики, как: пенициллин, стрептомицин, биомицин, тетрациклин, окситетрациклин, террамицин, бацитрацин, гризеофульвин, ауромицин. Необходимо тщательно подбирать концентрацию антибиотиков, чтобы агент не оказался губительным для растений, а также не оказывал нежелательного воздействия на рост растения. При использовании антибиотиков руководствуются тем правилом, что используют либо несколько антибиотиков, действующих на разные микроорганизмы, либо один, но с широким спектром микробного действия [1,3]

К сравнительно новым методам стерилизации эксплантов, можно отнести ультразвуковую обработку. Её отличие заключается в том, что потеря способности эксплантов к дальнейшему развитию сводится к минимуму. В научной работе Косолаповой А.С.и Ламберовой М.Э. для проведения исследования выбран аппарат «Волна»-0,4/22-М. Определены оптимальные режимы ультразвуковой обработки эксплантов картофеля, гречихи и сои без нарушения в них ценных свойств исходного растения [4]. Химические стерилизующие агенты при этом были заменены частично или полностью. Оптимальные режимы УЗ-обработки подбирали на экстрактах из тех частей растения, которые затем использовали в качестве эксплантов [4].

Обработка ультрафиолетовым излучением применяется редко, т. к разные уровни излучения оказывают различные эффекты на экспланты, но границы уровней очень размыты, и не всегда можно с уверенностью предсказать результат такой обработки. К примеру, коротковолновое излучение обладает высокой энергией и способно повреждать биомолекулы. Белки активно поглощают излучение с максимумом 220-240нм, нуклеиновые кислоты – 260 нм. Возбуждение от этого поглощения напрямую вызывает изменение или разрыв химических связей, поэтому белки перестают выполнять свои функции, а нуклеиновые кислоты подвергаются мутациям. Поглощение коротковолнового излучения пигментами может вызывать фотолиз воды с образованием активных свободных радикалов и перекиси водорода. Эти соединения окисляют любые органические молекулы и клетка разрушается. Средневолновое излучение можно подразделить на два типа. Первый – 290-310 нм вызывает ожоги. Второй – 310-350 – уже относительно безвреден. Для растений средневолновое излучение безопасно в кратковременных дозах, однако вызывает угнетение и гибель при постоянном воздействии. Постоянное действие малых доз усиливает пигментацию растений, стимулирующего действия не наблюдается. Наиболее вероятное воздействие УФ излучения на растительные экспланты: 200–280 нм –спектр, очень токсичный и вредный для растений; 280–315 нм – включает ультрафиолетовый свет, который может стать причиной увядания растений; 315–380 нм – уровень ультрафиолета, которой не несет в себе ни пользы, ни вреда; 380–400 нм – начало видимого светового спектра. Начинается процесс поглощения излучения хлорофиллом [5].

Вывод

На основании информации, полученной из литературных источников, можно сделать вывод о том, что в фитобиотехнологии для стерилизации растительных материалов наиболее часто используются химические агенты (сулема, перекись водорода и т.д.). Для уменьшения пагубного воздействия рекомендуется применять физические методы стерилизации, такие как: ультрафиолет и ультразвук.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калинин Ф.Л., Сарнацкая В.В., Полишук В.Е. Методы культуры тканей в физиологии и биохимии растений. – Киев.: Изд. «Наукова думка», 1980. – 487 с.

2. Стерилизация растительного экспланта, Биотехнология, Кузьмина Н.А. 2006-2009, Доступно на: http://practice.biotechnolog.ru [Дата обращения – 10.02.2019]

3. Курсовая работа по Биотехнологии, Пермская Государственная Сельскохозяйственная Академия им. Д.Н. Прянишникова, Доступно на: https://studfiles.net/preview/5050840/page:4 [Дата обращения – 10.02.2019]

4. Косолапова А.С. Ламберова М.Э. Исследование влияния ультразвука на отдельные стадии в технологии культуры растительных клеток и тканей in vitro. Стерилизация эксплантов. Доступно на: https://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-vliyaniya-ultrazvuka-na-otdelnye-stadii-v-tehnologii-kultury-rastitelnyh-kletok-i-tkaney-in-vitro-i-sterilizatsiya

5. Сушко А.А. Оценка всхожести семян на свету и в темноте, обработанных некоторыми частями спектра света, ФГБОУ ВО "Курганский государственный университет", IX Международная студенческая научная конференция, Студенческий научный форум – 2017, Доступно на: https://scienceforum.ru/2017/article/2017030330

SUMMARY

METHODS OF STERILIZATION OF PLANT MATERIAL USED IN PHYTOBIOTECHNOLOGY

Podboronova A.H., 2nd year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Review article describing the general rules and specific methods of sterilization of plant materials, the preparation of plant explants for further research.

Key words: *sterilization, explant, sulema, hydrogen peroxide, chloramine, ultraviolet, ultrasound.*

REFERENCES

1. Kalinin, F.L. Methods of tissue culture in the physiology and biochemistry of plants / F.L. Kalinin, V.V. Sarnatskaya, V.E. Polishuk – Kiev.: Ed. "Naukova Dumka", 1980. – 487 p.

2. Sterilization of plant explants, Biotechnology, N.A. Kuzmina 2006-2009, Available at: http://practice.biotechnolog.ru [Date of circulation – 10.02.2019]

3. Course work in Biotechnology, Perm State Agricultural Academy. D.N. Pryanishnikov, Available on: https://studfiles.net/preview/5050840/page:4 [Date of circulation – 10.02.2019]

4. Studying the influence of ultrasound on separate stages in the technology of plant cell and tissue culture in vitro. I. Sterilization of explants, the text of a scientific article on the specialty "Biology", Kosolapova A.S. Lamberova ME, CyberLeninka website, Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-vliyaniya-ultrazvuka-na-otdelnye-stadii-v-tehnologii-kultury-rastitelnyh-kletok-i-tkaney-in-vitro-i-sterilizatsiya

5. Sushko A.A. Evaluation of the seedness of seeds on the light and in the darkness treated by certain parts of the light Spectrum, Kurgan State University, IX International Student Scientific Conference, Student Scientific Forum – 2017, available on: https://scienceforum.ru/2017/article/2017030330

ВЫДЕЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО СОЕДИНЕНИЯ ИЗ ФЕРМЕНТИРОВАННОГО ВОДНОГО ИЗВЛЕЧЕНИЯ КОРНЕЙ ЩАВЕЛЯ КОНСКОГО

Подгурская В.В., орд. 1 года обучения
Руководитель: **Лукша Е.А.,** канд. фарм. наук, доцент
Омский государственный медицинский университет,
644099, Омск, ул. Ленина, д. 12, Российская Федерация

E-mail: verapodgurskaya@mail.ru

В корнях щавеля конского содержится комплекс биологически активных веществ, обусловливающих его фармакологические эффекты. В статье предложена методика выделения неподина из корней щавеля конского, которая может быть использована как для получения активного фармацевтического ингреди-

ента, так и для выделения стандартного образца перспективной лекарственного вещества растительного происхождения.

Ключевые слова: *щавель конский, антраценпроизводные, хризаробин, неподин.*

Щавель конский (*Rumex confertus* Willd.), *Polygonaceae* – это фармакопейное растение, корни которого широко применяются также и в народной медицине при заболеваниях печени, лёгочных и маточных кровотечениях, запорах, геморрое, трещинах заднего прохода, а также наружно при кожных заболеваниях, в том числе псориазе [1].

Фармакологическое действие щавеля конского обусловлено разнообразным химическим составом данного растения [2]. Корни щавеля конского содержат антрахиноны: эмодин, арабинозид эмодина, франгулаэмодин, алоэ-эмодин, щавелин, хризофанол, фисцион; производные нафталина: неподин, непозид; фенолкарбоновые и органические кислоты [3].

В скрининговых исследованиях на животных, на модели псориатического поражения кожных покровов имиквимодом [6], нами были исследованы мази на основе суммарного спиртового извлечения (3 %) и на основе выделенного очищенного соединения (3 %) из корней щавеля конского, предположительно хризаробина – смеси трех антраценпроизводных – хризофановой кислоты, фисциона и эмодина, которые удается разделить лишь в единичных случаях [4]. Очищенное соединение было получено из ферментированного водного извлечения методом препаративной микроколоночной ВЭЖХ. В экспериментах на животных нанесение мази с очищенным компонентом способствовало полному восстановлению кожных покровов на 30 % эффективнее по сравнению с мазью с суммарным комплексом в составе.

В связи с вышесказанным, целью работы является разработка рационального способа выделения из корней щавеля конского биологически активного соединения, обладающего антипсориатической активностью.

Экспериментальная часть

Объектом исследования служили корни щавеля конского, собранные в Омской области.

Суммарное извлечение антраценпроизводных соединений из сырья корней щавеля конского получали путем лабораторного воспроизведения методики промышленного производства рамнила [5].

Корни массой 70 г измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито диаметром 3 мм. Измельченное сырьё экстрагировали водой в аппаратах с интенсивной циркуляцией экстрагента (роторно-пульсационном аппарате) при температуре экстрагента 20°С. Время одного цикла экстракции – 10 минут, число циклов – 3.

После проводили ферментацию: водное извлечение выдерживали при комнатной температуре в течение 12 часов. Под действием ферментов происходил гидролиз гликозидов с отщеплением молекул моносахаридов. Агликоны, как нерастворимые в воде соединения, выпадали в осадок, который отделяли центрифугированием и сушили. Высушенный осадок агликонов (массой 12,5 г) отмывали петролейным эфиром под вакуумом и фильтровали. В результате на фильтре оставался нерастворимый осадок (преимущественно – мелкодисперсный оксид кремния), а фильтрат содержал сумму антраценпроизводных, масса которых после удаления экстрагента была равна 11,61 г. Таким образом, первый этап извлечения и концентрирования суммы антраценпроизводных позволил получить смесь веществ, составляющих 16,6 % от первоначальной массы растительного сырья.

В связи с тем, что ферментативный гидролиз происходил одновременно с первичной экстракцией растительного материала, часть агликонов оставалась в сырье. С целью повышения выхода целевого продукта дополнительно экстрагировали шрот раствором щелочи (pH=9). Далее проводили выделение смеси агликонов. Раствор с фенолятами оксиметилантрахинонов подкисляли хлористоводородной кислотой до pH=5. Образовывались фенолы, нерастворимые в воде и выпадающие в осадок. Из осадка сумму агликонов избирательно экстрагировали смесью хлороформа и этанола (9:1), в осадке оставались балластные вещества. Спирто-хлороформную вытяжку концентрировали и сушили в вакууме до сухого состояния. Оба сухих остатка объединяли и получали порошкообразную смесь массой 34,7 г. Общий выход агликонов составил 49,6 % от содержания их в сырье. Схема получения сухого остатка представлена на рисунке 1.

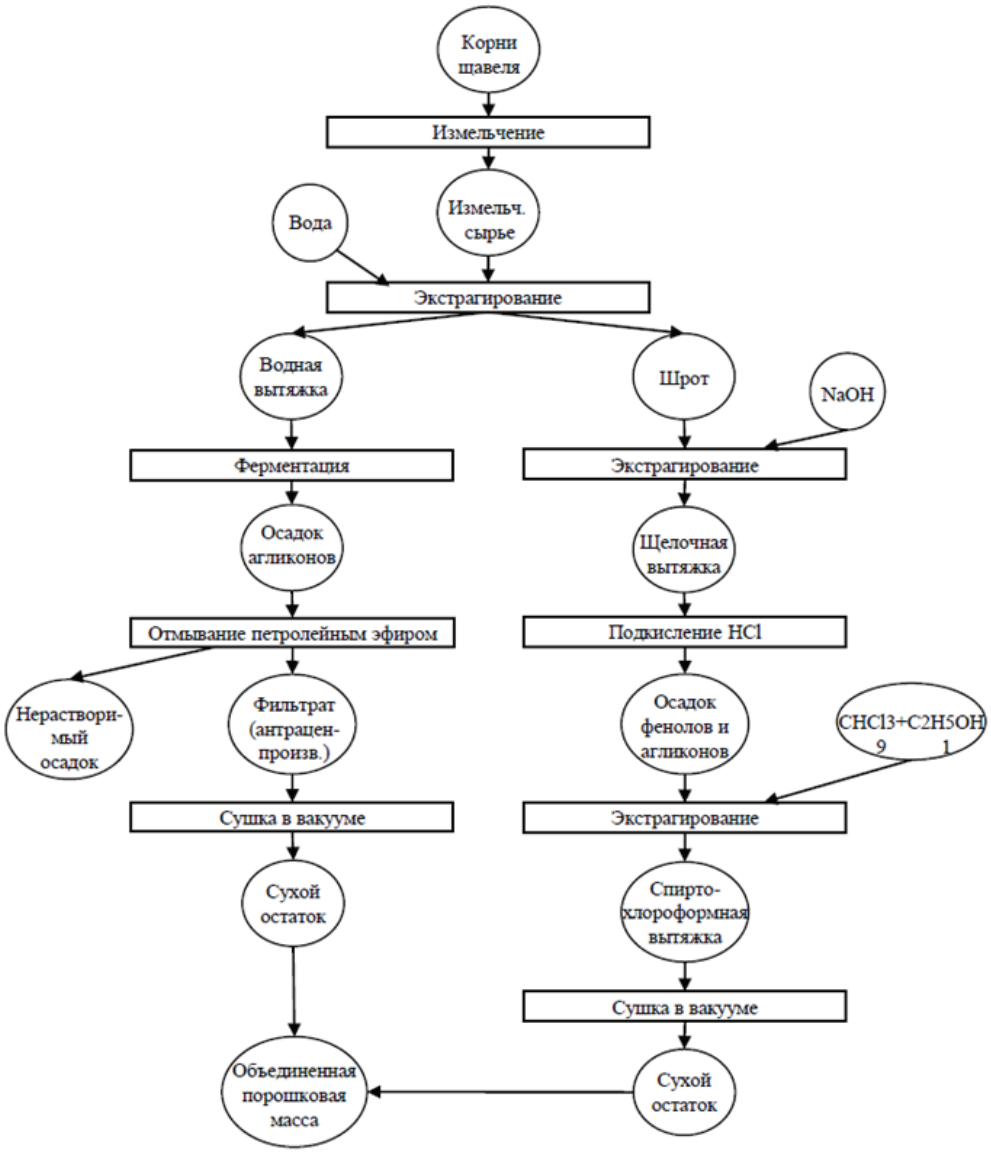


Рис. 1. Схема получения сухого неочищенного остатка из корней щавеля конского

Полученное извлечение, содержащее агликоны, подвергали очистке от сопутствующих веществ. Для этого осадок растворяли в 40% этаноле, затем отгоняли растворитель на роторном испарителе и водную фазу в делительной воронке последовательно обрабатывали различными органическими растворителями (петролейным эфиром, хлороформом, диэтиловым эфиром, этилацетатом, ацетоном, спиртом и водно-спиртовыми растворителями). Из полученных фракций удаляли растворитель и получали сухой остаток. После каждого промывания степень разделения веществ контролировали методом тонкослойной хроматографии.

При этом были установлены следующие факты:

1) при промывании водно-спиртовыми растворителями сухая масса становится вязкой и смолоподобной, и дальнейшее промывание становится невозможным;

2) этилацетат, ацетон, хлороформ и диэтиловый эфир извлекают сумму фенольных и антраценпроизводных соединений, следовательно, данные растворители не подходят для выделения антраценпроизводных в очищенном виде (рис. 2). Петролейный эфир извлекал наименьшее количество веществ, поэтому для работы был выбран данный растворитель. Было извлечено два вещества, одно из которых предположительно может быть отнесено к фенольным, а другое – к антраценпроизводным (рис. 3).

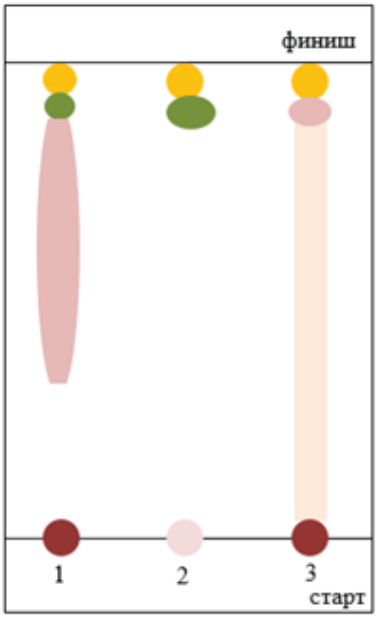


Рис. 2. Хроматограмма в системе хлороформ-этанол-вода (в соотношении 26:16:3).
1 – ацетонная фракция, 2 – хлороформная фракция, 3 – этилацетатная фракция

При перекристаллизации и высушивании сухого остатка петролейная фракция представляла собой оранжевые игольчатые кристаллы массой 0,0067 г (рис. 6).

Методом ВЭЖХ было установлено, что в петролейной фракции присутствует доминирующий компонент со временем удерживания 15,9-16,3 мин. с процентным содержанием 76 % (рис. 4). На рис. 5 приведен УФ-спектр пика № 17.

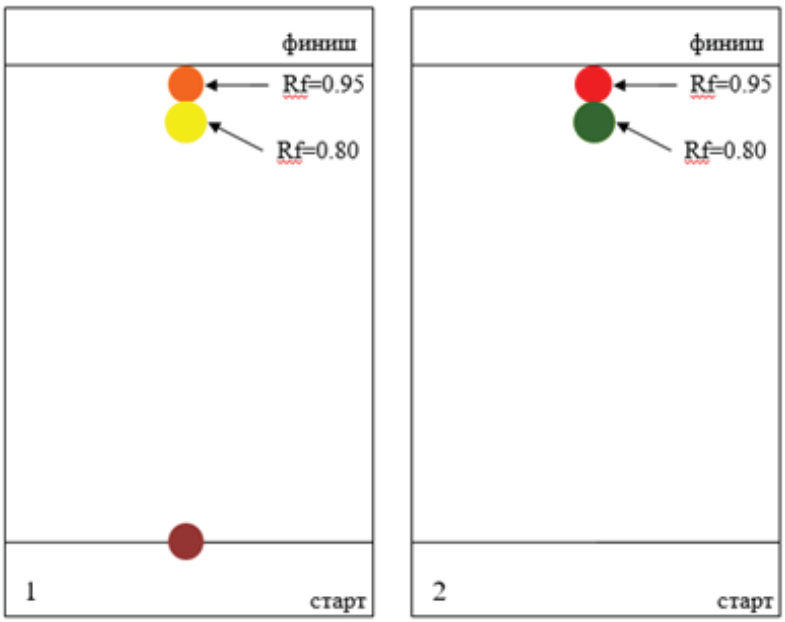


Рис. 3. Хроматограмма петролейной фракции в системе хлороформ-этанол-вода (в соотношении 26:16:3).
1 – до проявления, 2 – после проявления (проявитель – пары аммиака и раствор железа хлорида)

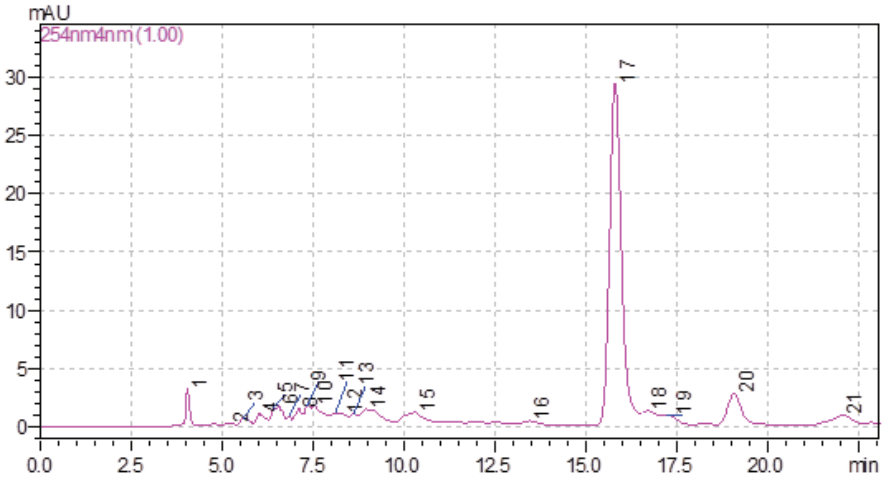


Рис. 4. ВЭЖХ-хроматограмма петролейной фракции (доминирующий пик № 17)

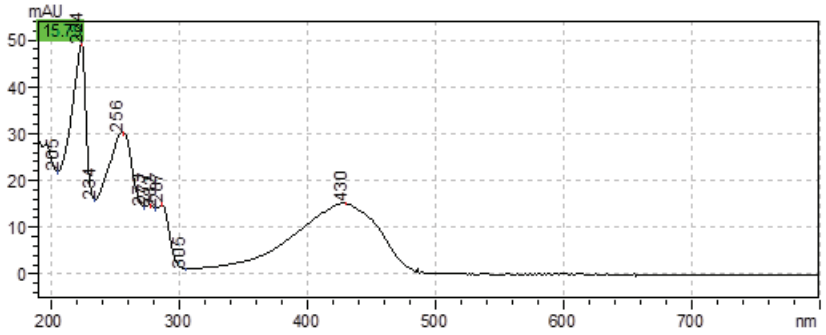


Рис. 5. УФ-спектр доминирующего вещества (пик № 17, время удерживания 15,79 мин)



Рис. 6. Кристаллы полученного очищенного соединения

Исследование выделенных кристаллов методом ЯМР-спектроскопии показало, что доминирующим компонентом является нафталиновое производное неподин, а не хризаробин, как предполагалось ранее.

Вывод

Предложенная методика выделения неподина из корней щавеля конского может быть использована как для получения активной фармацевтической субстанции, так и для выделения стандартного образца перспективного лекарственного вещества растительного происхождения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Куркин В.А. Фармакогнозия. Учебник для студентов фармацевтических вузов. 2 изд., перераб. и доп. Самара: ООО «Офорт», ГОУ ВПО «СамГМУ»; 2007: 1239.

2. Куркин В.А., Зайцева Н.В., Авдеева Е.В. и др. Анатомо-морфологическое исследование корней щавеля конского (Rumex confertus Willd.). Медицинский альманах, 2013; 1 (25): 196-198.

3. Растительные ресурсы России. Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т. 1: Семейства Magnoliaceae – Juglandaceae, Ulmaceae, Moraceae, Cannabaceae, Urticaceae. Отв. ред. А.Л. Буданцев. СПб.; М.: Товарищество научных изданий КМК; 2008: 421.

4. Музычкина Р.А. Природные антрахиноны: биологические свойства и физико-химические характеристики. М.: Фазис; 1998: 859.

5. Минина С.А., Каухова И.Е. Химия и технология фитопрепаратов: учебное пособие для вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 560.

6. Van der Fits L., Mourits S., Voerman J.S.A. et al. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. The Journal of Immunology, 2009; 182 (9): 5836-5845.

SUMMARY

ISOLATION OF A BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUND FROM FERMENTED WATERBORNE EXTRACTION FROM THE ROOTS OF RUMEX CONFERTUS

Podgurskaya V.V., 1st year resident
Omsk State Medical University;
12, Lenin St., Omsk, 644099, Russian Federation

Roots of *Rumex confertus* contain a complex of biologically active substances that determine its pharmacological effects. The article suggests a method for isolating nepodine from the roots of Rumex confertus, which can be used both to obtain the active pharmaceutical ingredient and to isolate a standard sample of a promising medicinal substance of plant origin.

Key words: *Rumex confertus*, *anthracene derivatives, chrysarobin, nepodin.*

REFERENCES

1. Kurkin V.A. Farmakognoziya. Uchebnik dlya studentov farmatsevticheskikh vuzov. 2 izd., pererab. i dop. Samara: OOO «Ofort», GOU VPO «SamGMU»; 2007: 1239. (in Russian).

2. Kurkin V.A., Zaitseva N.V., Avdeeva E.V. i dr. Anatomo-morfologicheskoe issledovanie kornei shchavelya konskogo (Rumex confertus Willd.). Meditsinskii al'manakh, 2013; 1 (25): 196-198. (in Russian).

3. Rastitel'nye resursy Rossii. Dikorastushchie tsvetkovye rasteniya, ikh komponentnyi sostav i biologicheskaya aktivnost'. T. 1: Semeistva Magnoliaceae – Juglandaceae, Ulmaceae, Moraceae, Cannabaceae, Urticaceae. Otv. red. A.L. Budantsev. SPb.; M.: Tovarishchestvo nauchnykh izdanii KMK; 2008: 421. (in Russian).

4. Muzychkina R.A. Prirodnye antrakhinony: biologicheskie svoistva i fiziko-khimicheskie kharakteristiki. M.: Fazis; 1998: 859. (in Russian).

5. Minina S.A., Kaukhova I.E. Khimiya i tekhnologiya fitopreparatov: uchebnoe posobie dlya vuzov. M.: GEOTAR-Media; 2009: 560. (in Russian).

6. Van der Fits L., Mourits S., Voerman J.S.A. et al. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. The Journal of Immunology, 2009; 182 (9): 5836-5845.

АНАЛИЗ ФЛАВОНОИДОВ И ТАННИНОВ МОРОШКИ МЕТОДОМ КАПИЛЛЯРНОГО ЗОННОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА И МИЦЕЛЛЯРНОЙ ЭЛЕКТРОКИНЕТИЧЕСКОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Романихин Ф.И., студ. 3 курса
Руководитель: **Никитина Т.Г.**, к.х.н, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: viventium.draco@yandex.ru

Проведен качественный анализ флавоноидов и таннинов морошки методом зонного капиллярного электрофореза и мицеллярной электрокинетической хроматографии с целью выяснения способа наилучшего анализа данной группы соединений, а также сравнением по эффективности с ВЭЖХ.

Ключевые слова*: капиллярный электрофорез, капиллярный зонный электрофорез, полифенолы, мицеллярная электрокинетическая хроматография, качественный анализ.*

В настоящий момент главными методиками определения флавоноидов и таннинов являются ТСХ, ВЭЖХ в комбинации с масс-спектрометрией, а также качественные реакции с различными реактивами.

В то же время, использование высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) требует строгих условий, что в определенных случаях является достаточно серьезным препятствием для правильного анализа сырья и/или его извлечения, а качественные реакции могут быть недостаточно чувствительными.

Переходя к самой методике анализа, необходимо отметить, что флавоноиды и таннины сами по себе являются полифенольными соединениями, чьи значения кислотности лежат в пределах от 7 до 11. Следовательно, для их перевода в ионизированное состояние, что является ключевым моментом качественного анализа в капиллярном электрофорезе, необходимо создать подходящее значение кислотности. Наиболее подходящим в этом случае является боратный буфер (pKa≈9.2) [1].

Высокая концентрация электролита не будет способствовать наилучшему разделению полифенолов, ввиду потенциально возможного размывания пиков и увеличению времени проведения анализа, поэтому в эксперименте использовалась концентрация боратного буфера ≈ 0.01 моль/л, обеспечивающая достаточную буферную емкость необходимую для «компенсирования» процессов протекающих на электродах, а также не создающая большую ионную силу, способную исказить результаты анализа.

Единственной разницей в проведении капиллярного зонного электрофореза и мицеллярной электрокинетической хроматографии (МЭКХ) является добавление поверхностно активного вещества для создания в капилляре псевдостационарной фазы, обеспечивающей наилучшее разделение соединений близких по химическому строению[2].

Материалы и методы исследования

Работу вели на системе капиллярного электрофореза «Капель 104» (группа компаний «Люмэкс», Россия) с кварцевым капилляром (диаметр 50 мкм, Lобщ/Lэф=60/50см). Детектирование осуществляли спектрофотометрически при фиксированной длине волны 254нм, напряжение составляло +20 кВ, температура комнатная. Пробу вводили под давлением 30мбар в течение 7 секунд. Состав раствора при капиллярном электрофорезе – 0.01 М раствор тетрабората натрия. Состав раствора при мицеллярной электрокинетической хроматографии – 0.01 М раствор тетрабората натрия и 20мМ раствор додецилсульфата натрия.

Цель работы: сравнить эффективность методов ВЭЖХ, МЭКХ и капиллярного зонного электрофореза при анализе полифенольных соединений.

Экспериментальная часть

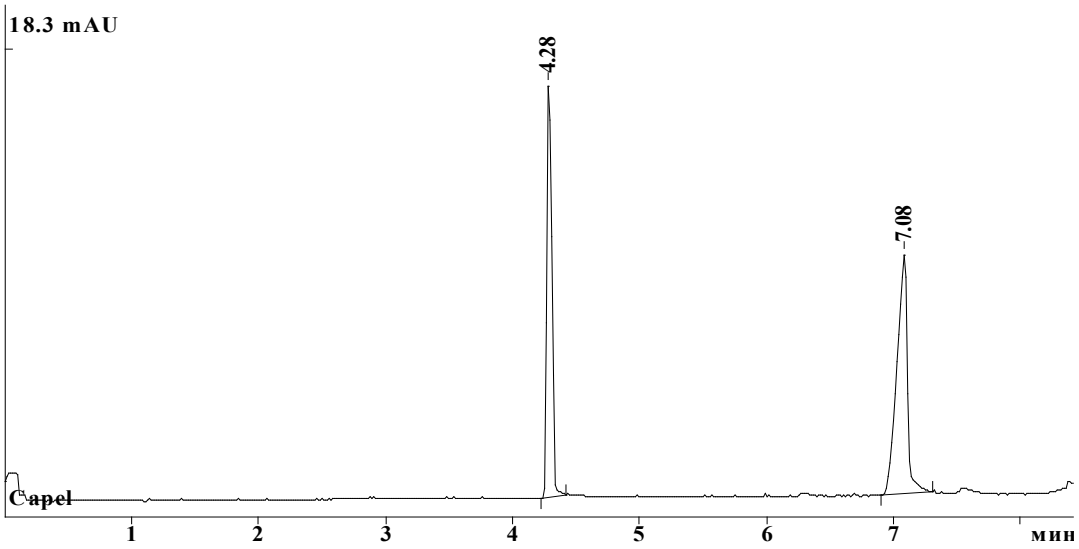


Рис. 1. Электрофореграмма стандартного раствора рутина (0.01 мг/25мл)
Пик 4.28 мин. – маркер электроосмотического потока (ЭОП), пик 7.08 мин. – рутин

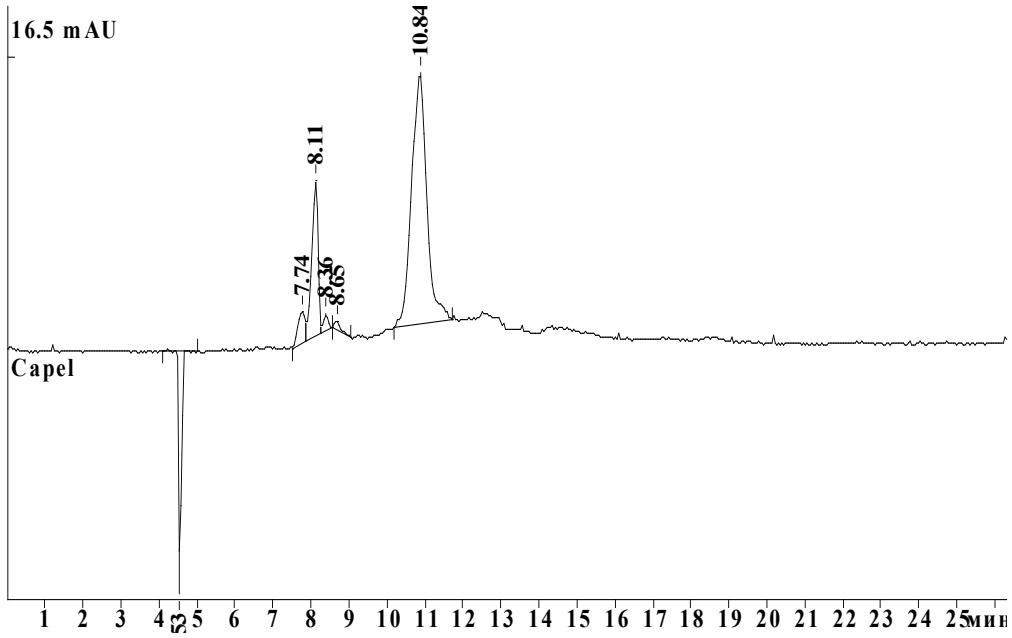


Рис. 2. Электрофореграмма пробы №1
Пик 4.53 мин. – маркер электроосмотического потока, пик. 8.11 – пик рутина
Изменение времени миграции рутина связано с влиянием матричных компонентов пробы
эффективность анализа по рутину – N=10 800 т.т

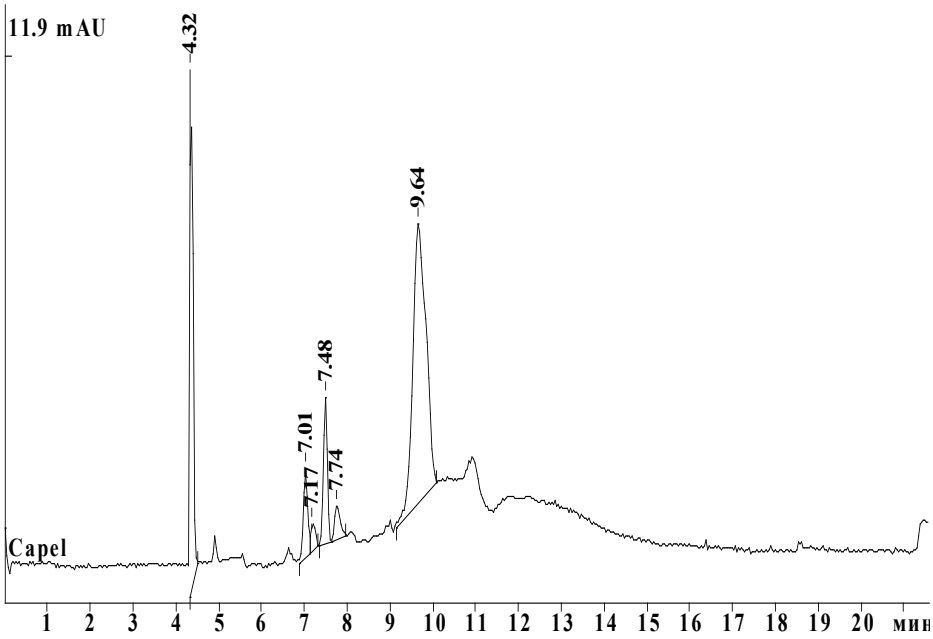


Рис. 3. Мицеллярная электрокинетическая хроматограмма пробы №1 пик 4.32 – маркер ЭОП,

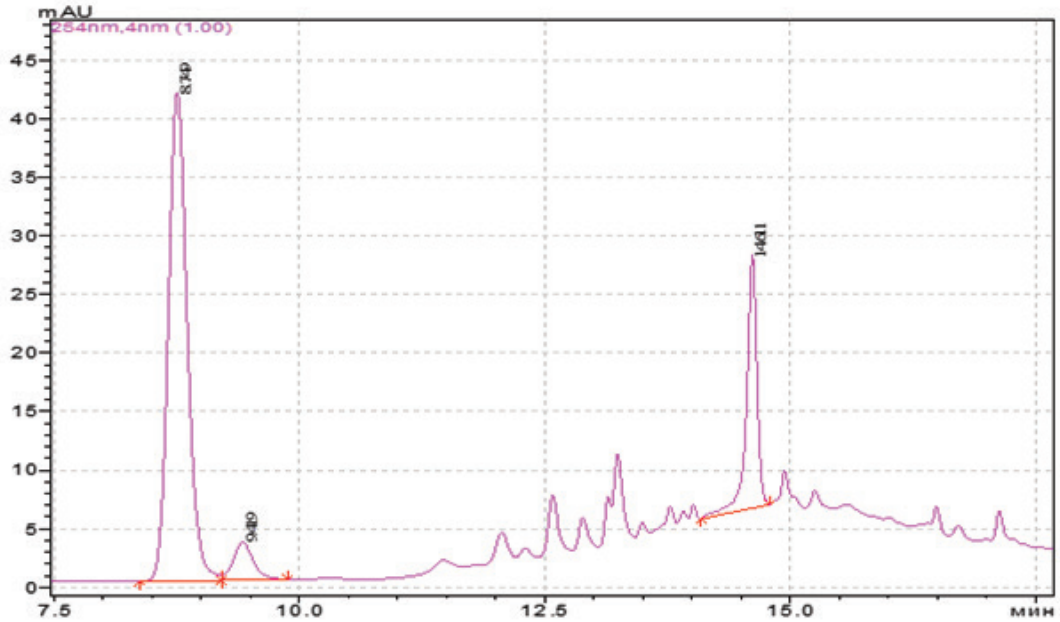


Рис. 4. Хроматограмма, полученная методом ВЭЖХ пробы №1 пик 8.7 – рутин.
Эффективность анализа по рутину N≈2500 т.т.

Объектами исследования послужили извлечения из сырья морошки (рис. 1, 2, 3).

Полученные результаты свидетельствуют о возможности проведения качественного анализа полифенолов методом капиллярного электрофореза и мицеллярной электрокинетической хроматографии. Установлено, что оба метода являются более эффективными при разделении компонентов в пробах сложного состава по сравнению с методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сенченко С.П, Компанцева Е.В. Изучение электрофоретического поведения флавоноидов с целью разработки методологических подходов к их анализу в условиях капиллярного зонного. Современные проблемы науки и образования. 2015. №4.
2. Государственная фармакопея Российской Федеорации. 13 изд. – ОФС.1.2.1.0022.15 Капиллярный электрофорез.

SUMMARY

ANALYSIS OF FLAVONOIDS AND TANNINS OF CLOUDBERRY BY CAPILLARY ZONE ELECTROPHORESIS AND MICELLAR ELECTROKINETIC CHROMATOGRAPHY

Romanikhin P. I., 3rd year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The qualitative analysis of flavonoids and tannins of cloudberry by the method of zone capillary electrophoresis and micellar electrokinetic chromatography was carried out in order to determine the method of the best analysis of this group of compounds, as well as the comparison of efficiency with HPLC

Key words: *capillary electrophoresis, capillary zone electrophoresis, polyphenols, micellar electrokinetic chromatography, qualitative analysis.*

REFERENCES

1. Senchenko S.P, Kompanceva E.V. Izuchenie jelektroforeticheskogo povedenija flavonoidov s cel'ju razrabotki metodologicheskih podhodov k ih analizu v uslovijah kapilljarnogo zonnogo. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2015. №4. (in Russian).
2. Gosudarstvennaja farmakopeja Russian Federation. Ed.13 – OFS.1.2.1.0022.15 Kapilljarnyj elektroforez (in Russian).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЖИРНОГО МАСЛА В ПЛОДАХ ОБЛЕПИХИ КРУШИНОВИДНОЙ РАЗЛИЧНЫХ СОРТОВ

Рудая М.А., асп. 3 года обучения, Фомин С.М., студ. 4 курса
Руководители: **Тринеева О.В.**, докт. фарм. наук, доцент,
Сливкин А.И., докт. фарм. наук, профессор
Воронежский государственный университет
394018, г. Воронеж, Университетская площадь, 1, Российская Федерация

E-mail: margaritkazmin@yandex.ru

Плоды облепихи крушиновидной являются одним из ценнейших источников биологически активных веществ и активно используются в фармацевтической промышленности для производства облепихового масла и препаратов на его основе. Облепиховое масло применяется как ранозаживляющее средство с обезболивающим и антибактериальным эффектом. В данной работе было проведено сравнительное исследование содержания жирного масла в плодах облепихи крушиновидной различных сортов. Экспериментально установлено, что наибольшее содержание жирного масла наблюдается у сортов «Ботаническая» и «Столичная», наименьшее – у сорта «Галерит».

Ключевые слова*: облепиха крушиновидная, жирное масло.*

В последнее время все больший интерес уделяется лекарственным препаратам (ЛП) растительного происхождения. Использование доступного отечественного лекарственного растительного сырья (ЛРС) несмотря на достижения современной фармацевтической промышленности и производство широкого ас-

сортимента синтетических ЛП остается весьма актуальным. Особое внимание уделяется жирным маслам, обладающим широким диапазоном терапевтического действия. Востребованными как официальной, так и народной медициной являются плоды облепихи крушиновидной (ОК) (*Hippophae rhamnoides* L.). Получаемое из плодов масло принесло растению всемирную известность. Оно стимулирует регенерацию тканей, оказывает обезболивающее действие, улучшает липидный обмен, а также защищает мембраны клеток от повреждения радиоактивными и химическими реагентами, а также свободными радикалами. Оно применяется для лечения ран и ожогов, лучевых поражений кожи, язвенной болезни, используется в отоларингологии, стоматологии, офтальмологии и гинекологии. Широкий спектр применения облепихового масла свидетельствует о необходимости оценки качества данного ЛРС по такому критерию, как содержание жирного масла.

Цель настоящего исследования – определение и сравнительная оценка плодов ОК различных сортов по содержанию жирного масла.

Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования были выбраны плоды ОК различных сортов («Столичная», «Галерит», «Рябиновая», «Ботаническая любительская», «Ботаническая», «Трофимовская», «Студенческая», «Ботаническая ароматная», «Краснокарминовая», «Нивелена») в высушенном виде, заготовленные на территории Ботанического сада биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет» им. М.В. Ломоносова в сентябре 2018 года согласно правилам заготовки ЛРС. Сушку производили при температуре 60ºС до остаточной влажности не более 14%.

Определение содержания жирного масла проводили по разработанной методике в соответствии с проектом фармакопейной статьи (ФС) [1,2] путем экстракции точной навески высушенного, измельченного сырья н-гексаном в течение 4 часов в аппарате Сокслета, проводя не менее 6 циклов. Аликвоту полученного гексанового извлечения помещали в предварительно взвешенную и доведенную до постоянной массы фарфоровую чашку, выпаривали на кипящей водяной бане до сухого остатка, высушивали в сушильном шкафу при температуре 103±2ºС до постоянной массы. Результаты определения представлены в таблице. Наибольшее содержание жирного масла наблюдается у сортов «Ботаническая» и «Столичная», наименьшее – у сорта «Галерит». С экономической точки зрения, в качестве источника жирного масла, рациональнее культивировать высокомасличные сорта, такие как «Ботаническая», «Столичная», «Краснокарминовая».

Таблица

Содержание жирного масла в плодах ок различных сортов в пересчете на абсолютно сухое сырье

№ п/п	Наименование сорта	Содержание жирного масла, %
1	Столичная	48,18±0,22
2	Галерит	13,59±0,08
3	Рябиновая	37,09±0,34
4	Ботаническая любительская	27,57±0,08
5	Ботаническая	48,67±0,31
6	Трофимовская	30,76±0,05
7	Студенческая	27,69±0,15
8	Ботаническая ароматная	27,35±0,13
9	Краснокарминовая	47,75±0,16
10	Нивелена	21,71±0,19

Вывод

Проведено сравнительное определение содержания жирного масла в плодах облепихи крушиновидной различных сортов в пересчете на абсолютно сухое сырье. Все плоды исследуемых сортов соответствовали норма-

тивному значению по данному критерию (не менее 6%), предложенному в проекте ФС. Установлено, что наибольшее содержание наблюдается у сортов «Ботаническая» и «Столичная», наименьшее – у сорта «Галерит».

ЛИТЕРАТУРА

1. Тринеева О.В., Сливкин А.И., Самылина И.А. Исследования по разработке проектов фармакопейных статей на плоды и масло облепихи крушиновидной. Вестник ВГУ, серия: Химия. Биология. Фармация; 2016 (3): 126-133.

2. Тринеева О.В. Комплексное исследование содержания и специфического профиля биологически активных веществ плодов облепихи крушиновидной. Воронеж: Издательский дом ВГУ; 2016: 224.

SUMMARY

DETERMINATION OF FAT OIL IN FRUITS OF SEA BUCKTHORN OF VARIOUS VARIETIES

Rudaya M.A., 3rd year postgraduate student; Fomin S.M., 4th year student
Voronezh State University;
1, University Square, Voronezh, 394018, Russian Federation

Sea buckthorn fruits are one of the most valuable sources of biologically active substances and are widely used in the pharmaceutical industry for the production of sea buckthorn oil and preparations based on it. Sea buckthorn oil is used as a wound healing agent with anesthetic and antibacterial effect. In this work, a comparative study was conducted of the content of fatty oil in the fruits of sea buckthorn of various varieties. It was established experimentally that the highest content of fatty oil is observed in the Botanical and Stolichnaya varieties, the smallest in the Galerit variety.

Key words: *sea buckthorn, fatty oil.*

REFERENCES

1. Trineeva O.V., Slivkin A.I., Samylina I.A. Research on the development of projects of pharmacopoeial articles on the fruits and oil of sea buckthorn. Herald of VSU, series: Chemistry. Biology. Pharmacy; 2016 (3): 126-133. (in Russian).

2. Trineeva O.V. Complex study of the content and specific profile of the biologically active substances of the sea buckthorn fruits. Voronezh: VSU Publishing House; 2016: 224. (in Russian).

ИЗУЧЕНИЕ ГИДРОЛИТИЧЕСКОЙ СТАБИЛЬНОСТИ ВОДНЫХ ЭКСТРАКТОВ ОСИНЫ

Сабутова А.Б., студ. 3 курса
Югорский государственный университет,
628012, Ханты-Мансийск, ул. Чехова 16, Российская Федерация
Руководитель: **Нехорошев С.В.,** д.т.н., главный научный сотрудник проблемной научно-исследовательской лаборатории Ханты-Мансийской Государственной Медицинской Академии

E- mail*:* sabutovaa@mail.ru

Работа посвящена изучению гидролитической стабильности салицина и водных экстрактов осины. Концентрацию салицина в водных растворах и экстрактах определяли методом ВЭЖХ. В экспериментах было установлено, что салицин в водных растворах при низких температурах (0-25 °С) устойчив к гидролизу. В водных экстрактах осины с кислой и щелочной средой содержание салицина со временем будет увеличиваться за счет гидролиза его эфиров.

Ключевые слова: *салицин, осина, гликозиды, гидролиз, ВЭЖХ.*

Осина обыкновенная (*Populus tremula*) – вид лиственных деревьев из семейства ивовые (*Salicaceae*). Осина широко распространена в районах с умеренным и холодным климатом Европы и Азии. Осина

обыкновенная не входит в Государственную Фармакопею РФ, однако в народной медицине применяется с давних пор. Например, отвары из коры осины рекомендуется принимать при грыжах, цинге, болезнях желудочно-кишечного тракта, лихорадке, гипертрофии предстательной железы, ишиасе, невралгии, сифилисе, заболеваниях мочевого пузыря и радикулите [1]. В ходе многочисленных исследований в листьях осины были обнаружены углеводы, органические кислоты, витамин С, каротин, флавоноиды, фенологликозиды, антоцианы и дубильные вещества. Почки осины содержат салицин, бензойную и яблочную кислоты, дубильные вещества, эфирное масло, углеводы и другие соединения. В коре осины обнаружены гликозиды (салицин, саликоротин, тремулацин, горькие гликозиды, популин), эфирное масло, пектин и дубильные вещества. Обнаруженные вещества проявляют различную биологическую активность и определяют основные фармакологические свойства препаратов, которые содержат экстракты коры, листьев и почек осины: противомикробные, противовоспалительные, противокашлевые и антигельминтные [2, 3].

Основным фенольным гликозидом осины является салицин (Salicin) – кристаллический глюкозид салицилового спирта (салигенина), наличием которого и объясняются основные лечебные свойства не только осины, но и всех растений семейства ивовые. Салицин в организме под действием ферментов расщепляется на спирт – салигенол и глюкозу. Салигенол является неустойчивым соединением и в водных растворах легко окисляется кислородом воздуха до салицилового альдегида и салициловой кислоты (рис.1), которая и отвечает за основные лечебные свойства осины [4]. В тоже время нельзя исключать, что подобные реакции не протекают в водных экстрактах, получаемых из разных вегетативных частей осины, в результате чего они могут утратить свою биологическую активность.

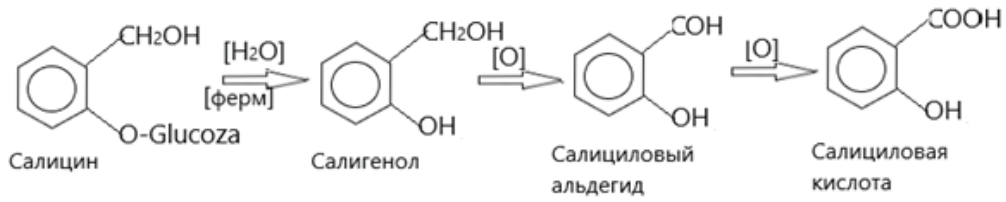


Рис. 1. Схема превращения салицина в салициловую кислоту

В связи с этим целью работы являлось изучение гидролитической стабильности салицина и водных экстрактов осины.

В экспериментах использовали салицин марки «Для микробиологии» фирмы «Biochem Chemopharma» с содержанием основного вещества не менее 99%, а также густой водный экстракт листьев осины обыкновенной с содержанием сухого вещества 50 % (мас.) и салицина 1,5%, полученный экстракцией сухого растительного сырья, собранного в окрестностях г. Ханты-Мансийска в июле 2018 г. Для определения салицина в водных растворах использовали метод ВЭЖХ [5], который был реализован на хроматографе Милихром А-02 на колонке «Prontosil-120-2-C18 AQ» в градиентном режиме элюирования (перхлоратный водный буферный раствор – ацетонитрил). В результате проведенных экспериментов с водными растворами салицина с концентрацией 0,5 мг/мл было обнаружено, что этот гликозид довольно устойчив к гидролизу в нейтральной, кислой и щелочной среде. Так, его концентрация практически не изменяется в воде и в 1 н. растворах едкого натра, серной и уксусной кислот при 30 минутной выдержке при температуре 70 °С. Заметное гидролитическое разложение салицина удалось осуществить только в ходе кипячения в течение 60 минут растворов салицина в 1 н. растворах едкого натра и серной кислоты. При этом степень гидролиза в растворе серной кислоты составила 0,95, а в растворе щелочи – 0,1. В воде и в растворе уксусной кислоты салицин свою концентрацию не изменил.

В результате экспериментов с густым водным экстрактом листьев осины, разбавленным в 100 раз водой и содержащим 0,15 мг/мл салицина, было обнаружено, что при их выдержке в течение 7 суток в 1 н. растворах едкого натра, серной и уксусной кислот при температуре 25 °С концентрация салицина увеличивается в 1,6, 1,7 и 1,5 раза (соответственно). Полученные результаты можно объяснить низкой скоростью реакции гидролиза салицина в кислой и щелочной средах на фоне высокой скорости реакции гидролиза эфиров этого гликозида, которые в значительных количествах могут содержаться в экстрактах осины [6].

Таким образом было установлено, что салицин в водных растворах при низких температурах (0-25 °С) является соединением, устойчивым к гидролизу. В водных экстрактах осины с кислой и щелочной средой содержание салицина со временем будет увеличиваться за счет гидролиза эфиров этого гликозида.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 18-43-860002 р_а.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кора осины: польза и вред, народное лечение заболеваний [Электронный ресурс]. – Интернет-журнал AgronomWiki.ru – Режим доступа: https://agronomwiki.ru/kora-osiny-polza-i-vred-narodnoe-lechenie-zabolevanij.html – (Дата обращения: 28.02.2019).

2. Конюхова О.М., Бахтин М.А., Канарский А.В. Биологические ресурсы салицина в иве. Вестник технологического университета, 2016; 19 (16): 130.

3. Жматова Г.В. Методы интенсификации технологических процессов экстрагирования биологически активных веществ из растительного сырья. Вестник ТГТУ. 2005; 3; 701 – 707.

4. Минина С.А., Каухова И.Е. Химия и технология фитопрепаратов, 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2009. С. 384

5. Массовая концентрация УФ-поглощающих веществ. Методика выполнения измерений методом высокоэффективной жидкостной хроматографии / ФР. 1.31.2006.02966. // Новосибирск. 2006. – 11 с.

6. Фаустова Н.М. Химический состав коры и древесины осины: автореф. дис. канд. хим. наук: 05.21.03. – Санкт-Петербург. 2005. – 20 с.

SUMMARY

STUDY OF THE HYDROLYTIC STABILITY OF AQUEOUS EXTRACTS OF ASPEN

Sabutova *A. B.*, 3rd year student
Ugra State University;
16, Chekhova str., 628012, Khanty-Mansiysk, Russian Federation

The work is devoted to the study of the hydrolytic stability of salicin and aqueous extracts of aspen, on which their biological activity may depend. The concentration of salicin in aqueous solutions and extracts was determined by HPLC. In the experiments it was found that salicin in aqueous solutions at low temperatures (0-25 ° C) is resistant to hydrolysis. In aqueous extracts of aspen with an acidic and alkaline medium, the content of salicin will increase with time due to the hydrolysis of its esters.

Key words*: salicin, aspen, glycosides, hydrolysis, HPLC.*

REFERENCES

1. Kora osiny: pol'za i vred, narodnoe lechenie zabolevanij [Ehlektronnyj resurs]. – Internet – zhurnal AgronomWiki.ru – Rezhim dostupa: https://agronomwiki.ru/kora-osiny-polza-i-vred-narodnoe-lechenie-zabolevanij.html – [Data obrashcheniya: 28.02.2019] in Russian.

2. Konyuhova O.M., Kanarskij A.V., Bahtin M.A. Biologicheskie resursy salicina v ive. Vestnik tekhnologicheskogo universiteta. 2016; 19 (16):130 (in Russian).

3. Zhmatova G.V. Metody intensifikacii tekhnologicheskih processov ehkstragirovaniya biologicheski aktivnyh veshchestv iz rastitel'nogo syr'ya. Vestnik TGTU., 2005; 3: 701 – 707 (in Russian)

4. Minina S.A., Kauhova I.E. Himiya i tekhnologiya fitopreparatov, 2-e izd., pererab. i dop. – Moskva: GEHOTAR-Media. 2009. – p. 384 (in Russian).

5. Massovaya koncentraciya UF-pogloshchayushchih veshchestv. Metodika vypolneniya izmerenij metodom vysokoehffektivnoj zhidkostnoj hromatografii / FR. 1.31.2006.02966. // Novosibirsk. 2006. – 11 p.

6. Faustova N.M. Himicheskij sostav kory i drevesiny osiny: avtoref. dis. kand. him. nauk: 05.21.03– Sankt-Peterburg. 2005. – 20 p.

АНАЛИЗ СОСТАВА ИЗВЛЕЧЕНИЯ ИЗ ИМБИРЯ И ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ВОЛОС НА ЕГО ОСНОВЕ

Смирнова А.В., маг. 2 года обучения
Руководитель: **Легостева А.Б.,** к.ф.н., доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: anna.smirnova@pharminnotech.com

Извлечения из корневищ имбиря проанализированы с применением качественных реакций, тонкослойной хроматографии, спектрофотометрии. На их основе предложены композиции лечебно-косметических маски и бальзама для волос.

Ключевые слова: *корневища имбиря, ТСХ, спектрофотометрия, флавоноиды, гингерол, витамины.*

По данным научной литературы, в корневищах имбиря содержится широкий спектр биологически активных веществ (БАВ). Наибольший интерес представляют эфирное масло и фенольные соединения, особенно гингерол и шогаол. Вместе с тем, в корневищах имбиря присутствуют различные витамины (аскорбиновая кислота, ниацин, тиамин, рибофлавин, ретиноиды и токоферолы), аминокислоты, белки, липиды, стерины, клетчатка, полисахариды, моносахариды, различные микро- и макроэлементы [1]. Следовательно, представляет интерес разработка лечебно-косметических средств для волос с имбирем.

Целью исследования является качественный и количественный анализ БАВ спиртовых и масляных фаз извлечения из корневищ имбиря и разработка состава лечебно-косметических маски и бальзама для волос на их основе.

Экспериментальная часть

В ходе разработки композиции лечебно-косметических средств для волос с имбирем, из этого растительного материала получена вытяжка методом ультразвукового экстрагирования с применением двухфазного экстрагента (ДФЭ): 60% этилового спирта и кукурузного масла. Для предварительного анализа качественного состава спиртовой фазы извлечения использован ряд качественных реакций. Результаты качественных реакций, представленные в таблице 1, показывают наличие флавоноидов, сапонинов, полисахаридов и алкалоидов.

Таблица 1

Данные предварительного качественного анализа спиртовой фазы извлечения из имбиря

№ п/п	Реактив	Результат	Заключение
1	2% спиртовой раствор $AlCl_3$	Желто-зеленое окрашивание	Присутствие флавоноидов
2	3% спиртовой раствор $FeCl_3$	Синее окрашивание	Присутствие флавоноидов
3	$Pb(CH_3COO)_4$	Осадок	Присутствие сапонинов
4	$H_2SO_{4(конц)}$+FeSO4	Зелено-синее окрашивание	Присутствие сапонинов
5	Спиртовой раствор йода	Синее окрашивание	Присутствие полисахаридов
6	I_2 в KI	Бурый осадок	Присутствие алкалоидов

Кроме того, проведен качественный анализ спиртовой фазы методом восходящей тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках «Sorbfil» со слоем силикагеля на полимерной подложке (ПТСХ-П-А-УФ). Рассмотрены следующие системы растворителей: этилацетат – муравьиная кислота – вода (70:15:15), бутанол – этанол – аммиак (7:5:2), н-бутанол – уксусная кислота – вода (4:1:5) и этилацетат – уксусная кислота – вода (25:5:5). Флавоноиды обнаруживаются по характерному свечению в УФ-свете после обработки хроматограммы детектирующим агентом – 5% раствором хлорида алюминия. Результаты экспериментов представлены в таблице 2.

Таблица 2

Данные качественного анализа флавоноидов имбиря методом ТСХ

Система растворителей	Общее количество пятен	Идентифицированные флавоноиды
этилацетат – муравьиная кислота – вода (70:15:15),	3	Рутин, кверцетин
бутанол – этанол – аммиак (7:5:2)	4	рутин
БУВ (4:1:5)	5	Гингерол, шогаол, рутин, кверцетин
этилацетат – уксусная кислота – вода (25:5:5)	2	кверцетин

В процессе качественного анализа методом ТСХ профиля флавоноидов спиртовой фазы установлено, что наилучшие результаты дает применение системы растворителей БУВ (4:1:5), в которой выявлено наличие не менее 5 флавоноидов в диапазоне Rf 0,10-0,92, из которых идентифицированы рутин, кверцетин, гингерол и шогаол.

Методом спектрофотометрии в спиртовой фазе вытяжки из корневищ имбиря обнаружен 6-гингерол при λ_{max}= 282±2 нм (рис. 1).

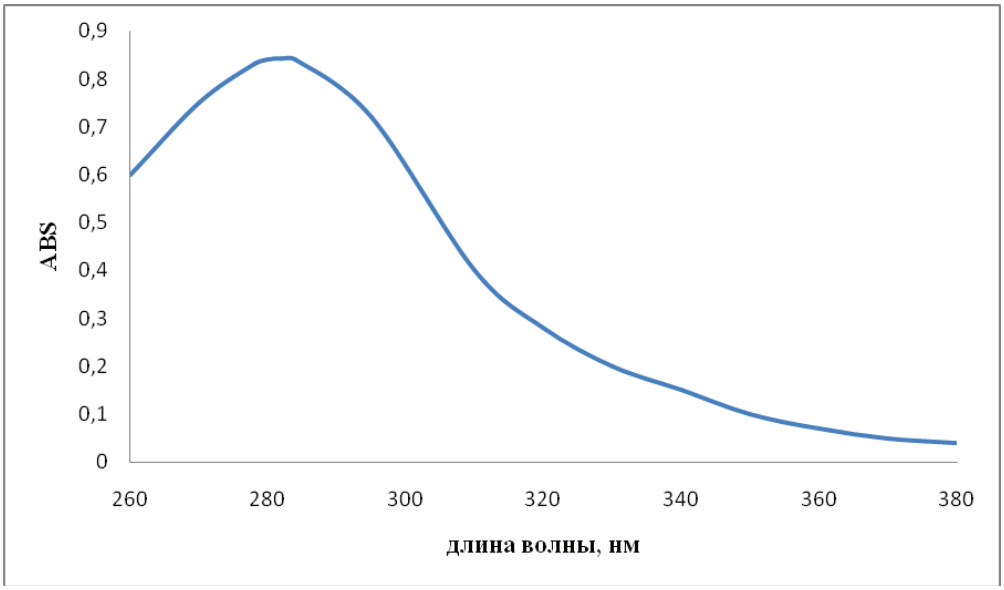


Рис. 1. УФ-спектр спиртовой фазы вытяжки

С целью количественного анализа флавоноидов в спиртовой фазе вытяжки использован спектрофотометрический метод с добавлением AlCl3. Содержание суммы флавоноидов при λ_{max}= 406±2 нм в пересчете на рутин составляет 0,45±0,01%.

При изучении масляной фазы, ее качественный анализ проведен методом ТСХ на пластинках «Sorbfil». Основываясь на данных научной литературы, изучена система, состоящая из хлороформа [2]. Для проявления использована концентрированная азотная кислота. На хроматослайде зафиксировано наличие витамина Е в масляной фазе.

Как показывает качественный и количественный анализ вытяжки, полученной ультразвуковым экстрагированием ДФЭ из корневищ имбиря, в ней присутствует большое количество БАВ. Для наиболее полного использования БАВ, содержащихся в вытяжке имбиря, в качестве лечебно-косметического средства подходят маска и бальзам для волос. Главное их отличие друг от друга по насыщенности активными компонентами. Маски для волос содержат наибольшее количество БАВ в своем составе. Так, количество косметических масел в них может достигать 30%. Еще одним отличием является время, на которое наносится средство – маски наносят на 0,5– 1 час, а бальзам достаточно держать 10-15 минут [3].

Предложен состав для маски и бальзама, способствующих росту волос, профилактирующих алопецию, обеспечивающих питание и уход. Маска и бальзам соответствуют ГОСТ 31460-2012 «Кремы

косметические» по таким показателям, как внешний вид, цвет, запах, водородный показатель pH и термостабильность.

Состав бальзама для волос: вода, эмульсионный воск, экстракт имбиря, полученный ультразвуковой экстракцией двухфазным извлекателем, касторовое масло, протеины пшеницы, цетеариловый спирт, глицерин, циклометикон, ментол, молочная кислота, консервант (феноксиэтанол и этилгексилглицерин).

Состав маски для волос: вода, касторовое масло, масло авокадо, экстракт имбиря, полученный ультразвуковой экстракцией двухфазным извлекателем, моноглицериды дистеллированные, мочевина, глицерин, оксиэтилированные спирты – 20, цетеариловый спирт, циклометикон в диметиконе, консервант (феноксиэтанол и этилгексилглицерин), ментол.

В маске и бальзаме не использованы отдушки, поскольку извлечение из имбиря и ментол способны корригировать запах.

Выводы

Изучен качественный и количественный состав спиртовой и масляной фаз вытяжки из корневищ имбиря. С использованием качественных реакций, ТСХ, спектрофотометрии доказано присутствие различных БАВ. Обнаружено не менее 4 флавоноидов (в том числе 6-гингерол, шогаол), сапонины, полисахариды, алкалоиды, витамин Е. Предложена композиция маски и бальзама для волос, соответствующая показателям ГОСТ 31460-2012.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вальчихина О.Ю., Демина Н.Б., Надер А., Корневище имбиря как перспективное растительное сырье для создания лекарственных средств. Разработка и регистрация лекарственных средств, 2015; 4 (13); 82-90.

2. Сливкин А.И., Сафонова Е.Ф., Чупандина Е.Е., Чечета О.В., Определение витамина Е в растительных маслах. Фармация, 2009; 6; 12-16.

3. Уход за волосами. Milomarket.com. Доступно на: http://milomarket.com/11-maski-balzamy-dlya-volos.html [Дата обращения – 5.02.2019].

SUMMARY

ANALYSIS OF THE COMPOSITION OF EXTRACT FROM GINGER AND THERAPEUTIC AND COSMETIC MEANS FOR HAIR BASED ON THIS

Smirnova A.V., 2nd year master student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The composition of the alcohol and oil phases of extraction from rhizomes of ginger was analyzed by qualitative reactions, thin-layer chromatography, and spectrophotometry. The composition of medical-cosmetic masks and balm for hair have been proposed.

Key words: *ginger rhizomes, thin-layer chromatography, spectrophotometry, flavonoids, gingerol, vitamins.*

REFERENCES

1. Val’chihina O.Yu., Demina N.B., Nader A., Kornevishhe imbirja kak perspectivnoe rastitel’noe sir’e dlja sozdanija lekarstvennyh sredstv. Razrabotka I registracija lekarstvennyh sredstv, 2015; 4 (13); 82-90. (In Russian).

2. Slivkin A.I., Safonova T.F., Chupandina E.E., Checheta O.V., Opredelenie vitamina E v rastitel’nyh maslah. Farmacija, 2009; 6; 12-16. (In Russian).

3. Uhod za volosami. Milomarket.com. Available at: http://milomarket.com/11-maski-balzamy-dlya-volos.html [Accessed – 5 February, 2019].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ В ЛИСТЬЯХ ПЛЮЩА ОБЫКНОВЕННОГО РАЗЛИЧНЫХ АРЕАЛОВ ПРОИЗРАСТАНИЯ

Солодухина А.А., асп. 2 года обучения
Руководитель: **Сливкин А.И.,** докт. фарм.наук, проф.
Воронежский государственный университет,
394018, Воронеж, Университетская площадь, д. 1, Российская Федерация

***E-mail*:** ania.soloduhina@yandex.ru

Проведено исследование содержания тяжелых металлов в листьях плюща обыкновенного различных ареалов произрастания методом масс-спектрометрии. Установлено, что содержание токсичных тяжелых металлов и мышьяка в исследуемых образцах не превышает допустимых норм, установленных ОФС ГФ XIV издания.

Ключевые слова: *тяжелые металлы, определение, листья плюща обыкновенного, масс-спектрометрия.*

Особый интерес исследователей привлекают растения, содержащие тритерпеновые сапонины, обладающие широким спектром биологической активности. К перспективным источникам тритерпеновых сапонинов можно отнести различные виды плюща в силу достаточно широкой его распространенности. Заслуживает внимания и установленная комплексообразующая способность сапонинов плюща, открывающая перспективу их использования в качестве фармаконов – молекулярных носителей лекарственных веществ [1].

В качестве лекарственного сырья плюща используют высушенные листья (Folium Hederae helicis), содержащие до 10% сапонинов. Растение является официнальным во многих европейских странах, в России пока неофицинально, хотя в РФ зарегистрированы и разрешены к применению ряд лекарственных препаратов плюща: Геделикс, Проспан, Бронхипрет и др.

Можно ожидать, что в ближайшем будущем будет поставлен вопрос о разрешении к применению в РФ в качестве официнального ЛРС растения плющ и, в частности, наиболее широко распространенного в мире его вида Плющ вьющийся (обыкновенный) (*Hedera helix L.).* В этом случае актуальность приобретают исследования по стандартизации растительного сырья плюща. Проведение подобных исследований невозможно без учета проблемы вариабельности химического состава исходного растительного сырья, связанной с видовой принадлежностью растения, климатическими особенностями, почвенным составом, экологическими факторами (с учетом широкой географии произрастания). В последние годы актуальность приобретает установление содержания в растительном сырье помимо действующих веществ так же ряда химических элементов, влияния которых на проявляемую суммарную биологическую активность нельзя недооценивать [2].

Целью настоящего исследования являлось изучение содержания тяжелых металлов в листьях плюща обыкновенного разных ареалов произрастания методом масс-спектрометрии.

Экспериментальная часть

Объектом исследования являлись высушенные измельченные листья плюща обыкновенного, заготовленные:

1) В Анапе (территория, прилегающая к городской застройке);

2) В Ялте (территория Никитского ботанического сада);

3) В Ираке (территория, вблизи которой ранее осуществлялись боевые действия).

Определение тяжелых металлов и мышьяка проводилось согласно требованиям ОФС.1.5.3.0009.15 ГФ XIV «Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» [3]. Минерализация проб проводилась по Методу 2д. Расширенный анализ на тяжелые металлы, не нормируемые ОФС, проводили в соответствии с методическими указаниями 4.1.1483-03 «Определение содержания химических элементов в диагностируемых биосубстратах, препаратах и биологически активных добавках методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргоновой плазмой» [4]. Из измельченного сырья отбирались образцы для анализа, которые подвергались кислотному разложению смесью кислот с использованием систем микроволновой подготовки.

Навеску образца помещали во фторопластовый вкладыш и добавляли 5 мл смеси азотной и плавиковой кислот. Автоклав с пробой во вкладыше помещали в микроволновую печь и разлагали пробу, используя специальную программу температурного режима разложения. Растворенную пробу количественно переносили в пробирку объемом 15 мл, троекратно встряхивая вкладыш с крышкой с 1 мл деионизированной воды и, перенося каждый смыв в пробирку, доводили объем до 10 мл деионизированной водой, закрывали и перемешивали. Автоматическим дозатором со сменным наконечником отбирали аликвоту объемом 1 мл и доводили до 10 мл 0.5%-ной азотной кислотой, закрывали защитной лабораторной пленкой и анализировали методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой на приборе «ELAN-DRC». Для контроля правильности определения использовали метод добавок. Рабочие стандартные растворы для этого готовили путем смешивания нескольких опорных многоэлементных стандартных растворов для масс-спектрометрии, производства Perkin-Elmer или аналогичные, содержащих разные группы элементов. Используемые референс-стандарты: ГСО состава травосмеси Тр-1 (ГСО 8922-2007); ГСО состава элодеи канадской ЭК-1 (ГСО 8921-2007); ГСО состава листа березы ЛБ-1 (ГСО 8923-2007).

Результаты определения тяжелых металлов, нормируемых ОФС ГФ XIV, в образцах листьев плюща, а так же предельно допустимое содержание (ПДК) тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах приведены в таблице 1.

На основании данных таблицы можно сделать вывод о том, что содержание токсичных тяжелых металлов (ртуть, мышьяк, кадмий, свинец) в исследуемых образцах ЛРС не превышает рекомендованных нормативов. Можно отметить так же несколько более высокое содержание определяемых элементов в образце плюща, заготовленного в Ялте. Наименьшее содержание тяжелых металлов отмечено в растении, произраставшем в Ираке.

Таблица 1

Результаты определения тяжелых металлов в листьях плюща обыкновенного (в пересчете на абсолютно сухое сырье)

Элемент	Содержание элемента в растительном сырье, мг/кг			ПДК, мг/кг
	Ирак	Анапа	Ялта	
Свинец	1.3	1.88	2.3	6.0
Кадмий	0.042	0.053	0.06	1.0
Ртуть	0.0063	0.0084	0.009	0.1
Мышьяк	0.028	0.032	0.038	0.5

Учитывая тот факт, что биогенность большинства тяжёлых металлов позволяет отнести их к жизненно необходимым микро- и ультрамикроэлементам, [5] было проведено так же определение некоторых из этих элементов. Результаты представлены в таблице 2.

Проведённый анализ показал, что сырьё плюща содержит широкий спектр микроэлементов, по своей природе относящихся к тяжелыми металлам, но по своим физиологическим функциям являющихся эссенциальными. Наиболее богат такими элементами образец листьев Плюща, заготовленного в Ялте, наименьшее их количество содержится в Плюще, произраставшем в Ираке.

Таблица 2

Результаты определения тяжелых металлов, являющихся жизненно необходимыми, в листьях плюща обыкновенного

Элемент	Содержание в растительном сырье, мг/кг			Оптимальная физиологическая потребность для взрослого человека в сутки, мг
	Ирак	Анапа	Ялта	
Железо	251	323	382	15.0 – 20.0
Кобальт	0.13	0.18	0.22	0.1 – 0.2
Марганец	68	93	115	5.0 – 6.0

Элемент	Содержание в растительном сырье, мг/кг			Оптимальная физиологическая потребность для взрослого человека в сутки, мг
	Ирак	Анапа	Ялта	
Медь	6.1	8.0	9.0	2.0 – 2.5
Никель	0.039	0.050	0.054	0.6 – 0.8
Хром	2.51	2.94	3.58	0.05
Цинк	80	92	108	10.0 – 12.0

Выводы

Проведено исследование элементного состава листьев Плюща обыкновенного различных ареалов произрастания. Установлено, что содержание токсичных тяжелых металлов (ртуть, мышьяк, кадмий, свинец) в исследуемых образцах не превышает нормативов, установленных ГФ XIV.

Отмечено существенное отличие в содержании в образцах тяжелых металлов, являющихся жизненно необходимыми. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости контроля содержания в сырье не только токсичных тяжелых металлов, но и других, в том числе эссенциальных микроэлементов, которые в высоких концентрациях могут представлять опасность для здоровья человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Толстиков Г.А., Толстикова Т.Г., Толстиков А.Г. На пути к низкодозным лекарствам. Вестник Российской академии наук. – 2007; 77 (10): 867-874.

2. Миронов А.Н., Сакаева И.В., Саканян Е.И. и др. Современные подходы к вопросу стандартизации лекарственного растительного сырья. Ведомости НЦЭСМП, 2013; 2: 52-56.

3. Государственная Фармакопея РФ XIV изд. Том 2. ОФС.1.5.3.0009.15 «Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах». [Электронное издание]. Режим доступа: http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php

4. Определение содержания химических элементов в диагностируемых биосубстратах, препаратах и биологически активных добавках методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргоновой плазмой. МУК 4.1.1483-03.

SUMMARY

DETERMINATION OF THE CONTENT OF HEAVY METALS IN THE IVY'S LEAVES OF THE VARIOUS AREALS OF GROWING

Soloduknina A.A., 2nd post-graduate student
Voronezh State University;
1, Universitetskaya pl., Voronezh, 394018, Russian Federation

The study of the content of heavy metals in the ivy's leaves of different areas of growth by mass spectrometry. It has been established that the content of toxic heavy metals and arsenic in the samples under study does not exceed the permissible norms established by general pharmacopeia article of State Pharmacopeia XIV edition.

Key words: *heavy metals, definition, ivy leaves, mass spectrometry.*

REFERENCES

1. Tolstikov G.A., Tolstikova T.G., Tolstikov A.G. Na puti k nizkodoznym lekarstvam. Vestnik Rossiiskoi akademii nauk. – 2007; 77 (10): 867-874. (in Russian).

2. Mironov A.N., Sakaeva I.V., Sakanyan E.I. i dr. Sovremennye podkhody k voprosu standartizatsii lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ya. Vedomosti NTsESMP, 2013; 2: 52-56. (in Russian).

3. Gosudarstvennaya Farmakopeya RF XIV izd. Tom 2. OFS.1.5.3.0009.15 «Opredelenie soderzhaniya tyazhelykh metallov i mysh'yaka v lekarstvennom rastitel'nom syr'e i lekarstvennykh rastitel'nykh preparatakh». [Elektronnoe izdanie]. Available at: http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php

4. Opredelenie soderzhaniya khimicheskikh elementov v diagnostiruemykh biosubstratakh, preparatakh i biologicheski aktivnykh dobavkakh metodom mass-spektrometrii s induktivno svyazannoi argonovoi plazmoi. MUK 4.1.1483-03. (in Russian).

РАЗРАБОТКА УСЛОВИЙ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ ПОЛИСАХАРИДОВ ИЗ КОРНЕЙ ЛОПУХА БОЛЬШОГО

Стрелкова А.В., студ. 4 курса
Руководитель: **Новикова Е.К.**, ассистент кафедры ПТЛП
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: anna.strelkova@pharminnotech.com

Разработаны условия экстрагирования корней лопуха большого методом ультразвуковой экстракции. Проведено количественное определение полисахаридов в водном извлечении из корней лопуха большого, полученного методом ультразвуковой экстракции.

Ключевые слова: *полисахариды, ультразвуковая экстракция, количественное определение, корни лопуха большого.*

Лопух большой (*Arctium lappa*), *Asteraceae* – многолетнее травянистое растение. Лопух встречается во многих европейских странах, почти на всей территории нашей страны, в Китае, Японии, Индии, а также в Северной и Южной Америке. В качестве растительного лекарственного сырья используют листья, корни, семена для приготовления настоев, настоек, отваров, мазей, масла и различных косметических средств.

Сырье «Корни лопуха измельчённые» для исследований было заготовлено в 2018 году на базе питомника ФГБОУ ВО СПХФУ в п. Лемболово.

Опрнеделялось содержание полисахаридов – высокомолекулярных углеводородов, служащих основным питательным и опорным материалом для растительных клеток и тканей. Полисахариды переходят в водную вытяжку и могут быть использованы в технологии фитопрепаратов.

Экспериментальная часть

Методика количественного определения полисахаридов в извлечении была разработана на основании частной статьи ФС.2.5.0025.15 «Лопуха корни» Государственной Фармакопеи Российской Федерации XIV издания [1].

Точная навеска лекарственного растительного сырья 1,0 г заливается 60 мл воды очищенной и помещается в ультразвуковую ванну и экстрагируется при температуре 85±5°С. После этого извлечение фильтруется через бумажный фильтр, а сырьё заливается 30 мл воды очищенной и экстрагируется под действием ультразвука такое же время. Полученное извлечение фильтруется через тот же бумажный фильтр к первому извлечению. Шрот третий раз заливается водой очищенной, в объёме 30 мл. Полученное извлечение фильтруется через бумажный фильтр. Сырьё промывается 10 мл воды очищенной.

Фильтрат переносится в мерную колбу на 200 мл и к нему прибавляется 2 мл ацетата свинца 10%. Все это перемешиваем и оставляем на 10 мин. Затем прибавляем 2 мл натрия фосфорнокислого двузамещенного раствора 5 %, перемешиваем и оставляем на 5 минут. Доводим водой очищенной до метки, перемешиваем и фильтруем через бумажный фильтр. Первые 10-15 мл отбрасываем. 5 мл фильтрата переносим в мерную колбу на 100 мл, доводим раствор до метки. Отбираем аликвоту 5 мл и переносим в мерную колбу на 25 мл, добавляем 5 мл раствора резорцина спиртового 0,1%. Доводим раствор до метки хлористоводородной кислотой 30% и перемешиваем.

Раствор сравнения готовится следующим образом: к 5 мл раствора резорцина спиртового 0,1% добавляем 5 мл воды очищенной, доводим раствор до метки хлористоводородной кислотой 30% и перемешиваем.

Мерные колбы с раствором и раствором сравнения нагреваем на водяной бане в течение 20 мин, охлаждаем и при необходимости доводим раствор до метки хлористоводородной кислотой 30%.

Измеряем оптическую плотность раствора на спектрофотометре при длине волны 482 нм. Общее количество полисахаридов определяется по формуле:

$$X = \frac{A*200*100*25*100}{A_{см}^{1\%}*(100-W)*a*5*5}$$

где А – оптическая плотность раствора;

$A_{см}^{1\%}$ – удельный показатель поглощения продуктов реакции фруктозы с резорцином в кислой среде при длине волны 482 нм, равный 298;

а – навеска сырья, г;

W – влажность сырья, %.

Выводы

Были проведены исследования по определению оптимального времени воздействия и температуры экстрагирования с применением УЗ. Экстракция осуществлялась в течение 1, 2, 3, 5, 7, 10 мин. Температура варьировалась от 20°-80°. Результаты представлены на рисунке 1 и рисунке 2.

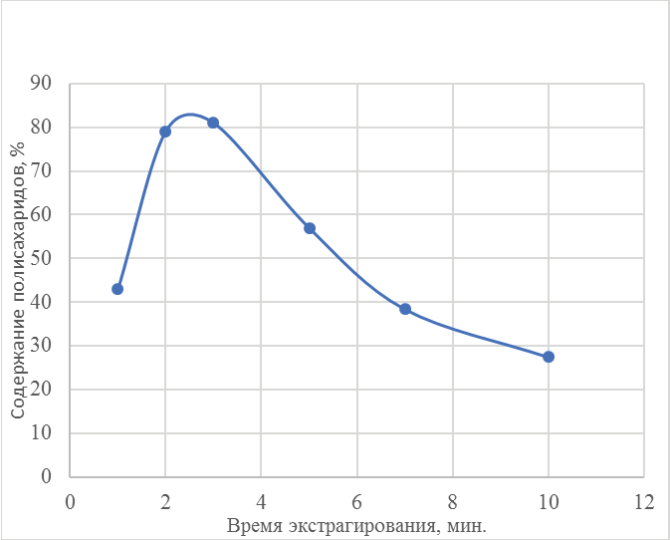


Рис. 1. Выход полисахаридов в извлечении из корней лопуха в зависимости от времени УЗ экстракции

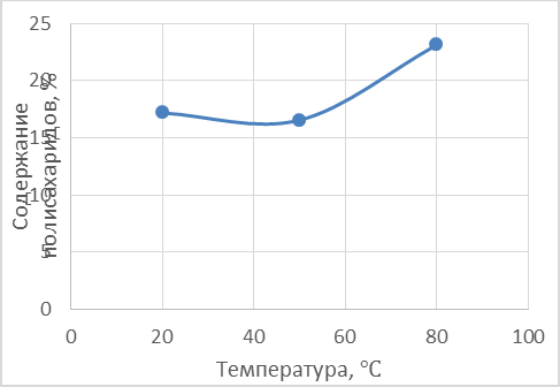


Рис. 2. Выход полисахаридов в извлечении из корней лопуха в зависимости от температуры УЗ экстракции

Установлено, что наибольшее количество полисахаридов переходит в вытяжку при ультразвуковом экстрагировании в течение 3 мин при 80°.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 4. ФС.2.5.0025.15 «Лопуха корни». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb/pharmacopea.php.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF THE EXTRACTION CONDITIONS OF POLYSACCHARIDES FROM THE ROOTS OF BURDOCK

Strelkova A.V., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The conditions of extraction of burdock roots by the method of ultrasonic extraction are developed. The quantitative determination of polysaccharides in aqueous extraction from burdock roots of large, obtained by ultrasonic extraction.

Key words: *polysaccharides, ultrasonic extraction, quantification, Radices Arctii.*

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed. Volume 4. FS.2.5.0025.15 «Burdock roots». [Electronic edition.] Access mode: http://femb/pharmacopea.php.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ВЭЖХ-ОЦЕНКА СПОСОБОВ ОЧИСТКИ ТРАВЫ *ARISTOLOCHIA CLEMATITIS* L.

Суина И.О., асп. 3 года обучения, Базанова Е.С., студ. 3 курса,
Топоркова В.И., студ. 3 курса, 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

В статье представлены результаты сравнения различных методов очистки травы кирказона ломоносовидного *(Aristolochia clematitis* L.*)* от токсичных аристолохиевых кислот.

Ключевые слова: *Aristolochia clematitis* L.*, ВЭЖХ, аристолохиевые кислоты, очистка.*

Введение. Кирказон ломоносовидный (*Aristolochia clematitis* L.*)* является нефармакопейным видом лекарственного растительного сырья (ЛРС) с достаточной сырьевой базой на территории РФ. Он нашёл широкое применение в народной медицине [1], однако сведения о его нефротоксичности [2], значительно ограничивают сферу его использования. Поэтому актуальным вопросом является поиск оптимальных способов очистки травы кирказона от токсических аристолохиевых кислот. Ранее [3] нами сообщалось о способе очистки травы кирказона исчерпывающим экстрагированием в аппарате Сокслета за различные промежутки времени. Однако ТСХ-анализ, с помощью которого проводилась оценка чистоты полученных извлечений на предмет содержания аристолохиевых кислот, не дает возможности идентифицировать следовые количества веществ. Поэтому целью настоящего исследования является сравнительная ВЭЖХ-оценка различных способов очистки сырья кирказона ломоносовидного от аристолохиевых кислот.

Экспериментальная часть

В качестве объекта исследования использовалась трава кирказона ломоносовидного (*Aristolochia clematitis* L.) собранная в период массового цветения в г. Новый Оскол, Белгородской области в июне 2018 года и высушенная способом естественной воздушно-теневой сушки.

В качестве альтернативных способов очистки сырья кирказона, наряду с предложенным ранее способом исчерпывающего экстрагирования в аппарате Сокслета в течение 13 часов, были предложены еще два способа:

• исчерпывающей семикратной экстракции хлороформом в аппарате Сокслета в течение 2-х часов с заменой экстрагента и высушиванием сырья;

• методом этерификации по методике, приведенной в ГОСТе [4];

Из очищенного сырья получали спиртовые извлечения (экстрагент 70% спирт этиловый). Количественное определение аристолохиевых кислот в полученных извлечениях проводили методом ВЭЖХ по методике указанной в ЕФ 9.0 [5]. Определение проводили на хроматографе HPLC Shimadzu LC-20 Prominence (Япония). Разделение проводили на колонках Zorbax XDB C_{18} (4.6 х 150 мм и 4.6 х 250 мм). Хроматографические условия: подвижная фаза (ПФ) – ПФ А: 0,05% р-р трифторуксусной кислоты (ТФУ); ПФ В: ацетонитрил; режим градиента указан в таблице 1. Скорость подачи ПФ 1 мл/мин. Объем вводимой пробы – 20 мкл. Обнаружение: спектрофотометр при 254 нм. Детектирование проводили при помощи диодноматричного детектора. Программное обеспечение LabSolution.

Таблица 1

Режим градиента подвижных фаз

Время анализа (мин)	ПФ А (об%)	ПФ В (об%)
0-25	85→35	15→65
25-30	35→0	65→100
30-31	0→85	100→15

Идентификацию аристолохиевых кислот проводили путем сопоставления времен удерживания пиков на хроматограммах испытуемых и стандартного растворов. В качестве стандартного образца (СО) использовали смесь аристолохиевых кислот I и II (Sigma) с различными концентрациями: при первом способе очистки: C_{AAI} = 0,23 мг/мл, C_{AAII} = 0,12 мг/мл (время удерживания AA_I = 16,58; AA_{II} = 17,91), при анализе сырья после двух других способов очистки: C_{AAI} = 0,023 мг/мл, C_{AAII} = 0,012 мг/мл (время удерживания AA_I = 23,65; AA_{II} = 24,80).

Результаты и их обсуждение. Результаты ВЭЖХ-анализа извлечений из травы кирказона, очищенной разными способами, представлены в таблице 2 и на рисунке 1.

Таблица 2

Результаты ВЭЖХ-анализа извлечений из травы кирказона

Испытуемый раствор	Время удерживания, мин	Содержание аристолохиевых кислот I и II, мг/г
Извлечение из травы, очищенной в аппарате Сокслета в течение13 часов (красность 5+4+4 часа)	16,56;17,89	0,08;0,5
Извлечение из травы, очищенной в аппарате Сокслета (7 раз по 2 часа)	23,70; 24,85	0,05;0,26
Извлечение из травы, очищенной этерификацией	23,95; 24,86	0,1;0,13

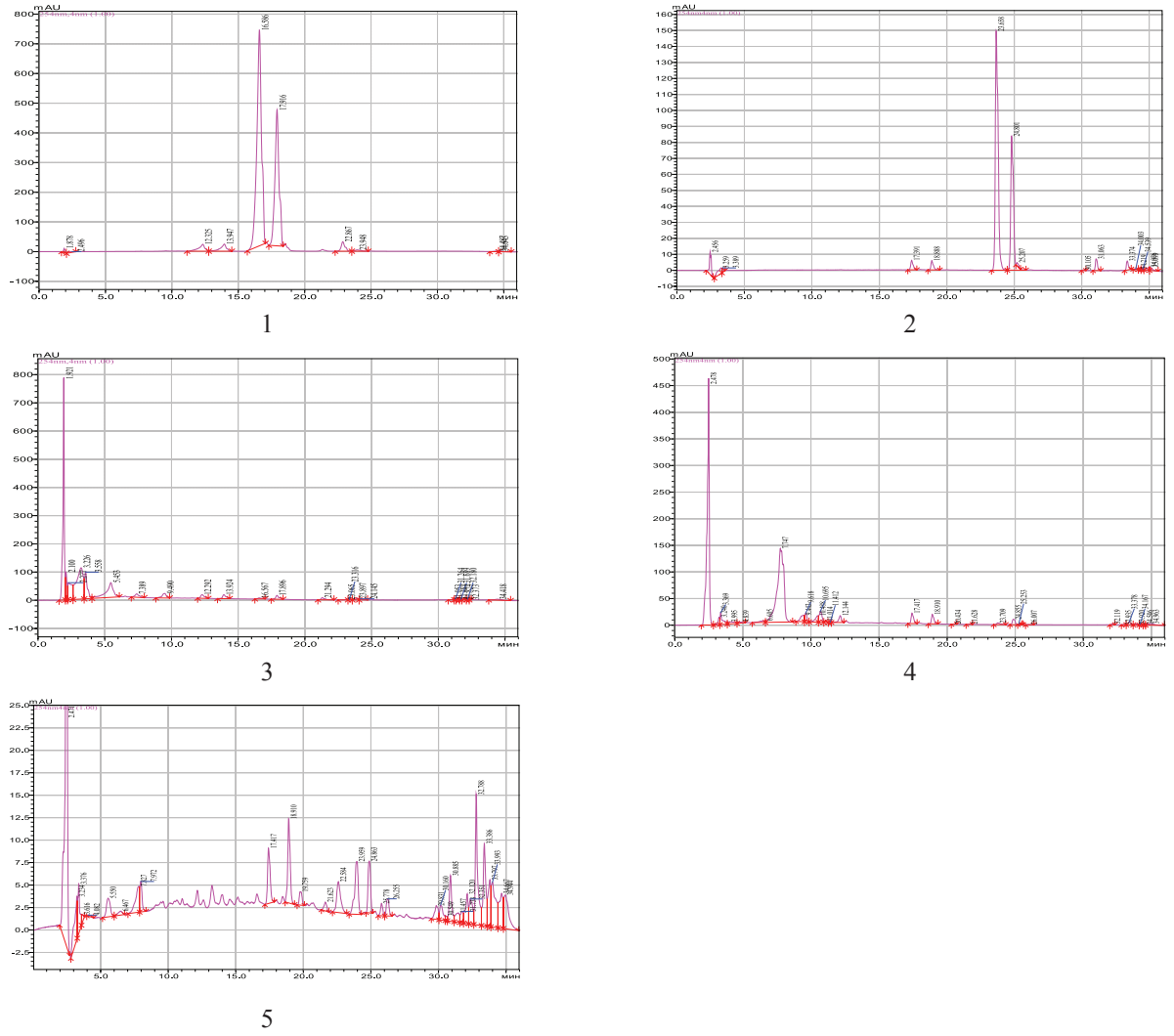


Рис. 1. Хроматограммы стандартных образцов и извлечений из травы кирказона:
1 – СО используемый при первом способе очистки; 2 – СО используемый при двух других способах очистки; 3 – Извлечение из травы, очищенной в аппарате Сокслета в течение13 часов; 4 – Извлечение из травы, очищенной в аппарате Сокслета (7 раз по 2 часа); 5 – Извлечение из травы, очищенной этерификацией

Как видно из данных таблицы 2 и рисунка 1, ни один из предложенных способов очистки не является оптимальным и полностью избавиться от содержания аристолохиевых кислот не возможно. Однако, как можно отметить, наиболее оптимальным из предложенных способов, является способ очистки травы исчерпывающим экстрагированием в аппарате Сокслета в течение 14 часов (7 раз по 2 часа).

Выводы

По результатам ВЭЖХ-анализа можно заключить, что очистка исчерпывающей экстракцией хлороформом в аппарате Сокслета в течение 2 часов 7 раз показала наибольшее изолирование аристолохиевой кислоты I, а метод этерификации – аристолохиевой кислоты II. Но, несмотря на то, что после очистки всеми тремя способами содержание аристолохиевых кислот уменьшилось, эти методы не позволяют полностью их изолировать. Поэтому в дальнейшем будет изучена возможность объединения двух способов очистки – этерификации и исчерпывающего экстрагирования – для достижения оптимального результата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Erasto P. et al. Evaluation of Antimycobacterial Activity of Higenamine Using Galleria mellonella as an In Vivo Infection Model //Natural products and bioprospecting. 2018, T. 8, 1, 63-69.

2. Hoang M. L. Aristolochic acid in the etiology of renal cell carcinoma / Hoang M. L. [et al.] //Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. 2016, 12: 1600-1608.

3. Тернинко И.И., Суина И.О. Разработка способа очистки травы Aristolochia clematitis L. /Тернинко И.И., Суина И.О., Базанова Е.С., Топоркова В.И.// Сборник материалов конференции «Инновации в здоровье нации». 14-15 ноября 2018 г., Санкт-Петербург. С. 366- 369.

4. Масла растительные и жиры животные. Получение метиловых эфиров жирных кислот: ГОСТ 31665-2012 от 01.01.2004.

5. European Pharmacopoeia. – 9th ed. – Strasbourg: EDQM Council of Europe, 2017.

SUMMARY

COMPARATIVE HPLC ESTIMATION OF METHODS OF PURIFICATION *ARISTOLOCHIA CLEMATITIS* L. HERB

Suina I.O., post-graduate student of the 3th year, Bazanova E.S., 3th year student, Toporkova V.I., 3th year student,, Generalova Yu.E., chemist-analyst of the analytical center

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The article presents the results of a comparison of various methods of purification *Aristolochia clematitis* L. herb from toxic aristolochic acids.

Key words: *Aristolochia clematitis* L., *HPLC, aristolochic acids, purification.*

REFERENCES

1. Erasto P. et al. Evaluation of Antimycobacterial Activity of Higenamine Using Galleria mellonella as an In Vivo Infection Model //Natural products and bioprospecting. 2018, T. 8, 1, 63-69.

2. Hoang M. L. Aristolochic acid in the etiology of renal cell carcinoma / Hoang M. L. [et al.] //Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. 2016, 12: 1600-1608.

3. Terninko I.I., Suina I.O. Development of a method for purification Aristolochia clematitis L. herb / Terninko II, Suina I.O., Bazanova ES, Toporkova V.I. // Collection of materials of the conference «Innovations in the health of the nation». November 14-15, 2018, St. Petersburg. 366- 369.

4. Vegetable oils and animal fats. Production of methyl esters of fatty acids: GOST 31665-2012 from 01.01.2004.

5. European Pharmacopoeia. – 9th ed. – Strasbourg: EDQM Council of Europe, 2017.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ТОВАРОВЕДЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗЛИЧНЫХ ОБРАЗЦОВ ТРАВЫ ЗОЛОТАРНИКА КАНАДСКОГО (*SOLIDAGO CANADENSIS* L.)

Сулоев И.С., асп. 3 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 результате проведенного товароведческого анализа трёх образцов травы золотарника канадского определены показатели подлинности и доброкачественности. Полученные данные позволяют рекомендовать допустимые значения данных показателей для введения в проект фармакопейной статьи на сырье «Золотарника канадского трава».

Ключевые слова*: трава золотарника канадского, товароведческий анализ.*

Несмотря на многолетнюю историю успешного развития фармацевтической отрасли, в XXI веке лекарственные растения до сих пор занимают одно из ключевых мест в терапии некоторых заболеваний. Исходя

из частой встречаемости заболеваний мочевыделительной системы, особенно у людей пожилого возраста, изучение растительных объектов, обладающих выраженной антимикробной, противовоспалительной и диуретической активностью остается актуальным для дальнейших исследований.

Перспективным представителем флоры России и стран СНГ для этого направления является золотарник канадский (*Solidago canadensis* L.) семейства Сложноцветные (*Asteraceae*). Его богатый химический состав, включающий в себя такие группы веществ как флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, дитерпеноиды, сапонины, кумарины, танниды, определяет широкий спектр фармакологической активности [1]. В официальной медицине золотарник относится к сильным диуретикам растительного происхождения, а также обладает гипоазотемическим и нефролитическим действием [2]. Трава золотарника канадского является лекарственным растительным сырьём (ЛРС) и включена в нормативные документы зарубежных стран – Британскую и Европейскую фармакопеи. В России качество этого вида сырья регламентируется фармакопейной статьёй ФС 42-2777-91 «Трава золотарника канадского» [3]. Однако с учетом появления современных методов анализа и стандартизации ЛРС, данный документ нуждается в переработке и дополнениях.

Одним из этапов разработки фармакопейной статьи на сырье золотарника канадского является проведение товароведческого анализа и определение показателей качества ЛРС.

Экспериментальная часть

Товароведческому анализу подверглись 3 образца травы золотарника канадского, 2 из которых были собраны в питомнике СПХФУ (окрестности пос. Стеклянный Всеволожского района Ленинградской области) в 2016 и 2018 году, а также образец, собранный в Чехии, в окрестностях Праги в августе 2017 года. Каждый образец анализировался на подлинность согласно морфолого-анатомическим диагностическим признакам сырья, качественным реакциям на основные группы биологически активных соединений, а также на качество по основным показателям (содержание суммы флавоноидов, золы общей и нерастворимой в 10% растворе кислоты хлористоводородной, стеблей, в том числе отделенных при анализе, содержание частиц сырья, изменивших окраску, а также минеральной и органической примеси) (см. таблицу).

Качественная реакция с раствором алюминия хлорида 2% даёт лимонно-желтое окрашивание, усиливающееся при обработке парами концентрированного раствора аммиака, а цианидиновая проба – оранжево-красное окрашивание, сопровождающееся выделением водорода, что подтверждает присутствие флавоноидов в ЛРС.

На хроматограмме (ТСХ) в системе *н*-бутанол-уксусная кислота-вода (4:1:2) наблюдались 3 зоны адсорбции с желтой флуоресценцией, усиливающейся после обработки парами аммиака, в том числе пятно с $R_f = 0,61$, идентифицированное как рутин.

Количественное определение суммы флавоноидов в сырье проводилось методом дифференциальной спектрофотометрии при длине волны λ=410 нм. В качестве стандартного вещества использовался рутин.

Таблица

Основные товароведческие показатели травы золотарника канадского

Наименование показателя / № образца	I	II	III
Суммы флавоноидов в пересчете на рутин, %	2,63±0,3	2,05±0,3	2,46±0,3
Влажность, %	6,73±0,5	6,28±0,5	7,1±0,5
Зола общая, %	6,84±0,1	6,92±0,2	6,8±0,1
Зола, нерастворимая в 10% растворе кислоты хлористоводородной, %	0,24±0,02	0,27±0,02	0,3±0,02
Стеблей, в том числе отделённых при анализе, %	11,11±0,5	10,44±0,5	12,04±0,5
Частиц сырья, изменивших окраску и поврежденных вредителями	0,73±0,1	0,79±0,1	0,56±0,1
Частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 5 мм	5,13±0,4	4,9±0,4	6,4±0,4
Частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 0,5 мм	2,21±0,3	2,34±0,3	3,26±0,4

Наименование показателя / № образца	I	II	III
Органической примеси	1,73±0,3	2,2±0,3	1,94±0,3
Минеральной примеси	0,47±0,1	0,51±0,1	0,44±0,1

Примечание: I – трава золотарника канадского (питомник СПХФУ, июль 2016), II – трава золотарника канадского (Чехия, окрестности Праги, август 2017), III – трава золотарника канадского (питомник СПХФУ, август 2018)

Выводы

Оценка результатов проведённых испытаний показывает, что количественное содержание флавоноидов в образцах сырья, собранных в питомнике СПХФУ (Ленинградская область) в среднем выше, чем в аналогичном образце, собранном в окрестностях Праги (Чехия) примерно на 0,5%.

В результате проведенного товароведческого анализа различных образцов травы золотарника канадского определены показатели подлинности и доброкачественности сырья, что позволит рекомендовать допустимые значения данных показателей для введения в проект фармакопейной статьи на сырье «Золотарника канадского трава».

ЛИТЕРАТУРА

1. Apati P. et al. HPLC Analysis of the Flavonoids in Pharmaceutical Preparations from Canadian Goldenrod (*Solidago canadensis*). Chromatographia Supplement. 2002;56: 65-68.

2. Савченко Л.Н., Маринина Т.Ф., Карпенко В.А. Получение экстракционного препарата противовоспалительного и мочегонного действия из травы золотарника канадского // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2016; 18 (2): 195-198.

3. Фармакопейная статья «Трава золотарника канадского», ФС 42-2777-91 (взамен ТУ 64-4-58-83). // М., 1991.

SUMMARY

COMPARATIVE COMMODITY CHARACTERISTICS OF DIFFERENT SAMPLES OF GRASS CANADIAN GOLDENROD (SOLIDAGO CANADENSIS L.)

Suloev I.S., 3rd year postgraduate student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

As a result of the conducted commodity analysis of three samples of grass of the Canadian goldenrod, the indicators of authenticity and quality were determined. The data obtained allow us to recommend the permissible values of these indicators for the introduction in the project of pharmacopoeia article on plant raw material "Canadian goldenrod herb".

***Key words**: grass of canadian goldenrod, commodity analysis.*

REFERENCES

1. Apati P. et al. HPLC Analysis of the Flavonoids in Pharmaceutical Preparations from Canadian Goldenrod (*Solidago canadensis*). Chromatography Supplement, 2002; 56: 65-68.

2. Savchenko L.N., Marinina T.F., Karpenko V.A. Poluchenie ekstrakcionnogo preparata protivovospalitel'nogo i mochegonnogo dejstvija iz travy zolotarnika kanadskogo. Izvestija Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk, 2016; 18 (2): 195-198. (in Russian).

3. Farmakopejnaja stat'ja «Trava zolotarnika kanadskogo», FS 42-2777-91 (vzamen TU 64-4-58-83). // M., 1991. (in Russian).

ВЛИЯНИЕ ОБЕЗЖИРИВАНИЯ КОРНЕЙ РЕПЕЙНИКА ВОЙЛОЧНОГО НА ЭКСТРАКЦИЮ ФЕНОЛЬНЫХ КИСЛОТ

Теселкина А.Д., ассистент кафедры общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК[1]
Руководитель: **Лукашов Р.И.,** к.ф.н., доцент кафедры фармацевтической химии[2]
УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск
210009, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Республика Беларусь [1]
УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск
220116, г. Минск, пр-т Дзержинского 83, Республика Беларусь [2]

***E-mail**:* alexandra.tesyolkina@gmail.com

Изучено влияние предварительной стадии обезжиривания корней репейника войлочного на выход фенольных кислот из данного лекарственного растительного сырья.

***Ключевые слова**: Arctium tomentosum, репейника войлочного корни, обезжиривание, фенольные кислоты, высокоэффективная жидкостная хроматография.*

Репейник войлочный (*Arctium tomentosum* Mill, *Asteraceae*) является растением, широко распространённым на территории Республики Беларусь. В составе корней репейника войлочного определено содержание такой группы фенольных соединений, как фенольные кислоты, среди которых идентифицированы галловая, хлорогеновая и кофейная кислоты [1]. Данные фенольные кислоты обладают высоким уровнем антирадикальной активности [2].

Помимо фенольных кислот в корнях репейника войлочного установлено присутствие таких соединений, как жирные кислоты и фитостерины [1]. Данные вещества препятствуют экстракции основной группы биологически активных веществ (БАВ) – фенольных кислот. Введение предварительной стадии обезжиривания будет способствовать удалению липофильных соединений и на последующем этапе экстракции приводить к увеличению выхода фенольных кислот в экстрагент и вероятно к повышению антирадикальной активности.

Экспериментальная часть

Объектом исследования являлись корни репейника войлочного, заготовленные от дикорастущих растений в фазу цветения в период максимального содержания фенольных кислот (середина июля 2017 г.) в местах естественного произрастания в окрестностях г. Витебска.

Сырье подвергали измельчению до частиц, проходящих сквозь сито *(2000)*. Для определения влияния предварительной стадии обезжиривания на выход фенольных кислот из корней репейника войлочного к точной навеске сырья массой около 0,1 г добавляли по 5,0 мл обезжиривающих агентов. Обезжиривание проводили в течение 30 минут при комнатной температуре. Из полученного обезжиренного сырья после улетучивания органических агентов готовили извлечение.

Выбраны следующие обезжиривающие агенты, отличающиеся по значениям диэлектрической проницаемости: бензол ($\varepsilon_г$=2,0), толуол ($\varepsilon_г$=2,2), н-гексан ($\varepsilon_г$=2,3), о-ксилол ($\varepsilon_г$=2,4), диэтиловый эфир ($\varepsilon_г$=4,0) и хлороформ ($\varepsilon_г$=4,8).

Получение исследуемых извлечений. Добавляли к обезжиренной точной навеске сырья массой около 0,1 г 1,0 мл *спирта Р (70%, об/об)* и проводили ультразвуковую экстракцию при комнатной температуре в течение 30 минут в стеклянных флаконах с завинчивающимися крышками с прокладкой. Очистку полученных извлечений от механических примесей проводили центрифугированием при 4000 об/мин [3]. Для исследования использовали надосадочную жидкость.

Полученные извлечения анализировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Исследование выполняли на жидкостном хроматографе Agilent 1260. Сбор данных, обработку хроматограмм и спектров поглощения проводили с помощью программы Agilent OpenLAB.

Условия хроматографирования. Хроматографическая колонка Zorbax SB-C_8, заполненная *силикагелем октилсилильным для хроматографии Р* с размером зерен 5 мкм, длиной 250 мм и внутренним диаметром 4,6 мм. Температура колонки: 30ºС. Состав подвижной фазы: фосфатный буферный раствор с pH=3,0±0,2 и *ацетонитрил Р* 85:15 *(об/об)*. Скорость подвижной фазы 1 мл/мин. Объем инжектируемой

пробы: 20 мкл. Температура в автосемплере: 20ºС. Время хроматографического анализа – 60 минут в изократическом режиме.

Длина волны детекции 280 нм. В максимумах хроматографических пиков записаны спектры поглощения в диапазоне длин волн от 190 до 600 нм.

Идентификацию фенольных кислот проводили путем сопоставления времен удерживания и спектров поглощения веществ в исследуемых извлечениях с аналогичными параметрами для стандартных образцов, библиотекой, содержащей сведения о фенольных кислотах [4]. Суммарное содержание фенольных кислот рассчитывали методом внешнего стандарта в пересчете на *хлорогеновую кислоту Р* как доминирующее вещество корней репейника войлочного.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи пакета «Анализ данных» компьютерной программы Microsoft Office Excel 2007. Сравнение двух групп проводили с использованием критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$ [5]. Измерения повторяли три раза (P=0,95; n=3). Результаты представляли в виде $X \pm \Delta x$, где X – среднее значение изучаемой величины; Δx – полуширина доверительного интервала изучаемой величины.

Результаты исследования представлены на рисунке 1.

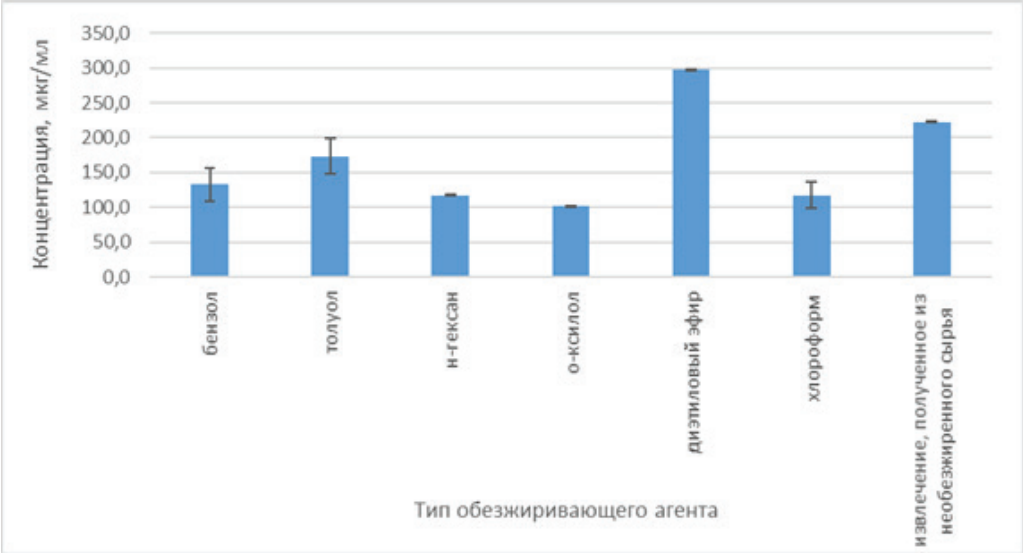


Рис. 1. Влияние типа обезжиривающего агента на выход фенольных кислот из корней репейника войлочного при последующей экстракции

Из рисунка видно, что введение предварительной стадии обезжиривания влияло на выход фенольных кислот при последующей экстракции. При использовании в качестве обезжиривающих агентов бензола, толуола и хлороформа выход фенольных кислот статистически значимо не отличался от содержания фенольных кислот в извлечении, полученном из необезжиренных корней репейника войлочного ($p = 0,28$; $p = 0,23$; $p = 0,078 > 0,05$ соответственно). При использовании в качестве обезжиривающих агентов н-гексана и о-ксилола выход фенольных кислот в извлечение в последующем статистически значимо уменьшался ($p = 0,0012$; $p = 0,0016 < 0,05$ соответственно). Максимальное количество фенольных кислот экстрагировалось из корней репейника войлочного, предварительно обезжиренных диэтиловым эфиром. Данное значение статистически значимо превосходило ($p = 0,0017 < 0,05$) содержание фенольных кислот в извлечении, полученном из необезжиренного сырья.

Таким образом, введение предварительной стадии обезжиривания корней репейника войлочного влияло на выход фенольных кислот при последующей экстракции. Использование в качестве обезжиривающих агентов веществ с низкими (н-гексан, о-ксилол) и высокими (хлороформ) значениями диэлектрической проницаемости проводило к снижению выхода фенольных кислот. Оптимальным обезжиривающим агентом для корней репейника войлочного являлся диэтиловый эфир, обеспечивающий увеличение выхода фенольных кислот в 1,3 раза при последующей экстракции по сравнению с экстракцией данной группы БАВ из необезжиренного сырья.

Выводы

Введение предварительной стадии обезжиривания корней репейника войлочного диэтиловым эфиром приводит к увеличению последующей экстракции фенольных кислот. В дальнейшем перспективным является подбор оптимальных условий обезжиривания корней репейника войлочного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Величко В.В. Сравнительное фармакогностическое исследование лопуха войлочного и лопуха большого: автореф. дис. … канд. фарм. наук: 14.04.02 / Сам. гос. мед. ун-т. – Самара, 2012. – 27 с.

2. Sroka Z. [et al.] Hydrogen peroxide scavenging, antioxidant and anti-radical activity of some phenolic acids. Food and Chemical Toxicology, 2003; 41(6): 753–758.

3. X. Zhou [et al.] Determination of arctiin and arctigenin contents in *Arctium tomentosum* Mill. by HPLC method. Journal of Chemistry, 2011; 8, №1: 372–376.

4. Моисеев Д.В. Определение фенольных кислот в растениях методом ВЭЖХ. Химия растительного сырья, 2014; 3: 171–174.

5. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II). В 2 т. Т. 1. Общие методы контроля качества лекарственных средств / под. общ. ред. А.А. Шерякова // Министерство здравоохранения Республики Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении». – Молодечно: Тип. «Победа», 2012. – 1220 с.

SUMMARY

INFLUENCE OF DEGREASING ROOTS OF ARCTIUM TOMENTOSUM ON THE EXTRACTION OF PHENOL ACIDS

Teselkina A.D., Assistant of the Department of General and Clinical Pharmacology [1]
Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk
210009, Vitebsk, Frunze Ave, 27, Republic of Belarus [1]

The influence of the preliminary stage of degreasing roots of cotton burdock on the yield of phenolic acids from this medicinal plant was studied.

Key words*: Arctium tomentosum, roots of cotton burdock, degreasing, phenolic acids, high performance liquid chromatography.*

REFERENCES

1. Velichko V.V. Sravnitel'noe farmakognosticheskoe issledovanie lopuha vojlochnogo i lopuha bol'shogo : avtoref. dis. … kand. farm. nauk : 14.04.02; Sam. gos. med. un-t. – Samara, 2012. – 27 s.

2. Sroka Z. [et al.] Hydrogen peroxide scavenging, antioxidant and anti-radical activity of some phenolic acids. Food and Chemical Toxicology, 2003; 41(6): 753–758.

3. X. Zhou [et al.] Determination of arctiin and arctigenin contents in Arctium tomentosum Mill. by HPLC method. Journal of Chemistry, 2011; 8, №1: 372–376.

4. Moiseev D.V. Opredelenie fenol'nyh kislot v rastenijah metodom VJeZhH.Himija rastitel'nogo syr'ja. 2014; 3: 171–174.

5. Gosudarstvennaja farmakopeja Respubliki Belarus' (GF RB II). V 2 t. T. 1. Obshhie metody kontrolja kachestva lekarstvennyh sredstv / pod. obshh. red. A.A. Sherjakova // Ministerstvo zdravoohranenija Respubliki Belarus', UP «Centr jekspertiz i ispytanij v zdravoohranenii». – Molodechno: Tip. «Pobeda», 2012. – 1220 s.

ЭВТЕКТИЧЕСКИЕ РАСТВОРИТЕЛИ ДЛЯ ИЗВЛЕЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Титова Д.А., маг. 2 года обучения
Руководитель: **Шиков А.Н.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: darya.titova@pharminnotech.com

За последние два десятилетия эвтектические растворители привлекли внимание со стороны научного общества. «Зеленые технологии» активно ищут растворители в качестве замены привычным органическим растворителям, которые обладают токсичностью и высокой летучестью, что приводит к испарению летучих органических компонентов в атмосферу.

Ключевые слова: *ионные жидкости, глубокие эвтектические растворители, зеленые эвтектические растворители, зеленые технологии, зеленая химия.*

Разработка и исследование новых зеленых растворителей является одним из ключевых моментов в «зеленой химии». В настоящее время зеленым эвтектическим растворителям уделяется большое внимание с целью замены существующих токсичных органических растворителей [1]. Они могут использоваться во многих процессах: экстракция [2,3], синтез соединений [4], биокатализ, электрохимия, биомедицина и др.

Среди всех веществ животной клетки вода занимает первое место, составляя 75-85 % ее массы. Вода в растениях находится во всех органах и тканях, образуя непрерывную фазу. Первое место по концентрации воды в клетке (около 98 %) занимает вакуоль. В вакуолярном соке соли, сахара и органические кислоты находятся в растворе, а белки, таннины и слизи составляют гидрофильную коллоидную фракцию вакуолей. В вакуолярном клеточном соке преобладает вода, удерживаемая сравнительно низкомолекулярными соединениями. В растительной клетке также содержатся биологически активные вещества (БАВ), наиболее важными из которых являются: алкалоиды, гликозиды сердечного действия, сапонины, дубильные вещества, флавоноиды, смолы, жирные масла, эфирные масла, камеди, витамины, фитонциды и др. Вода, как экстрагент, хорошо проникает через клеточные стенки (если они не пропитаны гидрофобными веществами), растворяет многие лекарственные вещества (в т.ч. лучше других извлекателей – соли алкалоидов, гликозиды, дубильные вещества), однако она не растворяет многие неполярные лекарственные вещества (масла, смолы, кумарины) и может вызывать гидролитическое расщепление многих веществ, особенно при высоких температурах. Поэтому для выделения БАВ применяются различные растворители (экстрагенты), которые должны обладать избирательностью (селективностью) действия для того, чтобы максимально извлекать вещество или комплекс веществ из растений. В качестве растворителей, которые могут быть адаптированы к полярности и селективности для различных применений, применяют ионные жидкости (ИЖ) и глубокие эвтектические растворители (ГЭР) представляют собой смеси соединений, которые имеют гораздо более низкую температуру плавления, чем у любого из его отдельных компонентов в зависимости от состава смеси, главным образом из-за образования межмолекулярных водородных связей [1].

ИЖ – это класс органических солей с низкой температурой плавления и незначительным давлением пара. Другой тип растворителей со схожими физико-химическими свойствами (вязкость, плотность, полярность (гидрофильность), растворимость), ионным характером, фазовым поведением – ГЭР. Эти растворители представляют собой смеси соединений, которые имеют гораздо более низкую температуру плавления, чем у любого из его отдельных компонентов в зависимости от состава смеси, главным образом из-за образования межмолекулярных водородных связей. ГЭР дешевле и более биоразлагаемы, нежели ИЖ [1].

С помощью эвтектических растворителей можно моделировать внутреннюю среду растительной клетки, что позволяет извлекать биоактивные вещества различной природы.

ГЭР получают путем комплексообразования между акцептором водорода и донором водородной связи. Делокализация (рассредоточение) заряда в дальнейшем ответственна за снижение температуры плавления смеси относительно температур плавления исходных веществ. В состав ГЭР входят акцепторы водородной связи (холина хлорид, бетаин, L-пролин) и доноры водородных связей (мочевина, лимонная, янтарная, молочнаякислоты, глицерин и т.д.) [1].

Эвтектическая композиция представляет собой жидкий раствор, кристаллизующийся при наиболее низкой температуре для сплавов данной системы. Соответственно, температура плавления эвтектического состава – также самая низкая, по сравнению со сплавами другого состава для данной системы компонентов.

В двухкомпонентной (бинарной) системе эвтектическое равновесие можно выразить $\alpha+\beta \rightleftarrows L$ (рис.), где L – жидкая фаза (расплав или раствор, например, «водный раствор»); α – твёрдый раствор компонента B в кристаллической решётке, образованной компонентом A; β – твёрдый раствор компонента A в кристаллической решётке, образованной компонентом B.

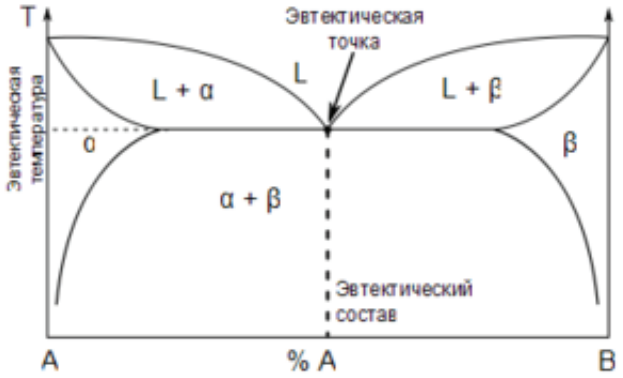


Рис. 1. Бинарная фазовая диаграмма с эвтектическим равновесием (и ограниченной растворимостью компонентов в твёрдых фазах)

Два порошкообразных вещества будут расплавляться при определенной температуре смешивания, и в зависимости от количественного соотношения твердых ингредиентов смесь расплавляется в густую вязкую массу или превращается в гомогенную жидкость (эвтектическая точка) (рис.1) [5].

Современные ИЖ и ГЭР имеют ограничения для применения в фармацевтической промышленности ввиду их токсичности для человека и окружающей среды, высокой летучести, высокой стоимости ионных жидкостей и твердого состояния большинства глубоких эвтектических растворителей при комнатной температуре [1]. Dai с соавторами изучили большое количество зеленых эвтектических растворителей (ЗЭР) на основе природных соединений, таких как органические кислоты, аминокислоты, сахара, холина хлорид, мочевина [6].

ЗЭР могут быть приготовлены из смеси концентрированных водных растворов, содержащих каждое соединение, из расплава первого компонента, в котором растворен второй компонент, или из твердой смеси двух компонентов, нагретой до заданного значения [1].

Приготовление ЗЭР может быть осуществлено тремя способами:

1) методом нагрева с перемешиванием (Heating and Stirring method (HS): компоненты помещают в колбу с мешалкой и крышкой и нагревают на водяной бане (50-90 °C) с перемешиванием до образования прозрачной жидкости (около 30–90 мин);

2) упариванием растворителя (evaporating method): компоненты растворяют в воде и выпаривают при 50 °C с помощью роторного испарителя; полученную жидкость помещают в эксикатор с силикагелем до постоянного веса (общее время не сообщается);

3) сублимационная сушка (freeze drying method): основан на сублимационной сушке водных растворов отдельных составляющих (около 2–24 часов) [7].

ЗЭР обладают следующими преимуществами по сравнению с традиционными ИЖ и ГЭР: невысокая стоимость и доступность компонентов, простота приготовления с высокой чистотой, подбираемые физико-химические свойства, низкое давление пара, биовозобновляемость и биоразлагаемость, стабильность, низкие токсичность и летучесть [8].

Однако, наряду с преимуществами, ЗЭР имеют некоторые недостатки, как высокая вязкость растворов растворителей, ограниченная селективность эвтектических растворителей, сложности при извлечении малополярных веществ.

К настоящему времени ГЭР нашли применение для выделения многих БАВ. Например, фенольные соединения извлекают растворами холина хлорида/ксилитола и холина хлорида/1,2-пропадиола [9],

флавоноиды – раствором раствором холина хлорида/1,4-бутандиола [10], алкалоиды – растворами с левулиновой кислотой (холин хлорид/бетаин/L-пролин), антрахиноны – раствором холина хлорида/мочевины, сапонины –растворами холина хлорида/N,N'-диметилмочевины и L-пролина/1-метилмочевины, [11] и др.

ЛИТЕРАТУРА

1. Paiva A., Craveiro R., Aroso I. et al. Natural Deep Eutectic Solvents – Solvents for the 21st Century. ACS Sustainable Chemistry & Engineering; 2014; 2(5); 1063-1071. DOI:10.1021/sc500096j

2. Zaijun L., Xiulan S., Junkang L. Ionic Liquid as Novel Solvent for Extraction and Separation in Analytical Chemistry. In Ionic Liquids: Applications and Perspectives; Kokorin, A., Ed.; InTech: Rijeka, Croatia, 2011; 153-180

3. Tang B., Bi W., Tian M. et al. Application of ionic liquid for extraction and separation of bioactive compounds from plants. Journal of chromatography.B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences, 2012; 904; 1-21. DOI: 10.1016/j.jchromb.2012.07.020

4. Carriazo D., Serrano M.C., Gutierrez M.C. et al. Deep-eutectic solvents playing multiple roles in the synthesis of polymers and related materials. Chemical Society Reviews; 2012; 41; 4996-5014.DOI:10.1039/c2cs15353j

5. Что такое Эвтектические смеси (растворы)? | Флогия – фармацевтический сайт для первостольников, фармацевтов и провизоров[Электронный ресурс] – Режим доступа: http://flogia.ru/tekhnologija-lekarstvennykh-form/evtekticheskie-smesi/ (дата обращения 19.02.2019)

6. Abbott A.P., Capper G., Davies, D.L. et al.Novel solvent properties of choline chloride/urea mixtures. Chemical Communications, 2002; 1; 70-71. DOI:10.1039/b210714g

7. Gomez F.J.V., Espino M., Fernández M.A. et al. A Greener Approach to Prepare Natural Deep Eutectic Solvents.Chemistry SELECT; 2018; 3 (22); 6122-6125. DOI:10.1002/slct.201800713

8. Yang Z. Natural Deep Eutectic Solvents and Their Applications in Biotechnology. Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology, 2018.DOI:10.1007/10_2018_67

9. García A., Rodríguez-Juan E., Rodríguez-Gutiérrez G. et al. Extraction of phenolic compounds from virgin olive oil by deep eutectic solvents (DESs). Food Chemistry, 2016; 197; 554–561. DOI:10.1016/j.foodchem.2015.10.131

10. Bi W., Tian M., Row K.H. Evaluation of alcohol-based deep eutectic solvent in extraction and determination of flavonoids with response surface methodology optimization. Journal of Chromatography A, 2013; 1285; 22-30. DOI:10.1016/j.chroma.2013.02.041

11. Duan L., Dou L.-L., Guo L. et al. Comprehensive Evaluation of Deep Eutectic Solvents in Extraction of Bioactive Natural Products. ACS Sustainable Chemistry & Engineering, 2016; 4(4); 2405-2411. DOI:10.1021/acssuschemeng.6b00091

SUMMARY

DEEP EUTECTIC SOLVENTS FOR THE EXTRACTION OF BIOLOGICALLY ACTIVE PRODUCTS FROM PLANT RAW MATERIALS

Titova D.A., 2nd year master student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Over the past two decades, eutectic solvents have attracted the attention of the scientific community. Green technology is actively looking for solvents as a replacement for conventional organic solvents, which have toxicity and high volatility and lead to the evaporation of volatile organic components into the atmosphere.

Key words: *ionic liquids, deep eutectic solvents, natural deep eutectic solvents, green technology, green chemistry.*

REFERENCES

1. Paiva A., Craveiro R., Aroso I. et al.Natural Deep Eutectic Solvents – Solvents for the 21st Century. ACS Sustainable Chemistry & Engineering; 2014; 2(5); 1063-1071. DOI:10.1021/sc500096j

2. Zaijun L., Xiulan S., Junkang L. Ionic Liquid as Novel Solvent for Extraction and Separation in Analytical Chemistry. In Ionic Liquids: Applications and Perspectives; Kokorin, A., Ed.; InTech: Rijeka, Croatia, 2011; 153-180

3. Tang B., Bi W., Tian M. et al. Application of ionic liquid for extraction and separation of bioactive compounds from plants. Journal of chromatography.B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences, 2012; 904; 1-21. DOI: 10.1016/j.jchromb.2012.07.020

4. Carriazo D., Serrano M.C., Gutierrez M.C. et al. Deep-eutectic solvents playing multiple roles in the synthesis of polymers and related materials. Chemical Society Reviews; 2012; 41; 4996-5014.DOI:10.1039/c2cs15353j

5. CHto takoe EHvtekticheskie smesi (rastvory)? | Flogiya – farmacevticheskij sajt dlya pervostol'nikov, farmacevtov i provizorov. Available at:http://flogia.ru/tekhnologija-lekarstvennykh-form/evtekticheskie-smesi/ [Accessed at 19 February, 2019] (in Russian)

6. Abbott A.P., Capper G., Davies, D.L. et al. Novel solvent properties of choline chloride/urea mixtures. Chemical Communications, 2002; 1; 70-71. DOI:10.1039/b210714g

7. Gomez F.J.V., Espino M., Fernández M.A. et al. A Greener Approach to Prepare Natural Deep Eutectic Solvents. Chemistry SELECT; 2018; 3(22); 6122-6125. DOI:10.1002/slct.201800713

8. Yang Z. Natural Deep Eutectic Solvents and Their Applications in Biotechnology. Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology, 2018.DOI:10.1007/10_2018_67

9. García A., Rodríguez-Juan E., Rodríguez-Gutiérrez G. et al. Extraction of phenolic compounds from virgin olive oil by deep eutectic solvents (DESs). Food Chemistry, 2016; 197; 554–561. DOI:10.1016/j.foodchem.2015.10.131

10. Bi W., Tian M., RowK. H. Evaluation of alcohol-based deep eutectic solvent in extraction and determination of flavonoids with response surface methodology optimization. Journal of Chromatography A, 2013; 1285; 22-30. DOI:10.1016/j.chroma.2013.02.041

11. Duan L., Dou L.-L., Guo L. et al. Comprehensive Evaluation of Deep Eutectic Solvents in Extraction of Bioactive Natural Products. ACS Sustainable Chemistry & Engineering, 2016; 4(4); 2405-2411. DOI:10.1021/acssuschemeng.6b00091

ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПОЛИФЕНОЛОВ ЛИСТЬЕВ МОРОШКИ ОБЫКНОВЕННОЙ (*RUBUS CHAMAEMORUS*)

Уэйли А.К., асп.1 года обучения

Руководитель: **Лужанин В.Г.**, к.б.н., доц.

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

E-mail: 9968639@gmail.com

Проведен предварительный фитохимический анализ листьев морошки обыкновенной. Установлено, что основными классами полифенольных вторичных метаболитов листьев морошки являются 3-О-гликозиды флавонолов и эллаготаннины.

Ключевые слова: *Rubus chamaemorus, морошка обыкновенная, листья морошки, фитохимический анализ, полифенолы, флавоноиды, эллаготаннины.*

Морошка обыкновенная (*Rubus chamaemorus* L.) сем. розовые (*Rosaceae*) является многолетним травянистым растением, произрастающим в арктической и северной лесной полосе северного полушария. Произрастает в торфяных болотах, в заболоченных лесах, моховых и кустарниковых тундрах.

Морошка обыкновенная применяется как в пищевых, так и в медицинских целях. Листья морошки обыкновенной также находят применение в народной медицине, где используется как противовоспалительное, ранозаживляющее, кровоостанавливающее, мочегонное, вяжущее, потогонное и витаминное средство [1-2].

Основные исследования фитохимического состава морошки проводились применительно к плодам и семенам, поскольку они имеют важное пищевое значение. Остальные вегетативные части растения крайне малоизучены [3,4,5].

Целью настоящего исследования является фитохимическое изучение листьев морошки обыкновенной как перспективного сырья для поиска новых фармацевтических субстанций растительного происхождения. В листьях морошки обыкновенной ранее были обнаружены три основные группы полифенольных соединений [3,4]:

1. Флавоноиды: агликоны – кверцетин, кемпферол и мирцетин.
2. Гидролизуемые эллаготанины: ламбертианин С, пединкулагин, касуаринин, сангуиин Н-6.
3. Фенолкарбоновые кислоты: эллаговая кислота, галловая кислота, п-кумаровая кислота, кофейная кислота.

В ходе проведения настоящего исследования мы смогли впервые обнаружить и подтвердить содержание рутина и гиперина в листьях морошки путем сравнительной хроматографии со стандартными образцами и анализом полученных УФ-спектров поглощения. Предварительное разделение веществ по полярности проводится методами жидкость-жидкостной экстракции.

Выделение индивидуальных соединений проводится с помощью методов колоночной хроматографии и высокоэффективной жидкостной препаративной хроматографии. В настоящий момент нами выделены 3 соединения полифенольной природы в индивидуальном виде из водно-спиртовой фракции, структуры которых сейчас устанавливаются методом ЯМР-спектроскопии и МС-спектрометрии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Minina S.A., Abu Skhela G.R., Astakhova T.V., Priakhina N.I., Zenkevich I.G., Kosman V.M. Khimikofarmatsevticheskii zhurnal, 1999; 4 (33):40–42.

2. Ysaev D.Y., Kerymov Ju.B., Kovalev S.V., Zatȯlnykova O.A. Farmakom, 2009; 4: 45–48.

3. Thiem B. Rubus chamaemorus L. – a boreal plant rich in biologically active metabolites: a review. Biological Letters, 2003; (1): 3–13.

4. Anu K. Johanssona, Päivi H. Kuusistoa, Päivi H. Laaksoa, Kirsti K. Derome, Pentti J. Sepponen, Jouko K. Katajisto, Heikki P. Kallioa Geographical variations in seed oils from Rubus chamaemorus and Empetrum nigrum. Phytochemistry, 1997; 44: 1421-1427.

5. Mari Jaakkola, Ville Korpelainen, Kalle Hoppulab and Vesa Virtanena Chemical composition of ripe fruits of Rubus chamaemorus L. grown in different habitats. J Sci Food Agric., 2012; 92: 1324-1330.

SUMMARY

PRELIMINARYPHYTOCHEMICAL ANALYSIS OF RUBUS CHAMAEMORUS LEAVES

Whaley A.K., 1st year postgraduate student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A preliminary phytochemical analysis of cloudberry leaves has been performed and it has been established that the main classes of secondary metabolites of cloudberry leaves are the 3-O-glycosides of flavonols and ellagothannins.

Key words: *Rubus chamaemorus*, *cloudberry, cloudberry leaves, phytochemical analysis, polyphenols, flavonoids, ellagothannins.*

REFERENCES

1. Minina S.A., Abu Skhela G.R., Astakhova T.V., Priakhina N.I., Zenkevich I.G., Kosman V.M. Khimikofarmatsevticheskii zhurnal, 1999; 4 (33): 40–42.

2. Ysaev D.Y., Kerymov Ju.B., Kovalev S.V., Zatȯlnykova O.A. Farmakom, 2009; 4: 45–48.

3. Thiem B. Rubus chamaemorus L. – a boreal plant rich in biologically active metabolites: a review. Biological Letters, 2003; (1): 3–13.

4. Anu K. Johanssona, Päivi H. Kuusistoa, Päivi H. Laaksoa, Kirsti K. Derome, Pentti J. Sepponen, Jouko K. Katajisto, Heikki P. Kallioa Geographical variations in seed oils from Rubus chamaemorus and Empetrum nigrum. Phytochemistry, 1997; 44: 1421-1427.

5. Mari Jaakkola, Ville Korpelainen, Kalle Hoppulab and Vesa Virtanena Chemical composition of ripe fruits of Rubus chamaemorus L. grown in different habitats. J Sci Food Agric., 2012; 92: 1324-1330.

КАЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ФЛАВОНОИДОВ В ИЗВЛЕЧЕНИЯХ ЧАГИ, ЛИСТЬЕВ ГИНКГО БИЛОБА И ЗЕМЛЯНИКИ ЛЕСНОЙ МЕТОДОМ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Хренова П.П., магистр. 1 года обучения

Руководитель: **Легостева А.Б.,** к.фарм.н., доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

***E-mail*:** polina.hrenova@pharminnotech.com

В процессе разработки технологии сухого экстракта проведен качественный анализ флавоноидов методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) в извлечениях чаги, листьев гинкго билоба и земляники лесной.

Ключевые слова: *флавоноиды, листья гинкго билоба, листья земляники лесной, чага, ультразвуковая экстракция, тонкослойная хроматография.*

Флавоноиды представляют собой группу природных фенольных соединений – производных бензо-γ-пирона, содержащихся во многих растениях. Интерес к этим соединениям постоянно растет, чему способствуют такие ценные свойства флавоноидов, как антиоксидантная активность и связанная с ней способность действовать в качестве веществ, укрепляющих кровеносные сосуды, стимулирующих работу мозга и сердца, что используется в производстве биологически активных добавок для лечебного и диетического питания.

В ходе разработки сухого экстракта из чаги, листьев гинкго билоба и земляники лесной (ЧЛГБЗЛ) представляет интерес изучение качественного состава флавоноидов в извлечениях, полученных ультразвуковой ремацерацией из вышеперечисленного сырья.

Экспериментальная часть

В научно-исследовательской работе использовано сырье, собранное в 2017 году (листья земляники лесной – в г.Барнаул, листья гинкго билоба – в Китае, чага – в Архангельской области). Товароведческий анализ применяемого сырья показывает соответствие растительного материала требованиями Государственной Фармакопеи XIV издания.

Для получения извлечений из листьев гинкго билоба и земляники лесной в качестве экстрагента выбран 70 % этиловый спирт, а для чаги – горячая вода. Вытяжки растительного материала получали методом трехкратной ультразвуковой ремацерацией в ультразвуковой ванне ПСБ–2835–35 при 35 кГц.

С целью определения флавоноидов, содержащихся в извлечениях ЧЛГБЗЛ использован метод ТСХ. Этот метод имеет ряд преимуществ: экспрессность, чувствительность, воспроизводимость, простота и низкая стоимость анализа. При проведении ТСХ использованы пластинки российского производства размером 10х10 см «Sorbfil» (ПТСХ-П-А-УФ). Рабочим стандартным образцом служит рутин. Реагентом для проявления флавоноидов методом ТСХ является 5% спиртовой раствор алюминия хлорида (III) с просмотром в ультрафиолетовом свете.

В процессе качественного анализа флавоноидов ЧЛГБЗЛ исследован ряд систем растворителей. Результаты обнаружения биологически активных веществ (БАВ), представлены в таблице 1.

Таблица 1

Данные качественного анализа БАВ в ЧЛГБЗЛ методом ТСХ

№ п/п	Система растворителей	Количество БАВ, на хроматограмме для извлечения из ЛГБ	Количество БАВ, на хроматограмме для извлечения из ЛЗЛ	Количество БАВ, на хроматограмме для извлечения из чаги
1	Спирт бутиловый – кислота ледяная уксусная – вода (БУВ) (4:1:5)	6	4	6
2	Кислота ледяная уксусная – вода (15:85)	1	1	1
3	Этилацетат – кислота ледяная уксусная – вода (ЭА:УК:В) (25:5:5)	6	3	5
4	Спирт бутиловый – спирт этиловый – аммиак (7:2:5)	4	3	2
5	Этилацетат – муравьиная кислота – вода (ЭА:МК:В) (70:15:15)	5	5	4

Согласно данным таблицы 1 наилучшее разделение веществ, показывают 3 системы: БУВ (4:1:5), ЭА:УК:В (25:5:5) и ЭА:МК:В (70:15:15).

В системе растворителей БУВ (4:1:5) на хроматослайде выявлено 10 пятен (рис. 1), относящихся к флавоноидам, 5 из которых соответствуют цинарозиду (Rf5 = 0,42±0,01), рутину (Rf7 = 0,61±0,01), гиперозиду (Rf9 = 0,68±0,01), 3'-OCH3-кверцетину (Rf10 = 0,74±0,01), апигенину (Rf12 = 0,85±0,01) [1].

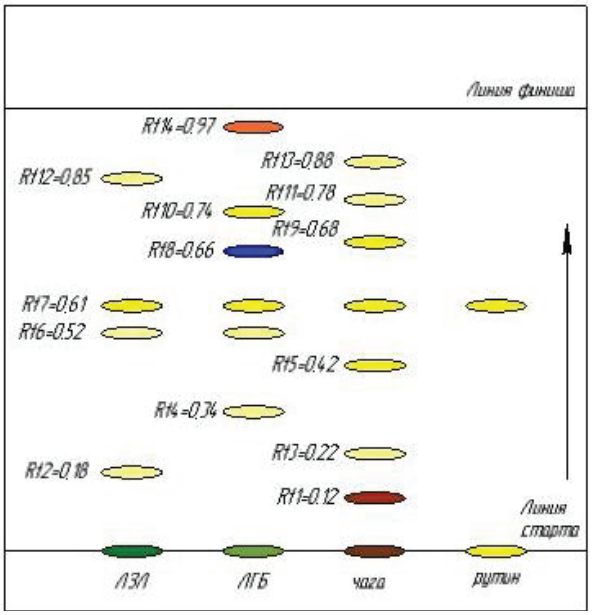


Рис. 1. Хроматограмма качественного анализа флавоноидов извлечений из ЧЛГБЗЛ в системе растворителей БУВ (4:1:5)

На хроматограмме (рис. 2) обнаружено 11 пятен в системе растворителей ЭА:УК:В (25:5:5), относящихся к флавоноидам, 6 из которых индентифицированы как рутин (Rf4 = 0,46±0,01), диосметин (Rf5 = 0,55±0,01), формононетин (Rf6 = 0,64±0,01), цинарозид (Rf9 = 0,81±0,01), тилианин (Rf10 = 0,84±0,01) и лютеолин (Rf11 = 0,94±0,01) [2].

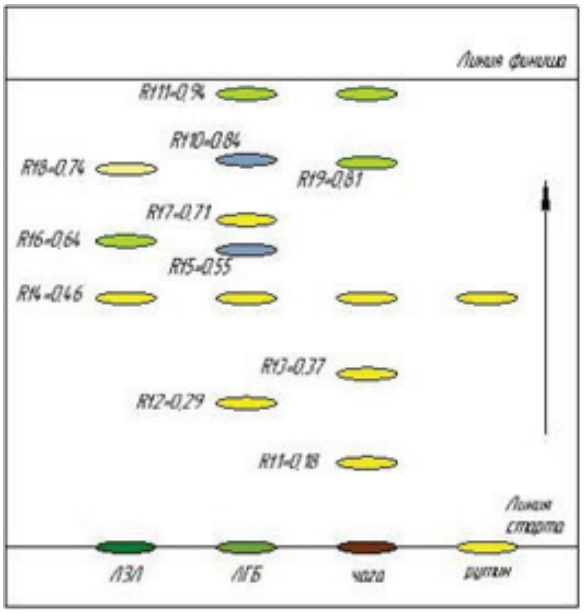


Рис. 2. Хроматограмма качественного анализа флавоноидов извлечений из ЧЛГБЗЛ в системе растворителей ЭА:УК:В (25:5:5)

На хроматослайде (рис. 3) выявлено 9 пятен для системы ЭА:МК:В (70:15:15), относящихся к флавоноидам, 6 из которых индентифицированы как триоксифлавон (Rf2 = 0,45±0,01), рутин (Rf3 = 0,65±0,01), ликвиритин (Rf5 = 0,76±0,01), гиперозид (Rf8 = 0,84±0,01), кверцетин (Rf9 = 0,88±0,01) и кемпферол (Rf10 = 0,93±0,01) [2].

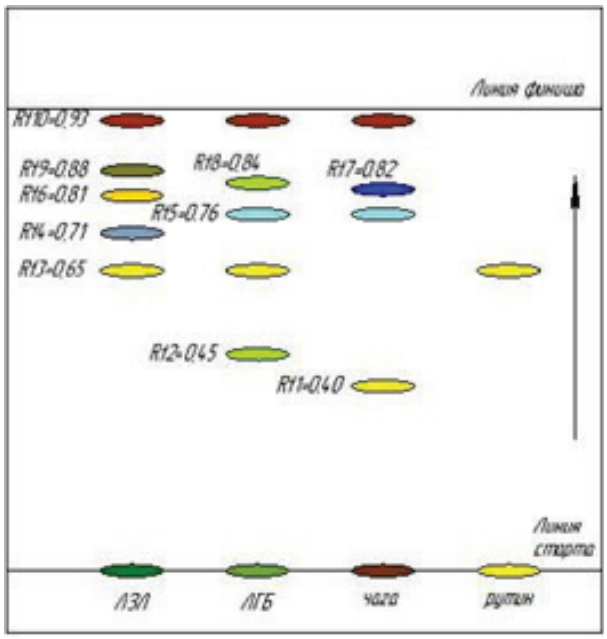


Рис. 3. Хроматограмма качественного анализа флавоноидов извлечений из ЧЛГБЗЛ в системе растворителей ЭА:МК:В (70:15:15)

Вывод

Для качественного анализа флавоноидов методом ТСХ в извлечениях из ЧЛГБЗЛ подобраны оптимальные системы растворителей: спирт бутиловый – кислота ледяная уксусная – вода (4:1:5), этилацетат – кислота ледяная уксусная – вода (25:5:5) и этилацетат – муравьиная кислота – вода (70:15:15), так как они дополняют друг друга, наиболее полно отражают качественный состав флавоноидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лобанова И.Ю., Турецкова В.Ф. Выделение и изучение состава флавоноидов листьев осины обыкновенной. Химия растительного сырья, 2011; №2: 117-122.

2. Скрябина Е.Н. Сравнительное фармакогностическое изучение и биологическая активность марьянника лесного и марьянника лугового. Автореф. дис. … кан-та фармац. наук: 14.04.02 / Е.Н. Скрябина – Пермь, 2018; 149.

SUMMARY

QUALITATIVE ANALYSIS OF FLAVONOIDS IN THE EXTRACTS OF CHAGA, LEAVES OF GINCO BILOBA AND WILD STRAWBERRY USING THIN LAYER CHROMATOGRAPHY

Khrenova P.P., 1st year master's student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

In the process of the development of technology of dry extract a qualitative analysis of flavonoids was carried out using thin layer chromatography (TLC) in extracts of chaga, leaves of ginkgo biloba and wild strawberry.

Key words: *flavonoids, leaves of ginkgo biloba, leaves of wild strawberry, chaga, ultrasonic extraction, thin layer chromatography.*

REFERENCES

1. Lobanova I.Yu., Turetskova V.F. Vydelenie i izuchenie sostava flavonoidov list'ev osiny obyknovennoj. Khimiya rastitel'nogo syr'ya, 2011; №2: 117-122. (in Russian).

2. Skryabina E.N. Sravnitel'noe farmakognosticheskoe izuchenie i biologicheskaya aktivnost' mar'yannika lesnogo i mar'yannika lugovogo. Avtoref. dis. … kan-ta farmats. nauk: 14.04.02 / E.N. Skryabina – Perm', 2018; 149. (in Russian).

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ВЕГЕТАЦИИ РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ С ПОМОЩЬЮ ИНДЕКСА NDVI

Федорец П.А., студ. 5 курса
Руководитель: **Гончаров М.Ю.,** к.ф.н., доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: polina.fedorec@pharminnotech.com

Представлен расчёт NDVI (Normalized Difference Vegetation Index) родиолы розовой на основе данных дистанционного зондирования беспилотных летательных аппаратов с помощью геоинформационной системы QGIS.

Ключевые слова: *вегетационные индексы, NDVI.*

В настоящее время интенсивное развитие данных дистанционного зондирования Земли (ДЗЗ) открыло новые возможности в области ботаники, сельского, лесного и охотничьего хозяйства. Для исследования и оценки состояния растительности широко применяют так называемые вегетационные индексы. Наиболее популярный и часто используемый индекс NDVI – нормализованный разностный индекс растительности – простой количественный показатель количества фотосинтетической активности [2].

Способность NDVI выявлять свойства растительности с помощью изображений с дистанционным зондированием является ключом для оценки и управления природными ресурсами. Благодаря этому появляется возможность на основе воздушных съемок выявлять площади, покрытые и непокрытых растительностью, оценивать плотность, всхожесть, состояние растений, продуктивность [3]. Расчет NDVI с заданным временным разрешением позволяет получать динамическую картину процессов

изменения границ и характеристик различных типов растительности (месячные вариации, сезонные вариации, годовые вариации), а также определять потери в случае прохождения стихийных природных явлений [1].

Цель нашего исследования заключалась в проведении оценки с помощью индекса NDVI вегетативного состояния родиолы розовой, культивируемой на питомнике СПХФУ.

Экспериментальная часть

Расчет индекса NDVI родиолы розовой основывается на двух наиболее стабильных (не зависящих от прочих факторов) участках кривой спектральной отражательной способности растений. На красную зону спектра (0,62-0,75 мкм) приходится максимум поглощения солнечной радиации хлорофиллом, а на ближнюю инфракрасную зону (0,75-1,3 мкм) – максимальное отражение энергии клеточной структурой листа. Процедура реализуется путем вычисления для каждого пикселя снимка значения вегетационного индекса и включение в выходное изображение его максимального значения.

Формула для вычисления NDVI:

$$NDVI = \frac{NIR - RED}{NIR + RED}$$

Где NIR – отражение в ближней инфракрасной области спектра;

RED – отражение в красной области спектра.

Высокая фотосинтетическая активность ведет к более низким значениям коэффициентов отражения в красной зоне спектра и большим значениям в ближней инфракрасной. Отношение этих показателей друг к другу позволяет четко отделять растительность от прочих природных объектов. Использование нормализованной разности между максимум и минимум отражения увеличивает точность измерения, позволяя уменьшить влияние таких явлений, как различия в освещенности снимка, облачности, дымки, поглощения радиации атмосферой и прочие.

Для отображения индекса NDVI используется стандартизованная непрерывная градиентная или дискретная шкала, показывающая значения в диапазоне от -1 до 1 (рис. 1). Для зеленой растительности, которая обладает большой отражательной способностью в ближней инфракрасной области спектра и хорошо поглощает излучение в красном диапазоне, значения NDVI не могут быть меньше 0. Причинами отрицательных значений в основном являются облачность, водоемы и снежный покров. Очень маленькие значения NDVI (меньше 0,1) соответствуют областям с отсутствием растительности, значения от 0,2 до 0,6 представляют кустарники и луга, в большие значения (от 0,6 до 0,8) – леса.



Рис. 1. Цветовая шкала NDVI

Таблица 1

Вычисление NDVI родиолы розовой в период вегетации на территории питомника лекарственных растений СПХФУ (20.06.2018)

Тип объекта	Отражение в красной области спектра	Отражение в инфракрасной области спектра	Значение NDVI
Родиола розовая	0,1	0,4	0,6
Открытая почва	0,25	0,3	0,025
Вода	0,02	0,01	-0,25
Искусственные материалы	0,3	0,1	-0,5

Таблица 2

Вычисление NDVI родиолы розовой в конце вегетации на территории питомника лекарственных растений СПХФУ (11.09.2018)

Тип объекта	Отражение в красной области спектра	Отражение в инфракрасной области спектра	Значение NDVI
Родиола розовая	0,1	0,2	0,33
Открытая почва	0,2	0,25	0,11
Вода	0,02	0,01	-0,33
Искусственные материалы	0,25	0,1	-0,42

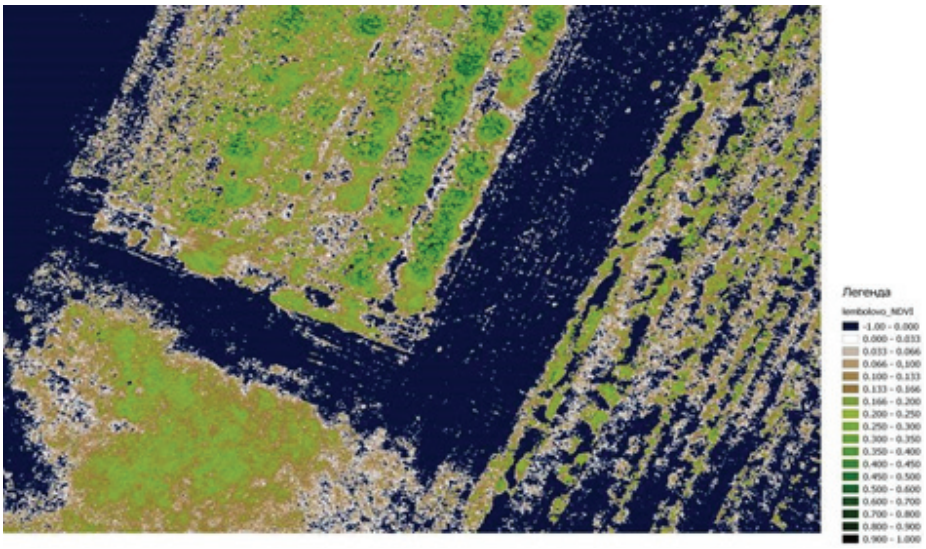


Рис. 2. NDVI родиолы розовой в период вегетации на территории питомника лекарственных растений СПХФУ (20.06.2018)

В ходе полученных значений было установлено, что в течение вегетационного периода, росту биомассы родиолы розовой соответствует увеличение значений NDVI, а с наступлением периода увядания снижается содержание хлорофилла и, соответственно, значения NDVI (см. табл. 1 и табл. 2, рис. 2).

Выводы

Результаты проведённых расчётов показывают, что значения вегетационных индексов NDVI родиолы розовой выше в летний период, чем осенью, что вполне объяснимо снижением общего количества хлорофиллов в конце вегетационного периода. Отрицательные значения показали отсутствие фитомассы (вода, почва, искусственные материалы и. т.д.), а для родиолы розовой индекс NDVI принимает положительные значения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шовенгерд Р.А. Дистанционное зондирование. Модели и методы обработки изображений – Москва: Техносфера, 2010. – с. 219-225.

2. Nan LiuZhi-Fang Lin. Spectral reflectance indices and pigment functions during leaf ontogenesis in six subtropical landscape plants. Journal of Plant Growth Regulation, 2009; 58(1): 73-84.

3. http://gis-lab.info/qa/ndvi.html

SUMMARY

ASSESSMENT OF THE STATE OF VEGETATION ON THE BASIS OF REMOTE SENSING DATA OBTAINED USING UNMANNED AERIAL VEHICLES BASED ON VEGETATION INDICES

Fedorets P.A., 5th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The NDVI calculation of *Rhodiola rosea* is presented on the basis of remote sensing data of unmanned aerial vehicles using the QGIS geographic information system.

Key words: *vegetation indices, NDVI.*

REFERENCES

1. Shovengerd R. Remote sensing. Models and methods of image processing – Moscow: Technosphere, 2010. – pp. 219-225.

2. Nan LiuZhi-Fang Lin. Spectral reflectance indices and pigment functions during leaf ontogenesis in six subtropical landscape plants. Journal of Plant Growth Regulation, 2009; 58(1): 73-84.

3. http://gis-lab.info/qa/ndvi.html

ЗАВИСИМОСТЬ МОРФОБИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ *STEVIA REBAUDIANA* ОТ СВЕТОДИОДНОГО ОСВЕЩЕНИЯ СИНЕГО И КРАСНОГО СПЕКТРОВ

Шульгина А.А., аспирант 3 курса, Иваницких А.С., асп. 4 года обучения
Руководитель: **Тараканов И.Г.**, доктор биол. наук, проф.
ФГБОУ ВО Российский государственный аграрный университет – МСХА имени К.А. Тимирязева,
127550, Москва, ул. Тимирязевская, 49, Российская Федерация

E-mail: *alja.shulgina@yandex.ru*

В статье представлены результаты исследований влияния светодиодного освещения синего и красного спектров на морфобиохимические параметры *Stevia rebaudiana*. Исследование закономерностей морфогенеза стевии и поиск возможностей увеличения накопления стевиозида, являются практически значимыми для полного использования потенциала этого перспективного растения.

Ключевые слова: *Stevia rebaudiana, стевиозид, спектральный состав света, светоиспускающие диоды (СД).*

Сахароза является основным пищевым подсластителем, однако чрезмерное её потребление ухудшает здоровье человека. Отсутствие полноценного заменителя сахара вызывает необходимость интенсивного поиска новых источников сладких безвредных веществ, в том числе среди растений.

Вторичные метаболиты растений являются ценными веществами, а потому всё больше возрастает интерес к исследованию их метаболизма. Объектом нашего исследования является южнопарагвайское растение *Stevia rebaudiana* Bertoni (*Asteraceae*), содержащее дитерпеновые стевиол-гликозиды. Наиболее ценный из них – стевиозид, примерно в 300 раз слаще сахарозы, при этом он не повышает уровень сахара в крови. Важным физическим фактором воздействия является свет, который выполняет у растений не только энергетические функции, но также обладает фиторегуляторной активностью. В данной работе изучали влияние инновационных облучателей на основе сверхярких светоиспускающих диодов (СИД) различных длин волн на морфометрические и биохимические показатели растений стевии.

Экспериментальная часть

Были собраны уникальные наборы СИД четырёх различных вариантов: коротковолновой красный, длинноволновой красный, дальний красный и синий. Именно эти части спектра ответственны за фотосинтез, следовательно, и за синтез вторичных метаболитов. Мы сформировали пять вариантов освещения. Контрольный вариант включал в себя все виды диодов, в варианте № 2 исключалась коротковолновая

часть красного спектра, в варианте № 3 – длинноволновая часть красного (К), в № 4 исключался дальний красный (ДК), а в № 5 – синий (С).

Растения выращивали в сосудах объемом 1,2 литра. В качестве субстрата использовали нейтрализованный торфяной грунт «Агробалт-С» с полным набором питательных элементов (азота – 150 мг/л, фосфора – 150 мг/л, калия – 250 мг/л, магния – 30мг/л, кальция – 120 мг/ л и микроэлементы). Полив проводили по мере требования. Температура воздуха – 23-25 ºС днем, 18-20 ºС ночью. В качестве искусственных осветителей использовали сверхяркие светоиспускающие диоды (СД) различных длин волн. Фотопериод 18 часов, плотность потока фотонов (ППФ) – 150-180 мкмоль/м2·с. Анализ стевиозидов проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на приборе Agilent 1100, с диодноматричным детектором, колонкой ZorboxC-1854,6-150.

Выводы

В ходе исследования было выявлено, что исключение из спектра освещения коротковолнового красного вызывает уменьшение количества листьев, а исключение длинноволнового красного или синего ещё больше снижает этот параметр (рис. 1).

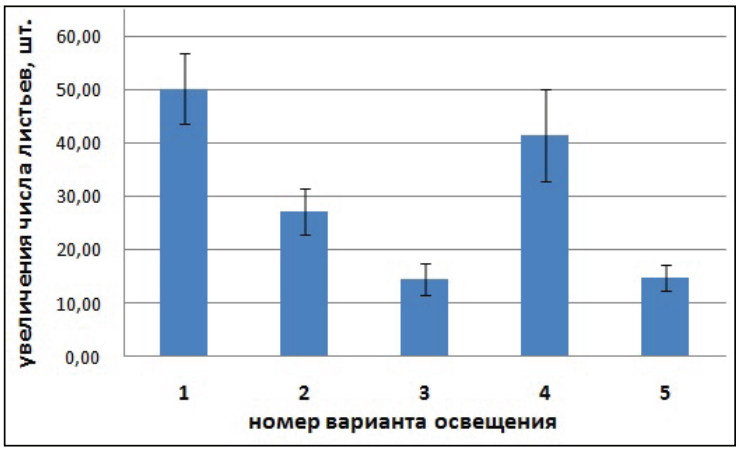


Рис. 1. Влияние спектрального состава света на число листьев в абсолютных величинах.
Растения стевии, выращенные в течение 30 дней на разных вариантах красно-синего светодиодного освещения.
1 – КВК+К+ДК+С, 2 – К+ДК+С, 3 – КВК +ДК+С, 4 – КВК+К+ С, 5 – КВК+К+ДК

При анализе стевиозидов в растениях стевии, выращенных в пяти вариантах соотношения синего и разных частей красного спектров, было выявлено, что наибольшее содержание стевиозида в сухих листьях стевии оказалось в варианте, в котором была исключена синяя часть спектра (рис. 2).

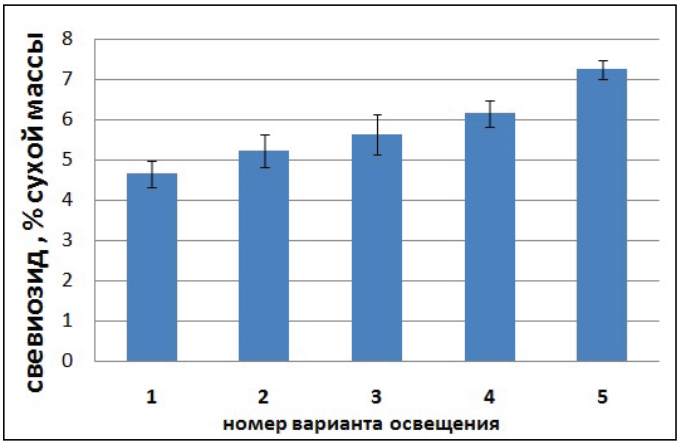


Рис. 2. Влияние спектрального состава света на содержание стевиозида.
Растения стевии, выращенные в течение 30 дней на разных вариантах красно-синего светодиодного освещения.
1 – КВК+К+ДК+С, 2 – К+ДК+С, 3 – КВК +ДК+С, 4 – КВК+К+ С, 5 – КВК+К+ДК

За синтез стевиозида в растениях отвечает красная часть спектра.

На рис. 3 изображена хроматограмма образца экстракта стевии.

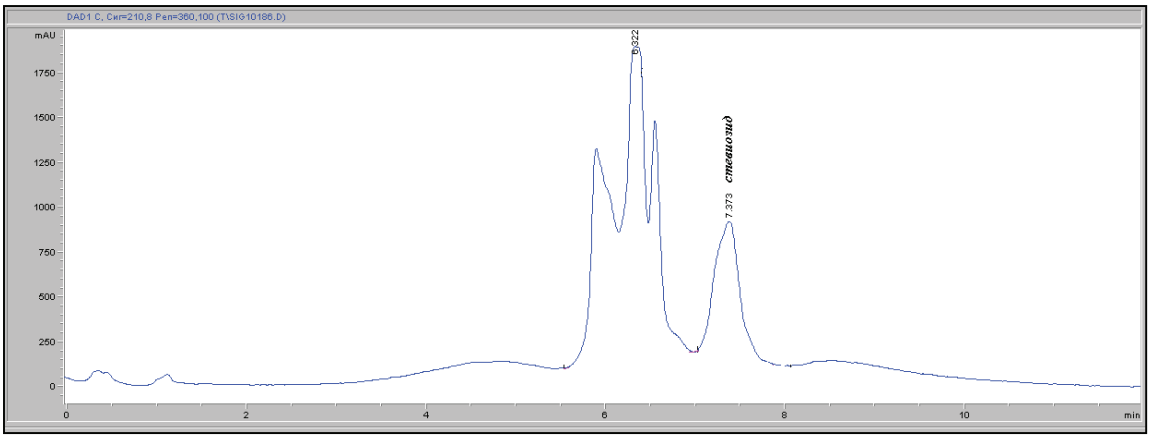


Рис. 3. Хроматограмма экстракта образца стевии. Условия: прибор Agilent 1100, ZorboxC-1854,6-150. 15% ацетонитрил+ 85% вода, скорость потока 0,2 мл/мин., объем вводимой пробы 10 мкл. Анализ проводили при 210 нм

ЛИТЕРАТУРА

1. Шульгина А.А., Калашникова Е.А., Тараканов И.Г. Влияние факторов гормональной и физической природы на морфобиохимические показатели Stevia rebaudiana Bertoni in vitro и in vivo. Труды Кубанского государственного аграрного университета, Ялта, 2017; 66, № 3 (1): 253-257.

2. Tarakanov I., Yakovleva O., Konovalova I., Paliutina G., Anisimov A. Light-emitting diodes: on the way to combinatorial lighting technologies for basic research and crop production. Acta Horticulturae, 2012; 956: 171-178.

3. Бондарев Н.И. Дитерпеновые гликозиды в интактных растениях и культурах in vitro стевии (Stevia rebaudiana Bertoni). – 2011. – 148 с.

SUMMARY

THE INFLUENCE OF BLUE AND RED LED LIGHTING ON MORPHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS OF STEVIA REBAUDIANA

Shulgina A.A., 3rd year postgraduate student
Russian State Agrarian University – Moscow Timiryazev Agricultural Academy;
49, Timiryazevskaya Str., 127550, Moscow, Russian Federation

This article tells about the influence of blue and red LED lighting on morphobiochemical parameters of *Stevia rebaudiana*. The study of stevia morphogenesis and the search for opportunities to increase stevioside accumulation are sufficiently important for the complete using the potential of this promising plant.

Key words: *Stevia rebaudiana, stevioside, light spectral composition, light-emitting diodes (LED).*

REFERENCES

1. Shulgina A.A., Kalashnikova E.A., Tarakanov I. G. The influence of hormonal and physical factors on morphological and biochemical parameters of Stevia rebaudiana Bertoni in vitro and in vivo. Works of Kuban State Agrarian University, Jalta, 2017; 66 (3 (1)): 253-257.

2. Tarakanov I., Yakovleva O., Konovalova I., Paliutina G., Anisimov A. Light-emitting diodes: on the way to combinatorial lighting technologies for basic research and crop production. Acta Horticulturae, 2012; 956: 171-178.

3. Bondarev N.I. Diterpene glycosides in intact plants and in vitro stevia cultures (Stevia rebaudiana Bertoni). – 2011. – P. 148.

СЕКЦИЯ 8. СОЦИАЛЬНО-ГУМАНИТАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ НАУКИ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

АВТОМАТИЗАЦИЯ ВИРТУАЛЬНОГО СКРИНИНГА БИБЛИОТЕКИ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ ПОИСКА МОЛЕКУЛ, АКТИВНЫХ ПО ОТНОШЕНИЮ К РЕЦЕПТОРУ CCR1

Австрикова М.В., маг. 1 год обучения
Руководитель: **Порозов Ю.Б.**, к.м.н., доцент, Университет ИТМО
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет
информационных технологий, механики и оптики
197101, г. Санкт-Петербург, Кронверкский проспект, д. 49, Российская Федерация

***E-mail*:** marija.avstrikova@pharminnotech.com

С помощью метода визуального программирования разработан алгоритм, позволяющий автоматизировать процесс виртуального скрининга библиотеки органических соединений для поиска молекул, проявляющих биологическую активность по отношению к рецептору CCR1 и, как следствие, являющихся наиболее перспективными с точки зрения дальнейшей разработки лекарственных препаратов.

Ключевые слова: *рецептор CCR1, структурная биоинформатика, визуальное программирование, in silico-скрининг, компьютерная химия.*

Хемокины представляют собой группу небольших протеинов, которые наиболее известны тем, что выступают посредниками в процессе миграции лейкоцитов из кровяного русла в ткани как в гомеостазе, так и в ответ на травмы, а также принимают участие и в других провоспалительных процессах. По особенностям строения выделяют несколько групп хемокинов, такие как: CC, CXC, CX3C, и C. Рецептор CC хемокинов 1 (CCR1) – трансмембранный белок, относящийся к группе рецепторов, сопряженных с G-белком. Этот рецептор встречается в клетках различных типов, включая моноциты, макрофаги, Т-лимфоциты, дендритные клетки, нейтрофилы, базофилы, эозинофилы, натуральные киллеры и остеокласты [5].

Неадекватная активация хемокиновой сети ассоциирована с развитием множества болезней человека. К примеру, при ревматоидном артрите в синовиальной жидкости обнаруживается высокий уровень макрофагов и моноцитов, экспрессирующих рецептор CCR1, а также хемокинов, являющихся его активаторами. Тем не менее на in vivo моделях человеческих заболеваний генетическая делеция и/или фармацевтическое вмешательство с использованием антител или малых молекул, нацеленные на хемокины или их рецепторы, показали многообещающие результаты [3].

На основании *in vitro* и *in vivo* исследований CCR1 также считают перспективной мишенью в лечении множественной миеломы и остеолитических заболеваний костей, которые с ней связаны [5]. Была выявлена вовлеченность данного рецептора в процессы инвазии и метастазирования многих видов рака, хотя на данный момент механизм его регуляции в метастазирующих клетках не до конца изучен [2].

Исходя из вышесказанного можно с уверенностью сказать, что CCR1 представляет большой интерес как потенциальная мишень в лечении большого спектра заболеваний, как онкологических, так и связанных с хроническими воспалительными процессами. Тем не менее, на данный момент на фармацевтическом рынке не существует препаратов, являющихся антагонистами данного белка. Наиболее перспективные из разработанных вариантов все еще находятся на стадии доклиниеских и клинических испытаний [1, 5]. Поэтому тема разработки новых молекул, способных выступать в качестве лекарства, не теряет своей актуальности.

Виртуальный скрининг – процедура фильтрации библиотеки соединений с целью нахождения молекул, которые могут обладать требуемой биологической активностью. Чаще всего виртуальный скрининг применяется при разработке новых лекарственных препаратов. Данный метод позволяет значительно снизить затраты как средств, так и времени, по сравнению с реальным скринингом. Несмотря на это, в последнее

время специалисты в области хемоинформатики склоняются к тому, что для более быстрого и точного получения данных следует автоматизировать выполнение некоторых процессов, входящих в состав виртуального скрининга [6].

Целью данного проекта является разработка алгоритма, позволяющего автоматизировать процесс виртуального скрининга библиотеки органических соединений, и разработка прототипа терапевтической молекулы на основании полученных результатов.

Экспериментальная часть

Для создания алгоритма был выбран метод визуального программирования, который был реализован с помощью KNIME. Это открытая платформа для анализа данных, включающая в себя элементы машинного обучения и глубинного анализа данных, реализуемые через графическую концепцию пайплайнов. Она дает возможность оперировать элементами программного обеспечения, разработанного компанией Schrödinger. Ниже описан принцип работы созданного алгоритма.

Общедоступная база данных структур белков Protein Data Bank (PDB) не содержит в себе структуры рецептора CCR1, полученной методом рентгеновской кристаллографии, спектроскопии ядерного магнитного резонанса или крио-электронной микроскопии. По этой причине в работе была использована гомологическая модель белка, построенная с помощью алгоритмов Phyre2 [4].

Так как в гомологической модели белка отсутствует сокристаллизованный лиганд, для определения активного центра был использован инструмент SiteMap, позволяющий определить наиболее вероятные сайты связывания. Из 5 сгенерированных сайтов был выбран сайт с наивысшим показателем Dscore, отражающим сродство данного участка к молекулам, имеющим свойства лекарств.

После того, как был выбран сайт связывания, основываясь на его координатах был подготовлен рецептор для дальнейшего докинга.

Для подготовки библиотеки органических соединений из базы данных PubChem были выбраны 770 структур соединений, которые по результатам биологических исследований проявили активность в отношение белка CCR1. Далее были выделены подструктуры молекул – фрагменты, которые наиболее часто встречаются среди всех рассматриваемых структур. Из выделенных подструктур была составлена библиотека органических соединений и подготовлена к дальнейшему проведению докинга.

После подготовки всех необходимых структур был проведен молекулярный докинг, по результатам которого были отобраны молекулы с наилучшей скоринг-функцией GScore.

В дальнейшем эти структуры будут скомбинированы друг с другом с добавлением различных функциональных групп для улучшения свойств молекулы, и будет проведен докинг и молекулярная динамика комплексов полученных молекул с целью выявления наиболее удачной комбинации.

ЛИТЕРАТУРА

1. C-C chemokine receptor type 1 (human) [Электронный ресурс] / PubChem. – URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/target/protein/AAV38712 #section=Top [Дата обращения: 15.02.2019]

2. C-C motif chemokine receptor 1 (CCR1) is a target of the EGFAKT-mTOR-STAT3 signaling axis in breast cancer cells / Shin S.Y. et al. // Oncotarget. 2017.Vol. 8 (No. 55). P.94591-94605

3. Chemokine receptor CCR1 antagonist CCX354-C treatment for rheumatoid arthritis: CARAT-2, a randomised, placebo controlled clinical trial / Tak P. et al. // Annals of the Rheumatic Diseases. 2013. №72. P. 337-344.

4. Phyre2 [Электронный ресурс] / Structural Bioinformatics Group at Imperial College London. – URL: http://www.sbg.bio.ic.ac.uk/servers/phyre2/html/ page.cgi?id=index [Дата обращения: 15.02.2019]

5. Recent Advances in the Discovery and Development of CCR1 Antagonists / Zhang P. et al. // Annual Reports in Medicinal Chemistry. 2013. Vol. 48. P.133-145

6. The importance of employing computational resources for the automation of drug discovery / Rosales-Hernandez M. C., Correa-Basurto J. // Expert Opinion on Drug Discovery. 2015. №3 (10). P.213-219

SUMMARY

AUTOMATIZATION OF VIRTUAL SCREENING OF ORGANIC COMPOUND LIBRARY FOR FINDING MOLECULES THAT ARE ACTIVE AGAINST CCR1 RECEPTOR

Avstrikova M. V., 1st year master
ITMO University;
49 Kronverkskiy prospect, St. Petersburg, 197101, Russian Federation

Using the method of visual programming was developed an algorithm for automatization of the virtual screening of organic compound library for finding molecules that have some biological activity against CCR1 receptor. These molecules are supposed to be perspective for the future drug design.

Key words: *CCR1 receptor, structure bioinformatics, visual programming, in silico-screening, computational chemistry.*

REFERENCES

1. C-C chemokine receptor type 1 (human) [Electronic resource] / PubChem. – URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/target/protein/AAV38712 #section=Top [Accessed: 15.02.2019]

2. C-C motif chemokine receptor 1 (CCR1) is a target of the EGFAKT-mTOR-STAT3 signaling axis in breast cancer cells / Shin S.Y. et al. // Oncotarget. 2017.Vol. 8 (No. 55). P.94591-94605

3. Chemokine receptor CCR1 antagonist CCX354-C treatment for rheumatoid arthritis: CARAT-2, a randomised, placebo controlled clinical trial / Tak P. et al. // Annals of the Rheumatic Diseases. 2013. №72. P. 337-344.

4. Phyre2 [Electronic resource] / Structural Bioinformatics Group at Imperial College London. – URL: http://www.sbg.bio.ic.ac.uk/servers/phyre2/html/ page.cgi?id=index [Accessed: 15.02.2019]

5. Recent Advances in the Discovery and Development of CCR1 Antagonists / Zhang P. et al. // Annual Reports in Medicinal Chemistry. 2013. Vol. 48. P.133-145

6. The importance of employing computational resources for the automation of drug discovery / Rosales-Hernandez M. C., Correa-Basurto J. // Expert Opinion on Drug Discovery. 2015. №3 (10). P.213-219

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ШУМА В УЧЕБНЫХ ПОДРАЗДЕЛЕНИЯХ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Ильина А.А., Крылова К.О., студ. 4 курса, 250 гр., ФПТЛ
Руководитель: **Соловей Э.П.**, доцент, кандидат медицинских наук
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** Kseniya-Kryly@yandex.ru

Повышенный уровень шумовой нагрузки может негативно сказываться на состоянии здоровья человека, создавать препятствия нормальному процессу учебы, работы и отдыха. В данной работе приведены данные по шумовой нагрузке в университете и проанализировано их соответствие санитарным нормам. Показано, что уровень шума не соответствует требованиям нормативных документов.

Ключевые слова: *уровень звука, университет, санитарные нормы.*

Шум в современном мире – это большая проблема для человека в мегаполисе, которым является город Санкт-Петербург.

Так, по данным ВОЗ уровень шума в мегаполисе может достигать 80 Дб на улицах тогда, как комфортными считаются 50. [1]

В Российской Федерации также существует проблема шума в крупных городах. По данным Роспотребнадзора в 2017 году 50 % организаций коммунального и социального назначения не соответствовали санитарно-эпидемиологическим требованиям по уровням шума. Наиболее значимым из физических факторов, оказывающих влияние на среду обитания человека, является шум, воздействие которого на людей в условии плотной застройки населенных пунктов продолжает возрастать. [2]

Для измерения уровня шума на занятиях, мы использовали приложение «Шумомер» на мобильном устройстве марки XiaomiRedmi 4X.

В результате проведения исследования мы определили средние значения, которые представлены в таблице 1:

Таблица 1

Результаты исследования, M±SD, n=10

Виды занятий	Аудитория	Начало аудитории	Конец аудитории	Вся аудитория
		средний уровень звука, дБ	средний уровень звука, дБ	средний уровень звука, дБ
Лекции	31 (ул. Профессора Попова, 14)	62±1,63	56,33±2,05	59,17±3,39
	30 (ул. Профессора Попова, 14)	56,33±1,25	48,67±1,25	52,5±4,03
Практические, лабораторные, семинарские	23а (ул. Профессора Попова, 14)	59±2,94	56,33±3,29	57,67±3,39
	21 (ул. Казанская, 12)	56±1,41	54,33±1,89	55,17±1,86
	4 (ул. Профессора Попова, 4/6)	50,33±1,25	47,67±1,69	49±2
	Микробиологическая лаборатория (ул. Казанская, 12)	61,33±0,94	61±1,41	61,17±1,21
	Фарм. химия (ауд. 4, ул. Профессора Попова, 4/6)	63,67±0,47	61,67±0,47	62,67±1,11
	Фарм. химия (ауд. 6, ул. Профессора Попова, 4/6)	63,33±0,47	62,33±0,47	62,83±0,69
	Токсикологическая химия (ул. Профессора Попова, 4/6)	67,33±0,94	65,67±0,47	66,5±1,12

Далее мы оценили достоверность отличия уровня звука по времени и протяжённости каждой аудитории. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты оценки уровня звука в зависимости от вида занятий

Вид занятия	Начало аудитории		Конец аудитории		Вся аудитория	
	Средний уровень шума, дБ	t-критерий	Средний уровень шума, дБ	t-критерий	Средний уровень шума, дБ	Вычисленный значений критерий
Лекционные занятия	59,17±1,44	0,52	52,5±1,65	2,75	55,83±3,71	0,85
Практические занятия	60,14±1,20		58,43±1,39		59,29±1,63	

В результате оценки было установлено, что все исследованные случаи оказались недостоверными. Следующим шагом стало сравнение измерений с нормативными данными [3] .

Таблица 3

Результаты проведенных сравнений

	Помещение				Норматив
	Начало аудитории	Конец аудитории	Вся аудитория		
	Лекции+практика	Лекции+практика	Лекции	Практика	
Средний уровень шума, дБ	59,2	60,1	55,83	59,29	55

При сравнении значений уровня звука с нормативным значением установлено, что в лекционных и практических аудиториях средние значения были выше нормативного значения (рисунок 1).

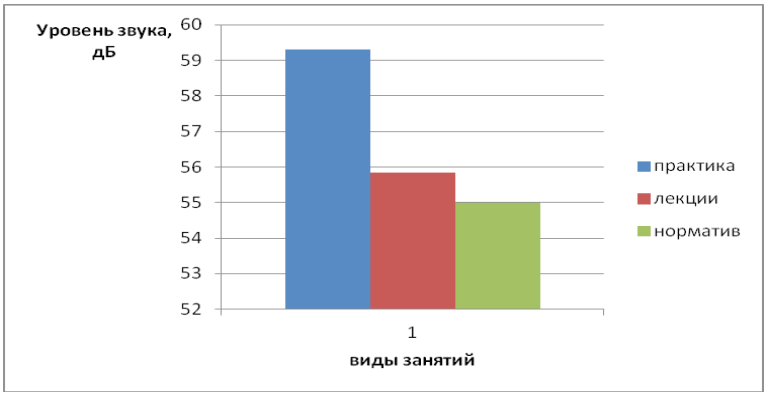


Рис. 1. Средние уровни звука на лекционных и практических занятиях

Установлено, что и на лекционных, и на практических занятиях уровень звука превышал нормативное значение на 1,5% и 7,8 % соответственно.

В результате проведённого исследования было установлено, что отличия по уровню звука в разных аудиториях по их протяженности оказались недостоверными.

Средние значения в лекционных аудиториях превышали нормативное значение в среднем на 1 дБ, а в аудиториях, где проходят практические занятия, превысили норматив в среднем 5-9 дБ.

Превышение нормативных значений по уровню звука (особенно во время практических занятий) в течение долгого времени может привести к нарушению состояния здоровья студентов.

В качестве мер по улучшению данной ситуации можно порекомендовать:

1) замену устаревшего лабораторного оборудования (вытяжные шкафы, центрифуги и т.д.) на оборудование с меньшими шумовыми характеристиками;

2) размещение шумного оборудования так, чтобы их максимально удалить от учебной группы студентов;

3) внесение изменений в план проведения лабораторных занятий с использованием разнородного оборудования с точки зрения снижения уровня воздействия шума на студентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Статистические данные с официального сайта Всемирной организации здравоохранения. https://www.who.int/ru

2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад.– М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. http://rospotrebnadzor.ru/

3. «Санитарные нормы СН 2.24/2.1.8.562-96. Шум на рабочих местах; в помещениях жилых, общественных зданий и на территории жилой застройки» утверждён постановлением Госкомсанэпиднадзора РФ от 31 октября 1996 г. http://base.garant.ru/4174553/

SUMMARY

STUDY OF THE NOISE LEVEL IN EDUCATIONAL UNITS OF CHEMICAL-PHARMACEUTICAL UNIVERSITY

Ilina A.A., Krylova K.O., 4th year students
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University,
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

High noise load level can possibly have a negative effect on human health condition, create blocks to the normal process of study, work and relax. The research shows noise load at the university and the analysis of matching them to sanitary standards. It is shown that the level of ambient noise level in student hostel does not meet the requirements of regulatory documents

Key words: *sound level, university, sanitary standards.*

REFERENCES

1. Statistics from the official website of the World Health Organization. https://www.who.int/en

2. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2017: State report. –M .: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2018. http://rospotrebnadzor.ru/

3. "Sanitary standards CH 2.24 / 2.1.8.562-96. Workplace noise; in residential, public buildings and residential areas "approved by a resolution of the State Committee for Sanitary and Epidemiological Surveillance of the Russian Federation of October 31, 1996 http://base.garant.ru/4174553/

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВРЕМЕНИ ЭВАКУАЦИИ ИЗ ЗДАНИЯ СТУДЕНЧЕСКОГО ОБЩЕЖИТИЯ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Князева И.Ю., Торкунова Е.А., студ. 4 курса

Руководитель: **Ширшиков А.М.,** канд. техн. наук, доц.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

197376, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** iret.knyazeva@gmail.com , torkunovaekat@mail.ru

В статье представлен расчет времени эвакуации из здания общежития Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета. Было проведено исследование в соответствии с нормами и требованиями пожарной безопасности.

***Ключевые слова*:** эвакуация, расчетное время эвакуации, необходимое время эвакуации, скорость людского потока, плотность людского потока, безопасность.

Эвакуация представляет собой процесс организованного самостоятельного движения людей наружу из помещений, в которых имеется возможность воздействия на них опасных факторов пожара.

Время, в течение которого все люди могут выйти из помещения или здания, определят расчетом и называют расчетным временем эвакуации $t_р$. Время, в течение которого еще возможна эвакуация людей в безопасных условиях, называют необходимым временем эвакуации $t_н$. [2]

Условием безопасной эвакуации людей из помещения и зданий является не превышение расчетного времени эвакуации над необходимым временем эвакуации: $t_н > t_р$

Необходимое время эвакуации людей из зданий 1 и 2 степени огнестойкости приведено в таблице 1.

Таблица 1

Необходимое время эвакуции людей из зданий 1 и 2 степени огнестойкости

Помещения	Необходимое время эвакуации $t_н$, мин. при объеме помещения 1 тыс.м^3			
	До 5	5-10	1-20	До 40
Залы лекционные, собраний, выставочные, столовые, общежития и др.	2	3	3,5	4

Схема эвакуации из здания общежития Санкт-Петербургского Государственного химико-фармацевтического университета представлена на рис. 1.

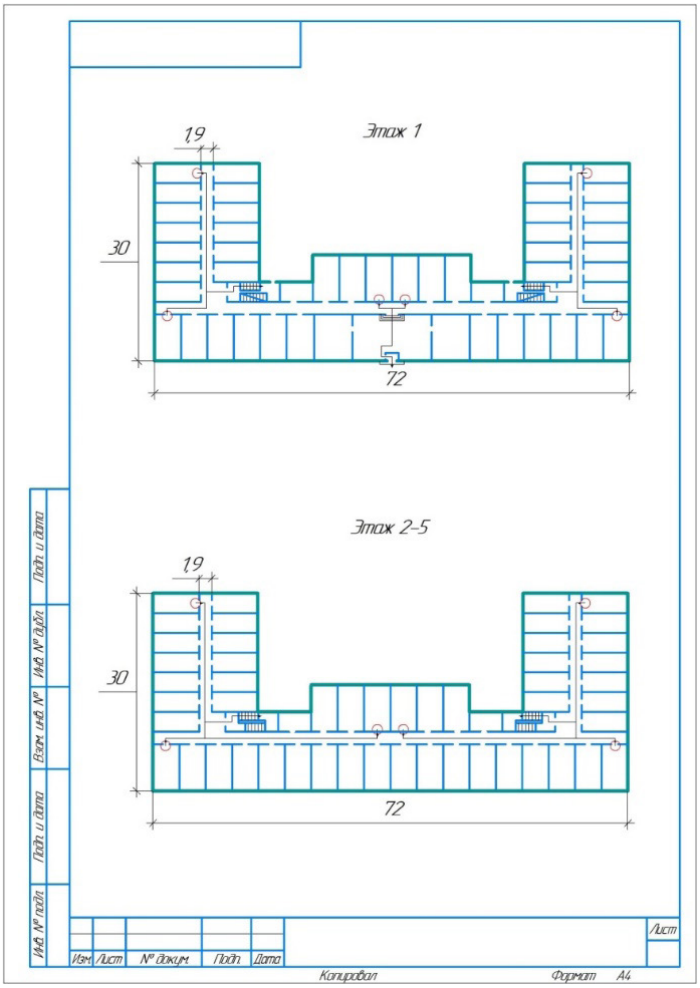


Рис. 1. Схема эвакуации из здания общежития
Санкт-Петербургского Государственного химико-фармацевтического университета

Экспериментальная часть

Расчетное время эвакуации людей устанавливается по расчету времени движения от наиболее удаленных мест размещения людей. При расчете весь путь движения людского потока подразделяется на участки (проход, коридор, дверной проем, лестничный марш, тамбур) длиной l и шириной b.

Интенсивность и скорость движения людского потока на разных участках путей эвакуации в зависимости от плотности людского потока представлены в таблице 2. [2]

Определяем время по упрощенной аналитической модели движения людского потока. Для начала необходимо определить количество, ширину и длину участков пути движения людского потока. Затем плотность потоков на разных участках:

$$D = \frac{N * F}{l * b}$$

N – число людей, участвующих в эвакуации;
D – плотность людского потока;
F = 0,1 м^2 – средняя площадь горизонтальной проекции человека;
l и b – длина и ширина участка, м;
Плотность потока в проходе:

$$D = \frac{42 * 0,1}{25 * 1,9} = 0,088 \text{ м}^2/\text{м}^2$$

Пользуясь таблицей интенсивности и скорости движения людского потока на разных участках путей эвакуации в зависимости от плотности людского потока, определим скорость. [1]

Таблица 2

Таблица интенсивности и скорости движения людского потока на разных участках путей эвакуации в зависимости от плотности людского потока

Плотность потока D, м²/м²	Скорость V, м/мин			Потери времени в дверном проеме, мин
	Горизонтальный путь	Лестница вниз	Лестница вверх	
0,01	100	100	60	0,1
0,05	100	100	60	0,1
0,1	80	96	53	0,2
0,2	60	68	40	0,2
0,3	47	52	32	0,3
0,4	40	40	26	0,5
0,5	33	31	22	0,6
0,6	27	24	18	0,7
0,8	19	13	13	0,9
0,9 и более	15	8	11	1,0

Исходя из плотности потока, получаем скорость людского потока V = 84,80 м/мин.
Зная длину участка l = 25 м, рассчитываем время движения по участку:

$$t_1 = \frac{l}{V} = \frac{25}{84{,}80} = 0{,}29 \text{ мин}$$

1. Плотность потока в коридоре:

$$D = \frac{75 * 0{,}1}{5 * 1{,}9} = 0{,}313 \text{ м}^2/\text{м}^2$$

Исходя из плотности потока, получаем скорость людского потока V = 47,00 м/мин
Зная длину участка l = 5 м, рассчитываем время движения по участку:

$$t_2 = \frac{l}{V} = \frac{5}{47} = 0{,}11 \text{ мин}$$

После определяем потери времени в дверном проеме. Они составляют 0,3 минут. $t_з$ = 0,3 мин.

2. Плотность потока на лестнице 1:

$$D = \frac{75 * 0{,}1}{6 * 1{,}9} = 1 \text{ м}^2/\text{м}^2$$

Исходя из плотности потока, получаем скорость людского потока V = 8,00 м/мин.

3. Время эвакуации на лестнице 1:
Зная длину участка l = 6 м, рассчитываем время движения по участку:

$$t_4 = \frac{l}{V} = \frac{6 * 2}{8} = 1{,}5 \text{ мин}$$

4. Плотность потока на лестнице 2:

$$D = \frac{150 * 0{,}1}{6 * 1{,}9} = 1{,}3 \text{ м}^2/\text{м}^2$$

Исходя из плотности потока, получаем скорость людского потока V = 8,00 м/мин.

5. Время эвакуации на лестнице 2:
Зная длину участка l = 6 м, рассчитываем время движения по участку:

$$t_5 = \frac{l}{V} = \frac{6 * 2}{10} = 1{,}5 \text{ мин}$$

6. Плотность потока на лестнице 3:

$$D = \frac{225 * 0{,}1}{6 * 1{,}9} = 1{,}97 \text{ м}^2/\text{м}^2$$

Исходя из плотности потока, получаем скорость людского потока V = 8,00 м/мин.

7. Время эвакуации на лестнице 3:
Зная длину участка l = 6 м, рассчитываем время движения по участку:

$$t_6 = \frac{l}{V} = \frac{6 * 2}{8} = 1{,}5 \text{ мин}$$

8. Плотность потока на лестнице 4:

$$D = \frac{300 * 0{,}1}{6 * 1{,}9} = 2{,}63 \text{ м}^2/\text{м}^2$$

Исходя из плотности потока, получаем скорость людского потока V = 8,00 м/мин.

9. Время эвакуации на лестнице 4:
Зная длину участка l = 6 м, рассчитываем время движения по участку:

$$t_7 = \frac{l}{V} = \frac{6 * 2}{8} = 1{,}5 \text{ мин}$$

Аналогично проведем расчеты для 4, 3, 2 и 1 этажей. Сводная таблица результатов расчета времени эвакуации для каждого этажа представлены в таблице 4. [1]

Таблица 4

Сводная таблица результатов расчета времени эвакуации для каждого этажа

Этажи	Время эвакуации по каждому участку, мин		
	I	II	III
4	6,20	6,12	5,98
3	4,70	4,62	4,48
2	3,20	3,12	2,98
1	-	1,62	1,48

Объем здания общежития равен 35640 м^3, согласно приведенной выше таблице 1, время эвакуации из данного здания должен составлять *не более 4 мин из самой критической точки здания.*

Исходя из рассчитанного нами времени эвакуации для трех точек каждого этажа, выбранных с учетом максимального охвата путей эвакуации, следует сделать вывод, что заявленным требованиям безопасности соответствует лишь время эвакуации 1 и 2 этажей. Однако самой критической точкой здания является первая точка пятого этажа, время эвакуации с которой не соответствует требованиям.

Вывод

Здание студенческого общежития Санкт-Петербургского Государственного химико-фармацевтического университета не соответствует нормам и требованиям пожарной безопасности, так как не выполняется условие безопасной эвакуации людей из помещения и зданий. Выявлено превышение расчетного времени эвакуации над необходимым временем эвакуации: $t_н < t_р$

Для устранения данной проблемы необходимо:

1. Чаще проводить тренировки эвакуации из здания для увеличения для обеспечения безопасной и максимально быстрой эвакуации людей.

2. Требуется внести архитектурно-строительные изменения (расширение дверных проемов, увеличение числа эвакуационных выходов) для увеличения расчетного времени эвакуации.

Литература

1. Приказ МЧС РФ от 30 июня 2009 г. N 382 "Об утверждении методики определения расчетных величин пожарного риска в зданиях, сооружениях и строениях различных классов функциональной пожарной опасности" // Министерство Российской федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий. – 2002. – № 5, (4 февр.). – С. 1485 – 1498 (ст. 375).

2. Плехов Е. В. Эвакуация людей из зданий и помещений: методические указания к практической работе/Е.В. Плехов, – Спб.: СПбГМТУ, 2013.

SUMMERY

DETERMINATION OF THE EVACUATION TIME FROM THE BUILDING OF THE STUDENT HOSTEL OF SAINT-PETERSBURG STATE CHEMICAL-PHARMACEUTICAL UNIVERSITY

Knyazeva I.Y., Torkunova E.A., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 19776, Russian Federation

Calculation of evacuation time from the hostel of Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, are presented in the article. The study was conducted in accordance with the norms and requirements of fire safety.

Key words*: the evacuation, the estimated time of evacuation required evacuation time, the speed of human stream, the density of a human stream, and security.*

REFERENCES

1. The order of EMERCOM of the Russian Federation of June 30, 2009 N 382 "about the approval of the method of determination of settlement sizes of fire risk in buildings, constructions and structures of various classes of functional fire danger" // the Ministry of the Russian Federation for civil defense, emergency situations and elimination of consequences of natural disasters. – 2002. – № 5, (4 February.). S. 1485 – 1498 (article 375).

2. Plekhov E. V. Evacuation of people from buildings and premises: guidelines for practical work/ E. V. Plekhov, – SPb.: Spbgmtu, 2013.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАУКОМЕТРИЧЕСКИХ БАЗ ДАННЫХ

Кузнецова К.А., студентка 4 курса
Руководитель: **Еникеева Р.А.**, канд. фарм. наук, доцент
ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
194404, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева 6Ж, Российская Федерация

E-mail: ksu00_00@mail.ru

Оценка научной результативности исследования является важнейшим показателем как для самого автора, так и для научно-исследовательских организаций и органов государственной власти. По данным о цитировании, т.е. по анализу библиографических ссылок, научное сообщество может сделать выводы о значимости конкретного исследования, о качестве периодического издания, о перспективности работ в данном направлении, о целесообразности инвестирования. На сегодняшний день в мире известно около 200 наукометрических баз данных, каждая из которых имеет свои преимущества и недостатки. При этом

анализ данных о цитировании по одной базе данных является объективным критерием оценки вклада конкретного автора, независимости данных и профессионализма ученых.

***Ключевые слова**: наукометрические базы данных; индексы цитирования; Web of Science; Scopus; РИНЦ; база данных; публикации; профиль автора.*

В послании В.В. Путина на 2018 год было отмечено, что «наше технологическое развитие должно опираться на мощную базу фундаментальной науки, нарощенной за последние годы её потенциал и ведущие научные институты». В контексте это задачи важным элементом становится развитие перспективных научных направлений, их финансирование и поддержка Государством. Большую ясность в вопрос перспективности вносит в том числе анализ научных исследований, проводимых зарубежом. Опосредованно о которых можно судить, опираясь на ведущие в мире наукометрические базы данных.

Результаты исследования

Наукометрия – это область знаний, занимающаяся изучением науки, статистическими исследованиями структуры и динамики научной деятельности. Структурированию наукометрии способствовало появление новых информационных технологий и создание системы баз данных по научным публикациям. Наукометрическая база данных (scientometric database) – это библиографическая, аналитическая и реферативная база данных, являющаяся инструментом для отслеживания цитируемости научных публикаций, также это поисковая система, которая формирует статистику, характеризующую состояние и динамику показателей востребованности, активности и индексов влияния деятельности отдельных ученых и исследовательских организаций. Так, одной из крупнейших международных систем цитирования является Web of Science, продукт компании Thomson Reuters (США), где размещаются различные внутриструктурные базы («индексы»). 3 октября 2016 года управляется новой независимой компанией – Clarivate Analytics (США). Основной пакет Core Collection (WoS CC) включает в себя три базы журнальных публикаций, две базы трудов конференций и две базы книг. Именно эти две последние базы традиционно используются при подсчете индикаторов по «Web of Science», однако доступ к книжным базам есть не у всех организаций, что может иногда вызывать серьезные расхождения. Важно, что в WoS каждая публикация может одновременно присутствовать в нескольких базах и одновременно являться и статьей, и главой в книге, и трудом конференции (тогда как в Scopus, например, каждой публикации приписывается только один тип). Еще одна важная проблема связана с тем, что отечественные журналы из-за своей технической отсталости не в состоянии представить в WoS полноценную библиографическую информацию. В основном теряются списки литературы [1-2]. Тематически в журнальных индексах WoS представлены в основном естественные и точные науки. Направление «Фармация» в перечне актуальных тем для поиска статей также присутствует. Доступ ко всем источникам данным является бесплатным и может осуществляться на русском языке, что обеспечивает легкость доступа и удобство пользования. При поиске статей, конференций, глав книг и др. текст документа может отсутствовать, но у большинства присутствует ссылка на полную версию на базе портала eLIBRARY.ru [3]

База Scopus, принадлежащая крупнейшему издательству научной литературы Elsevier (Амстердам), является главным конкурентом WoS. Главное достоинство Scopus является и основным его недостатком. В этой базе индексируется в два раза больше журналов и трудов конференций (книг примерно столько же), причем число индексируемых журналов постоянно растет. Еще одна специфическая для Scopus и неприятная для России проблема связана с тем, что часть медицинских журналов попадает в него не напрямую, а через базу MEDLINE, больше известную по названию поискового интерфейса Pubmed. Многие российские медицинские журналы при прохождении этой цепочки теряют аффилиации и списки литературы. В результате несколько тысяч статей российских авторов ежегодно не учитывается при измерении публикационной активности организаций, в которых они работают. Потеря списков литературы ведет к потере ссылок, которая для российских медицинских вузов и НИИ оказывается настолько серьезной, что вообще не позволяет им сейчас претендовать на какие-то места в рейтингах, считающих цитирования на одну публикацию [4]. Можно использовать поисковую систему без прохождения регистрации. Поиск по специальности «Pharmacy» также осуществляется и находится в разделе Health Professions.

Российским аналогом является научная электронная библиотека eLIBRARY.ru, в 2005 году выигравшая конкурс на право заключения государственного контракта по разработке российского индекса научного цитирования (РИНЦ). Она кардинально отличается от WoS и Scopus тем, что: бесплатна и доступна всем; индексирует любые журналы, сборники, книги, препринты, позиционирующие себя как научные; автоматически приписывает каждой публикации одну тематическую область с помощью алгоритма, детали которого не раскрываются; является не только библиометрической базой, но и полноценной электронной библиотекой, т.е. хранит полные тексты публикаций и предоставляет к ним доступ платно и бесплатно; по договору с Elsevier в РИНЦ регулярно подгружается информация обо всех публикациях российских авторов из Scopus. Доступ к электронной библиотеке свободный, без регистрации на сайте, с любого компьютера, подключенного к Интернет. [5].

Самая молодая из представленных в статье аналитическая система Dimensions была открыта 15 января и официально представлена в России на Гайдаровском форуме в рамках экспертной дискуссии «Ученые без границ: большие данные, научные коммуникации и социальные сети». Систему разработала международная технологическая компания Digital Science (Великобритания). Dimensions – это наукометрическая поисково-аналитическая платформа, которая содержит информацию о научных публикациях(открыто), клинических исследованиях, грантах и патентах в их взаимосвязи (закрытая часть).

База данных медицинской информации PubMed (США) – это электронно-поисковая система, основную часть которой составляет MEDLINE. В настоящее время MEDLINE доступна бесплатно для поиска через Интернет как для специалистов, так и для широкой публики. MEDLINE включает описания статей из медицинских журналов и других периодических изданий на 30 языках, включая русский (заглавия статей переводятся на английский язык). Примерно 76% описаний включают рефераты (abstracts). По тематике MEDLINE включает широкий спектр областей, относящихся к биологии и медицине.

Последней из рассматриваемых в статье наукометрических баз является Google Scholar – бесплатная поисковая система по полным текстам научных публикаций всех форматов и дисциплин. Проект работает с ноября 2004 года, первоначально в статусе бета-версии. Индекс Google Scholar включает данные из большинства рецензируемых онлайн журналов крупнейших научных издательств Европы и Америки. Google Scholar выполняет поиск не только по статьям, доступным онлайн, но и по статьям, доступным только в библиотеках или за деньги. «Научные» результаты поиска генерируются с использованием ссылок из «полнотекстовых журнальных статей, технических отчётов, препринтов, диссертаций, книг и других документов, в том числе выбранных веб-страниц, которые считаются „научными“».

Заключение

Возникает большое количество инструментов для совершенствования профиля автора при тщательном изучении возможностей международных и отечественных наукометрических баз данных. Кроме ответственности редакций за подготовку в требующемся формате всех необходимых данных для полного их использования индексами цитирования, очень важно, чтобы сами авторы выполняли эти требования, понимали необходимость постоянства в представлении своих фамилий в латинском алфавите, придерживаясь одного варианта ее написания, правильного и полного представления аффилиации и подготовки в нужном формате ссылок литературы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Орлов, А.И. Наукометрия и управление научной деятельностью/А.И. Орлов//Управление большими системами: Сборник трудов. – 2013. – № 44. – С. 538-568.

2. Солодкин, Д.Л. К вопросу о становлении и развитии наукометрии/Д.Л. Солодкин//Вестник Омского университета. – 2013. – № 3. – С. 185–189.

3. Варенников Д.А. Подходы автоматизации обработки данных наукометрических баз данных/Д.А. Варенников//Компьютерные инструменты в образовании. – 2015. – №2. – С. 3-13

4. Мазов Н.А., Гуреев В.Н. Проблемы идентификации метаданных в наукометрических базах данных Web of knowledge, Scopus и РИНЦ на примере профилей: материалы 19 международной конференции «Крым 2012. Библиотеки и информационные ресурсы в современном мире науки, культуры, образования и бизнеса». – Судак. – 2012.

5. Коляда А.С., Гогунский В.Д. Автоматизация извлечения информации из наукометрических баз данных//Управління розвитком складних систем. – 2013. – №16. – С. 96-99.

SUMMARY

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF SCROMETRIC DATABASES

Kuznetsova K.A., 4th year student

FGBOU VO Military Medical Academy S. M. Kirov Ministry of Defense of the Russian Federation, 194044, st. Academic Lebedev 6, Russian Federation

Evaluation of the scientific performance of the study is the most important indicator for the author himself, as well as for research organizations and public authorities. According to citation data, i.e. on the analysis of bibliographic references, the scientific community can draw conclusions about the significance of a particular study, about the quality of a periodical, about the viability of work in this area, about the feasibility of investing. Today, about 200 scientometric databases are known in the world, each of which has its own advantages and disadvantages. At the same time, the analysis of citation data on a single database is an objective criterion for evaluating the contribution of a particular author, data independence, and the professionalism of scientists.

Keywords: *scientometric databases; citation indices; Web of Science; Scopus; RINC; database; publications; author profile.*

REFERENCES

1. Orlov, A.I. Naukometriya i upravlenie nauchnoi deyatel'nost'yu [Tekst]/A.I. Orlov//Upravlenie bol'shimi si sistemami: Sbornik trudov. – 2013. – № 44. – S.538-568

2. Solodkin, D.L. K voprosu o stanovlenii i razvitiii naukometrii [Tekst]/D.L. Solodkin//Vestnik Omskogo universiteta. – 2013. – № 3. – S.185–189

3. Varenikov D.A. Podkhody avtomatizatsii obrabotki dannykh naukometricheskikh baz dannykh [Tekst]/ D.A. Varenikov//Komp'yuternye instrumenty v obrazovanii. – 2015. – №2. – S.3-13

4. Mazov N.A., Gureev V.N. Problemy identifikatsii metadannykh v naukometricheskikh bazakh dannykh Web of Knowledge, Scopus i RINTs na primere profilei: materialy 19 mezhdunarodnoi konferentsii «Krym 2012. Biblioteki i informatsionnye resursy v sovremennom mire nauki, kul'tury, obrazovaniya i biznesa». – Sudak. – 2012.

5. Kolyada A.S., Gogunskii V.D. Avtomatizatsiya izvlecheniya informatsii iz naukometricheskikh baz dannykh//Upravlinnya rozvitkom skladnikh sistem. – 2013. – №16. – S.96-99

ПРИНУДИТЕЛЬНЫЕ ЛИЦЕНЗИИ НА ЗАВИСИМЫЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ В ФАРМАЦЕВТИКЕ

Лалаев Б.Ю., студент 2 курса магистратуры

Саченко А.Л., доцент кафедры гражданского права

Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена,

191186, Санкт-Петербург, набережная реки Мойки, дом 48

E-mail: lalaevb80@mail.ru

1Июня 2018 года впервые в истории России решением Арбитражного суда города Москвы была выдана принудительная лицензия на использование зависимого изобретения. 25 Декабря 2018 года свет увидело второе аналогичное решение.

В настоящее время сфера обращения лекарственных средств остается лидером во всех ключевых вопросах интеллектуальной собственности

Ключевые слова*: *интеллектуальная собственность, правовая охрана, лекарственное средство, новизна, изобретательский уровень, принудительная лицензия, патент, изобретение, эквивалентный признак, селективное изобретение.

В соответствии с пунктами 1-5 Федерального закона об обращении лекарственных средств (61-ФЗ) под лекарственными средствами, включающими фармацевтические субстанции (активные вещества), лекарственные препараты (комбинация активного и вспомогательных веществ в определенной форме) понимают вещества (фармацевтическая субстанция) или их комбинацию, вступающие в контакт с человеком

или животным, применяемые для профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, полученные из природных или неприродных источников методами синтеза или биологических технологий.

С учетом приведенного определения, лекарственное средство, как объект интеллектуальной собственности может давать несколько объектов патентных прав, как правило, относящихся к изобретениям в качестве которого, в соответствии со стаей 1350 Гражданского кодекса РФ (ГК РФ) охраняется техническое решение, относящееся к продукту, (устройству, веществу, штамму микроорганизма, культуре клеток растений или животных) или способу, к применению продукта или способа по определенному назначению.

Правовая охрана лекарственному средству, как и любому другому изобретению, предоставляется, также согласно статьи 1350 ГК РФ, если оно соответствует таким условиям как новизна, изобретательский уровень и промышленная применимость.

Таким образом, анализ определения понятий «лекарственное средство» (ФЗ-61) и «изобретения» (ГК РФ) позволяют определить возможные объекты патентных прав, которые будут относиться к лекарственному средству:

а) вещество (молекула действующего вещества, молекула вспомогательного вещества);

б) фармацевтическая композиция (состав лекарственного препарата, включающий комбинацию действующего вещества/веществ и вспомогательных веществ)

в) лекарственная форма (состояние лекарственного препарата, соответствующая способам его введения);

г) штамм микроорганизма (вирусов, бактерий, грибов) и/или их комбинация;

д) культура клеток растений или животных и/или их комбинация;

е) способ получения объектов по пунктам а) – д);

ж) применение объектов по пунктам а) – д) по определенному назначению.

Необходимо отметить, что в связи с социальным значением фармацевтической отрасли и, в то же время крайне высокой степени инновационности, выражающейся в максимальном проценте вложений в научные исследований среди всех отраслей промышленности – 15 % (по данным The 2016 EU Industrial R&D Investment Scoreboard, European Commission, JRC/DG RTD) именно фармацевтика в настоящее время является сферой, которая отражает весь спектр проблемных вопросов в сфере правового регулирования защиты прав на результаты интеллектуальной деятельности.

С учетом теоретических дискуссий, административной и судебной практики, могут быть выделены следующие правовые вопросы:

- нарушение исключительных прав;
- угроза нарушению исключительных прав;
- новизна и изобретательский уровень изобретений в фармацевтике [1-3];
- признание патентов недействительными [4];
- селективные изобретения;
– «вечнозеленые» патенты;
- принудительные лицензии;
- процедура регистрации лекарственных средств в период действия правовой охраны (патента).

Среди перечисленных проблем вопросов в сфере правовой охраны лекарственных средств, как объектов интеллектуальной собственности, хотелось бы выделить один из, возможно, наиболее актуальных в настоящее время – получение принудительной лицензии на использование зависимых изобретений.

В соответствии с пунктом 2 статьи 1362 ГК РФ, а так же статьи 31 соглашения по торговым аспектам интеллектуальной собственности (ТРИПС), если правообладатель зависимого изобретения не может использовать свое изобретение не нарушая прав обладателя другого (первого) патента, отказавшегося от заключения лицензионного договора, обладатель второго (зависимого) патента вправе обратиться в суд с иском о предоставлении принудительной лицензии.

Следует отметить, что также в соответствии с пунктом 2 статьи 1362 ГК и пунктом *l* статьи 31 соглашения ТРИПС патентообладатель зависимого патента должен доказать важность технического достижения и существенные экономические преимущества по отношению к изобретению по первому патенту.

Институт принудительных лицензий используется в мире крайне редко и как правило служит инструментом для проведения переговоров между фармацевтических компаний – производителями воспроизведенных (дженериковых) препаратов и компаний-оригинаторов. Возможно, в связи с незначительной

судебной практикой в настоящее время в законадательсвах в сфере интеллектуальной собственности государств – участников Парижской конвенции по охране промышленной собственности отсутствуют определения и алгоритмы установления важности технического достижения и существенного экономического преимущества.

Однако, как отмечает Э.П. Гаврилов в своей статье Зависимые изобретения и «столкновения» патентных заявок (Патенты и лицензии. 2008. № 3) [5]:

«*При действующей в России проверочной системе выдачи патентов на изобретения лицо, получившее патент на любое изобретение, в том числе и зависимое, в ходе проводимой Роспатентом экспертизы новизны и изобретательского уровня заявленного изобретения уже доказало, что его изобретение представляет собой важное техническое достижение и имеет большое экономическое значение. В этой связи я убежден, что указанное условие в отношении патента на зависимое изобретение должно презюмироваться. Оно не должно специально доказываться патентообладателем. Включение данного условия в ГК ошибочно: принудительная лицензия должна выдаваться для использования любого зависимого запатентованного изобретения*».

С одной стороны трудно не согласиться с мнением Э.П. Гаврилов, с другой – такая формулировка, вероятно, противоречит упомянутому выше соглашению ТРИПС, в пункте *l* статьи 31 которого, приведена норма, требующая доказывания критериев «важное техническое достижение» и «существенное экономическое преимущество».

Возможно, единственным выходом в отсутствии, причем, вероятно абсолютно справедливом определения понятия важность технического достижения эксперты должны проводить глубокий критический обзор любой литературы (патенты, научные статьи и др.) для установления важности технического достижения.

По нашему мнению критерий «существенные экономические преимущества», особенно если речь идет об уже производящимся промышленностью продукте по зависимому изобретению может быть установлен сравнением цен такой продукт и на продукт по первому патенту.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пиличева А.В. Лекарственные средства, как объекты патентных прав. – М.: Инфотропик Медиа, 2016. – 184 с.

2. Кастальский В.Н., Синченко С.А. Новизна как критерий патентноспособности изобретения: теория и практика // Патенты и лицензии. Интеллектуальные права. 2016. № 8. С. 9-17.

3. Кастальский В.Н. Изобретательский уровень, как условие патентноспособности. //Патенты и лицензии. Интеллектуальные права. 2017. № 11. С. 17-24.

4. Кастальский В.Н. Признание патента недействительным. Теоретические и практические вопросы. // Патенты и лицензии. Интеллектуальные права. 2017. № 10. С. 31-37.

5. Э.П. Гаврилов. Зависимые изобретения и «столкновения» патентных заявок. // Патенты и лицензии. 2008. № 3, С. 17-26.

SUMMARY

COMPULSORY LICENSES ON DEPENDENT INVENTIONS IN PHARMACEUTICS

Lalaev B. Yu., 2nd year master's student
Savchenko A. L., associate Professor of civil law Department
Herzen State Pedagogical University of Russia, 191186, St. Petersburg, nab. reki Moika, 48

On June 1, 2018, for the first time in the history of Russia, a compulsory license for the use of a dependent invention was issued by the decision of the Arbitration court of Moscow. December 25, 2018 saw the light of the second similar decision. Currently, the sphere of circulation of medicines remains the leader in all key issues of intellectual property

Key words: *intellectual property, legal protection, medicine, novelty, inventive step, compulsory license, patent, invention, equivalent sign, selective invention.*

REFERENCES

1. Pilicheva A.V. Medicines as objects of patent rights. – Moscow: Infotropic Media, 2016. – 184 p.
2. Kastalsky V. N., Zinchenko S. A. Novelty as a criterion of patentability: theory and practice // Patents and licenses. Intellectual rights. 2016. No. 8. P. 9-17.
3. Kastalsky V. N. Inventive step as a condition of patentability. //
Patents and licenses. Intellectual rights. 2017. No. 11. P. 17-24.
4. Kastalsky V. N. The invalidation of a patent. Theoretical and practical issues. // Patents and licenses. Intellectual rights. 2017. No. 10. P. 31-37.
5. E. P. Gavrilov. Dependent inventions and «collisions» of patent applications. // Patents and licenses. 2008. № 3, From 17-26

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ИСТОРИИ СТАНОВЛЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В ПОСЛЕРЕВОЛЮЦИОННЫЙ ПЕРИОД В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

Мотыгуллина Л.И., студентка 2 курса
Руководитель: **Тухбатуллина Р.Г.**, профессор, доктор фармацевтических наук
Казанский Государственный Медицинский Университет, Институт Фармации, 420012
Казань, Улица Ф.Амирхана, 16

E-mail: mleisi20@mail.ru

Проведен сбор, анализ и обобщение материала по исследованию развития фармацевтического образования в послереволюционный период на территории Республики Татарстан.

Ключевые слова: *становление фармацевтического образования, Первая Казанская фармацевтическая школа, аптекарское ученичество.*

1917 – это год потрясений и революций в России и его финал наступил в ночь на 25 октября, когда вся власть перешла к Советам. Октябрьская революция 1917 года явилась глубоким переворотом в идеологии, экономике и устройстве государства в целом, что повлияло не только на ход истории России, но и всего мира. Конечно, такое глобальное событие в жизни страны не могло не повлиять на здравоохранение, в частности, на становление и развитие фармацевтического образования.

Ведь, как известно, в царской России государственной системы здравоохранения не существовало. В дореволюционной России фармацевтическая промышленность находилась в довольно жалком состоянии. Заводы занимались в основном изготовлением настоек, мазей, таблеток. Обеспечение населения сложносоставными продуктами зависело от импорта. Первая мировая война была явным примером для этого. Она показала, что лекарственное снабжение России находилось в прямой зависимости от Запада.

При советской власти охрана здоровья была провозглашена одной из главнейших задач государства. В январе 1918 года Совнарком РСФСР создал Совет врачебных коллегий, а 11 июля 1918 года В.И. Ленин подписал декрет Совнаркома об учреждении Народного комиссариата здравоохранения. Еще в январе 1919 года Наркомздрав РСФСР начал собирать сведения об имеющихся в стране медицинских школах. В Казани были 2 такие школы – это Школа медицинских сестер и Советская фельдшерско-акушерская школа.

В дальнейшем Наркомздрав принимает решение открывать фармацевтические школы по всей РСФСР. В г. Казани сначала открываются в 1920 году 6-месячные курсы фармацевтов. Руководителем становится А.А. Вильде.

Вспомним, что аптекарское ученичество было разрешено в дореволюционный период с образованием на базе 4 классов гимназии и длилось 2 – 3 года. После аптекарского ученичества практиканты проходили курсы в частных аптеках в течение 3-6 месяцев, и уже потом сдавали экзамены в университете. Даже после открытия фармацевтической школы эти курсы подготовки практикантов существовали.

При составлении учебного плана обращали внимание на практическую подготовку лиц, поступивших в школу, дабы выпустить из нее подготовленных аптечных работников.

В 1921 году состоялось в г.Казани открытие Первой Советской Казанской фармацевтической школы.

В архивном документе (сентябрь 1921 года, ЦГА ТАССР, ф. 3682, оп. 2, д. 356, 485) указано, что

«1) Фармацевтическая школа имеет целью подготовить квалифицированных аптечных работников и является первой ступенью всего фармацевтического образования.

2) В школу принимаются лица не моложе 16 лет с общей подготовкой не ниже 1-й ступени единой трудовой школы.

3) При приеме производится проверка, отдается предпочтение лучше подготовленным и при прочих равных условиях окончившим краткосрочные курсы аптечных работников или работавшим в аптеке.

4) Продолжительность курса обучения – 2 года. По окончании школы слушатели, после проверки их знаний особой комиссией, состав которой утверждался Татнаркомздравом, получали право самостоятельной практики в аптеках».

В 1924 году школа переименовывается в техникум с 3-годичным сроком обучения. А в 1926 году он уже обеспечивает кадрами не только Татарскую республику, но и Воткинскую автономную область, Марийскую автономную область, Ульяновскую губернию, Вятскую губернию и Чувашскую республику. В этот период действовали 9-месячные курсы для аптечных работников и готовились к открытию 4-месячные курсы для низшего технического персонала аптек. О. Белоусова, выпускница 1929 года, пишет: «Учебная аптека была оснащена всем необходимым для практики. Хорошо был оснащен кабинет аналитической химии: вытяжной шкаф, песочная, водяная, масляная бани, муфельная печь, сушильный шкаф. Учебная работа была поставлена на очень высоком уровне. Очень часто организовывали выставку готовых лекарственных форм и ставили оценку. Преподаватели давали очень глубокие знания, которые мы затем использовали при обучении в институте».

Помимо профессиональных дисциплин преподавались политэкономия, экономическая география, гигиена. На основании Закона «Об укреплении связи школы с жизнью и дальнейшем развитии системы народного образования в СССР» школы переходят в разряд средних медицинских учебных заведений и прием проводился преимущественно из числа лиц, окончивших 8 классов. В связи с этим были введены новые учебные планы. Первая Казанская фармацевтическая школа обеспечивала республику кадрами до 1975 года.

В 1975 при активной поддержке СМ ТАССР и МЗ РСФСР при Казанском Государственном Медицинском Институте им. С.В.Курашова для подготовки провизоров был открыт фармацевтический факультет.

Острый дефицит фармацевтических кадров был вплоть до 1980 года – года выпуска первых казанских провизоров. Однако бурное развитие и укрепление материально-технической базы аптечной сети в республике в 1980-1990 гг. обусловило и возрастание потребности в специалистах с высшим образованием. Аптечная служба республики предоставляла институту 70 аптек в качестве базы для производственной практики студентов, а также для стажировки выпускников.

Уже к 1990 году были созданы предпосылки для новых форм взаимоотношений между органами управления аптечной службой и учебными заведениями. В дальнейшем обучение осуществлялось на основании государственных образовательных стандартов. В настоящее время введены в действие Федеральные государственные стандарты высшего профессионального образования по направлению подготовки (специальности) Фармация, в котором отражены общекультурные, общепрофессиональные и профессиональные компетенции, предъявляемые к выпускнику Вуза.

Выводы

Становление фармацевтического образования в республике было очень трудоемким и довольно долгим путем. Но результаты этой работы мы можем наблюдать на данный момент в сфере как среднего, так и высшего профессионального образования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Казанские фармацевты. История становления и развития фармацевтического образования в Республике Татарстан(на примере Первой Советской Казанской фармацевтической школы)/ Р.Г. Тухбатуллина, А.М. Кузнецова; под ред. Р.С. Сафиуллина. – Казань: Медицина, 2009. – 224 с.

2. Приказ Министерства образования и науки РФ «Об утверждении и введении в действие федерального государственного стандарта высшего профессионального образования по направлению подготовки (специальности) Фармация».

SUMMARY

SOME ASPECTS OF THE HISTORY OF FORMATION OF PHARMACEUTICAL EDUCATION IN THE POST-REVOLUTIONARY PERIOD IN THE REPUBLIC OF TATARSTAN

Mutygullina L. I., 2nd year student

Head: Tukhbatullina R. G. – Professor, doctor of pharmaceutical Sciences

Kazan State Medical University, Institute Of Pharmacy, 420012 Kazan, F. Amirkhan Street, 16

The collection, analysis and generalization of the material on the study of the development of pharmaceutical education in the post-revolutionary period in the Republic of Tatarstan.

Key words: *formation of pharmaceutical education, the first Kazan pharmaceutical school, pharmacy apprenticeship.*

REFERENCES

1. Kazan pharmacists. The history of formation and development of pharmaceutical education in the Republic of Tatarstan(for example, the First Soviet Kazan pharmaceutical school)/ R. G. tukhbatullina, A. M. Kuznetsov; edited by R. S. Safiullin. – Kazan: Medicine, 2009. – 224 p.

2. Order of the Ministry of education and science of the Russian Federation «on approval and implementation of the Federal state standard of higher professional education in the field of training (specialty) pharmacy»

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОГО ПРОФИЛЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИОННЫХ ПАЦИЕНТОВ В ЛИВАНСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Мохамад Абд Эль Хуссейн Эль Муссави

Руководитель: **Мироненкова Ж.В**., докт. фарм. наук, проф.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

***E-mail*:** drmohamadmoussawi@hotmail.com

Представлена медико-демографическая характеристика ВИЧ- инфицированного: пол – мужской, ориентация – гомосексуальная, возраст – 30-49 лет, путь заражения – половой, стадия заболевания – ВИЧ, не посещал эндемичные районы.

Ключевые слова: *СПИД, Центр по профилактике и борьбе со СПИДом, Ливанская Республика.*

В 1989 г. Министерством общественного здоровья Ливанской Республики была создана Национальная программа по борьбе со СПИД – NAP. На Центр по профилактике и борьбе со СПИДом было возложено выполнение основных задач: ограничение распространения ВИЧ-инфекции, сбор статистических данных о вновь зарегистрированных случаях заболевания, координация действий с министерствами, средствами массовой информации, религиозными лидерами, специализированным агентством Организации Объединенных Наций и другими заинтересованными сторонами. Несмотря на отсутствие существенной распространённости ВИЧ-инфекции среди населения (в 2016 г. она составила 0,1%), тем не менее исследования в данном направлении актуальны вследствие социальной значимости данного заболевания, представляющего опасность для окружающих, а также установленных цепных темпов роста количества вновь выявленных случаев ВИЧ-инфекции относительно предыдущего периода, который в 2010-2016 г.г. в среднем составил 103,29%.

По результатам проведенных нами исследований был составлен медико-социальный профиль ВИЧ-инфицированного больного (рисунок).

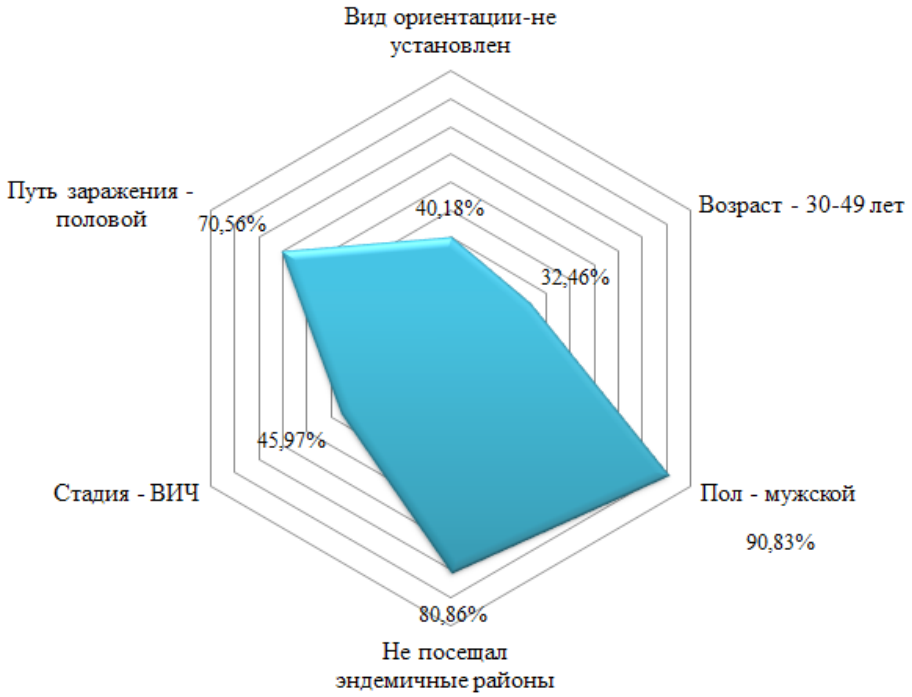


Рис. Медико-социальный профиль ВИЧ-инфицированного больного

Распределение ВИЧ-инфицированных по возрасту показало, что наибольшее количество выявленных случаев (в среднем – 32,46%) было в возрастной группе от 30 до 49 лет, что свидетельствует о вовлечении в эпидемический процесс населения более старших возрастов, либо о более позднем выявлении заболевании. Следует отметить, что в среднем 29,43% ВИЧ-инфицированных не представили информацию о своем возрасте.

В 2016 г. по сравнению с 2010 г. в общей структуре ВИЧ-инфицированных число лиц с гомосексуальной ориентацией увеличилось на 28,35%. В тоже время на 14,25% снизилось число лиц с не установленным статусом сексуальной ориентации. Несмотря на данное снижение, их число в структуре ВИЧ-инфицированных было значительным из-за опасений стигмы и дискриминации – в среднем 40,18%.

Среди вновь зарегистрированных ВИЧ-инфицированных преобладали мужчины. Низкие показатели ВИЧ-инфицирования среди женщин способствовали ограничению распространения данного заболевания.

Выводы

Представлена медико-демографическая характеристика ВИЧ- инфицированного: пол – мужской (90,83%), ориентация – гомосексуальная (35,45%), возраст – 30-49 лет (32,46%), путь заражения – половой (70,56%), стадия заболевания – ВИЧ, посещение эндемичных районов – отсутствует (80,86%). При определении медико-социального профиля ВИЧ-инфицированного больного были установлены категории населения в Ливанской Республике, на которые необходимо направить усилия для проведения профилактической работы, что поможет снизить распространение ВИЧ-инфекции и, соответственно, расход на лекарственное обеспечение больных в перспективе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мироненкова Ж.В., Муссави М.Э., Давлетьянова А.Ф. Основные характеристики АРТ у ВИЧ-инфицированных граждан Ливанской Республики. Журнал инфектологии. 2017;9(3):109-116. Https://doi.org/10.22625/ 2072-6732-2017-9-3-109-116.

SUMMARY

THE DEFINITION OF MEDICO-SOCIAL PROFILE OF HIV-INFECTED PATIENTS IN THE LEBANESE REPUBLIC

Mohamad Abd Al Hussein Al Moussawi
Scientific Advisor: Zh.V. Mironenkova Doctor of Pharmaceutical Sciences, Full professor
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov Str., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The medical and demographical characteristics of HIV-infected are presented: gender-male, orientation – homosexual, age-30-49 years, the way of infection-sexual, the stage of the disease-HIV, did not visit endemic areas.

***Key words**: AIDS, Center for prevention and control of AIDS, the Lebanese Republic.*

REFERENCES

1. Mironenkova Z.V., Moussawi M.A., Davletianova A.F. The main directions of art in HIV-infected citizens of the Lebanese Republic. Journal Infectology. 2017;9(3):109-116. (In Russ.) https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-3-109-116.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АПТЕЧЕК ПЕРВОЙ ПОМОЩИ

Павленко Н.И., аспирант 1-го года обучения
Федеральное государственное бюджетное общеобразовательное учреждение высшего образования
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** nikita.pavlenko@pharminnotech.com

Первая помощь представляет собойнеотложные мероприятия, проводимые при несчастных случая и состояниях, угрожающих жизни и здоровью. Как правило, для оказания первой помощи используют табельные средства, входящие в состав специальных медицинских изделий – аптечек. Многообразие аптечек и их производителей, официально зарегистрированных в РФ, достаточно велико, однако, существующая нормативно-правовая база не охватывает все виды аптечек.

***Ключевые слова:** первая помощь, аптечки, нормативно-правовая база.*

Согласно статье 31 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» первая помощь – это помощь до оказания медицинской помощи, которая оказывается гражданам при несчастных случаях, травмах, отравлениях и других состояниях и заболеваниях, угрожающих их жизни и здоровью, лицами, обязанными оказывать первую помощь в соответствии с федеральным законом или по специальным правилам и имеющими соответствующую подготовку, в том числе сотрудниками органов внутренних дел Российской Федерации, сотрудниками, военнослужащими и работниками Государственной противопожарной службы, спасателями аварийно-спасательных формирований и аварийно-спасательных служб.Водители транспортных средств и другие лица вправе оказывать первую помощь только при наличии соответствующей подготовки и (или) навыков [1].

Для реализации части вышеупомянутой статьи Федерального закона утвержден Перечень состояний, при которых оказывается первая помощь, и Перечень мероприятий по оказанию первой помощи, определённые Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 04.05.2012 № 477н.

Так, согласно упомянутого приказа, к состояниям, при которых оказывается первая помощь относятся: отсутствие сознания, остановка дыхания и кровообращения, наружные кровотечения, наличие инородных тел в верхних дыхательных путях, травмы различных областей тела, ожоги, эффекты воздействия высо-

ких температур, теплового излучения, отморожение и другие эффекты воздействия низких температур, а также отравления [2].

В существующих руководствах для оказания первой помощи рекомендуется применятьтабельные и подручные средства [3].Табельными средствами оказания первой медицинской помощи являются перевязочныесредства (бинты, перевязочные пакеты медицинские, большие и малые стерильные повязки и салфетки, вата), кровоостанавливающий жгут (ленточный и трубчатый), лекарственные препараты (раствор йода спиртовой, валидол в таблетках, раствор аммиака в ампулах, гидрокарбонат натрия и др).

Как правило, для оказания первой помощи табельные средства используют в составе специальных медицинских изделий – аптечек. Такими аптечками обеспечиваются санитарные группы и санитарные посты. Многообразие аптечек, официально применяемых в РФ, очень велико и по предварительным данным составляет около 200 зарегистрированных наименований.

Комплектуются аптечки первой помощи для работников различных учреждений и организаций, работников тяжелой и опасной промышленности (например, аптечка первой помощи для рабочих кабинетов, аптечка первой помощи нефтяника-газовика, аптечка первой помощи химика и др.). Разработаны аптечки первой помощи, находящиесяв местах организованного отдыха населения (например, аптечка первой помощи на воде, аптечка первой помощи туристическая и др.).

В ассортименте представлены аптечки первой помощи для беременных женщин и молодых мам; аптечки первой помощи для индивидуального и группового пользования (например, аптечка первой помощи коллективная для защитных сооружений гражданской обороны и др.). Отдельно следует упомянуть аптечки первой помощи транспортные и автомобильные, которыми должны быть оснащены все транспортные средства, на которых перевозят людей,включая личные автомобили[4].

Среди лидеров производителей аптечек следует выделить ООО Торговый дом «Апполо», ООО «Предприятие «Фэст» и ЗАО «Виталфарм». В совокупности, они занимают около 40 % от всего рынка, и производят следующие виды аптечек: аптечка первой помощи для оснащения рабочих кабинетов, учреждений и организаций «Апполо», Аптечка первой помощи для оснащения предприятий общественного питания «Апполо», Аптечка первой помощи «МИНИ» для индивидуального пользования, Аптечка первой помощи «ФЭСТ» коллективная», Аптечка по уходу и оказанию доврачебной помощи матери и ребенку «Виталфарм», Аптечка первой помощи Анти-СПИД – «Виталфарм».

Несмотря на многообразие зарегистрированных наименований аптечек, нормативно-правовая база, их регламентирующая, не охватывает все их разнообразие, представленное на рынке медицинских изделий (таблица).

Таблица

Нормативно-правовая база, регламентирующая состав аптечек

№ п/п	Наименование аптечки	Нормативный документ, регламентирующий состав аптечки
1	Аптечка первой помощи железнодорожная	Приказ Минздравсоцразвития России от 05.05.2012 N 498н «Об утверждении требований к комплектации изделиями медицинского назначения укладок для оказания первой помощи пострадавшим на железнодорожном транспорте при оказании услуг по перевозкам пассажиров»
2	Аптечка для оказания первой помощи работникам	Приказ Минздравсоцразвития России от 05.03.2011 N 169н «Об утверждении требований к комплектации изделиями медицинского назначения аптечек для оказания первой помощи работникам»
3	Аптечка первой помощи автомобильная	Приказ Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации «Об утверждении состава и рекомендаций по применению аптечки первой помощи (автомобильной)» N 325 от 20.08.1996, в редакции приказа Минздравсоцразвития России N 697н от 08.09.2009

Необходимо отметить, что, например, состав аптечки первой помощи для беременных женщин и молодых мам, аптечки первой помощи туристической и многих другихне описан ни в одном нормативном документе.Соответственно, их состав ни чем не обоснован и может не соответствовать ситуации, в которой они будутиспользоваться. Таким образом, многие виды аптечек не опираются на нормативно-правовую базу, что дает повод сомневаться в целесообразности наличия в них тех или иных компонентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации [Текст]: Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ (ч.1, ст.31) // Собрание законодательства – 2011. – № 48 – Ст. 6724.
2. Об утверждении перечня состояний, при которых оказывается первая помощь, и перечня мероприятий по оказанию первой помощи [Текст]: Приказ Минздрава Российской Федерации от 4 мая 2012 г. № 477н. // Собрание законодательства – 2011. – № 48 – Ст. 6724.
3. О первой помощи до оказания медицинской помощи [Текст]: Письмо Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 29 февраля 2012 г. № 14-8/10/2-1759.
4. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx (дата обращения: 14.02.2019)

SUMMARY

GENERAL CHARACTERISTICS OF FIRST AID KITS

PavlenkoN.I., 1st year PhD student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

First aid is an emergency event administered in case of accidents and life threatening conditions. As a rule, for the administration of first aid special medical devices are used – first-aid kits. The variety of first-aid kits and their manufacturers officially registered in the Russian Federation is quite large, however, the existing regulatory framework does not cover all types of first-aid kits.

Key words: *first aid, first-aid kits, regulatory.*

REFERENCES

1. Ob osnovahohranyzdorov'jagrazhdanRossijskojFederacii [Tekst]: Federal'nyjzakonot 21 nojabrja 2011 g. № 323-FZ (ch.1, st.31) // Sobraniezakonodatel'stva – 2011. – № 48 – St. 6724. (in Russian).
2. Ob utverzhdeniiperechnjasostojanij, prikotoryhokazyvaetsjapervajapomoshh', iperechnjameroprijat ijpookazanijupervojpomoshhi [Tekst]: PrikazMinzdravaRossijskojFederaciiot 4 maja 2012 g. № 477n. // Sobraniezakonodatel'stva – 2011. – № 48 – St. 6724.(in Russian).
3. O pervojpomoshhi do okazanijamedicinskojpomoshhi [Tekst]: Pis'moMinisterstvazdravoohranenijaisocial' nogorazvitija RF ot 29 fevralja 2012 g. № 14-8/10/2-1759. (in Russian).
4. Gosudarstvennyjreestrlekarstvennyhsredstv [Jelektronnyjresurs]. – Rezhimdostupa: http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx (data obrashhenija: 14.02.2019). (in Russian).

ОБ УРОВНЕ ШУМА В ЖИЛЫХ ПОМЕЩЕНИЯХ

Парфененкова А.Н., Курочкина А.С., студ. 4 курса, 251 гр., ФПТЛ
Руководитель: **Соловей Э.П.,** канд. мед. наук.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** Anna.Parfenenkova@pharminnotech.com; Anny-nice@mail.ru

Повышенный уровень шумовой нагрузки может негативно сказываться на состоянии здоровья человека, создавать препятствия нормальному процессу учебы, работы и отдыха. В данной работе приведены данные по шумовой нагрузке жилых помещений и проанализировано их соответствие санитарным нормам. Показано, что уровень шума не соответствует требованиям нормативных документов.

Ключевые слова: *уровень звука, жилое помещение , санитарные нормы, жилищные условия.*

Шум – беспорядочное сочетание различных по силе и частоте звуков, способное оказывать неблагоприятное воздействие на организм. Как физическое явление, шум представляет собой фактор окружающей среды, нарушающий покой человека, влияющий на его здоровье и являющийся отвлекающим условием при выполнении определённого вида работ.

Всемирная организация здравоохранения включила шумовой фактор в список актуальных проблем современности. Постоянный уровень шума в 55 дБ может спровоцировать повышение артериального давления или даже сердечный приступ [1].

По данным Роспотребнадзора, избыточные шумовые воздействия, превышающие санитарные нормы, испытывают от 16% до 17.92% объектов Российской Федерации. [2]

Использованные измерительные приборы и оборудование: Microsoft Excel 2007, Приложение для смартфонов "Шумомер" ("Sound Meter"), Abc Apps.

При планировании эксперимента были определены условия:

1) Проведение измерений уровня звука в комнате общежития, расположенной по адресу: Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 21, третий этаж, трёхместная комната площадью 18 м^2, и в жилой комнате квартиры на третьем этаже, находящейся по адресу: Санкт-Петербург, Петергоф, ул. Михайловская, д.7, общей площадью 40 м^2, в которой проживают два человека. Площадь на одного проживающего человека в комнате общежития составляет 6 м^2, в то время как в квартире на одного человека приходится 20 м^2.

2) Измерения проводились в течение суток каждый час одновременно в октябре 2018 года. Мы проводили исследование в течение 5 дней.

3) Для исследования была определена одна точка измерения в квартире и в комнате общежития. Точки измерения не менялись. В каждом из исследуемых помещений было сделано по 360 измерений, что в целом составило 720 измерений.

Первичные данные были подвергнуты статистической обработке.

Установлено, что распределение носит параметрический характер, поэтому для определения достоверности различий был использован t_{95}-критерий Стьюдента. Изначально достоверность измерений была принята 0.95, т.к. это оптимальное значение для подобных исследований в медицине.

Установлено, что как в дневное, так и в ночное время уровень звука в общежитии в течение суток достоверно ($p \leq 0{,}05$) выше, чем в квартире.

С целью дальнейшего сравнения полученных данных с нормативными были определены средние значения для квартиры и общежития уровней звука в ночное время и в дневное (рис. 1., рис. 2).

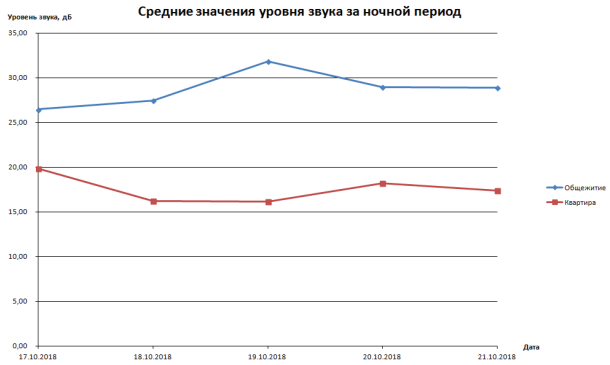


Рис. 1.

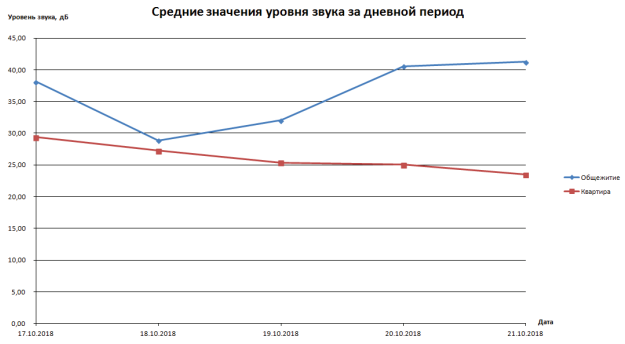


Рис. 2.

После этого мы провели сравнение с нормативными требованиями [3] уровня звука. В результате сравнения было установлено, что уровень шума в комнате общежития не соответствует санитарным нормам. В дневное время уровень шума в среднем составлял 36,18 дБ при нормативном значении 35 дБ. В ночное время уровень звука составлял в среднем 28,71 дБ при нормативном значении 25 дБ. В ночное время превышение было постоянным и составило ±3,71 дБ (рис. 3). Средний уровень звука в дневное время в разные дни либо превышал, либо не превышал допустимый уровень (рис. 4).

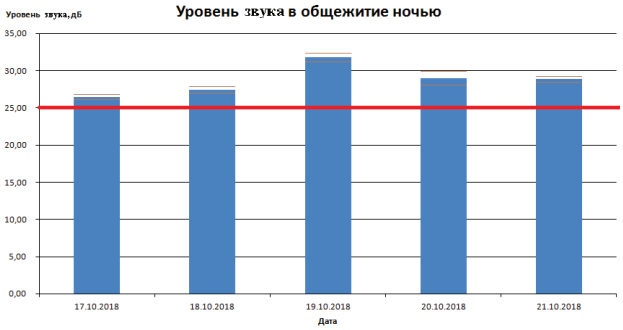


Рис. 3.

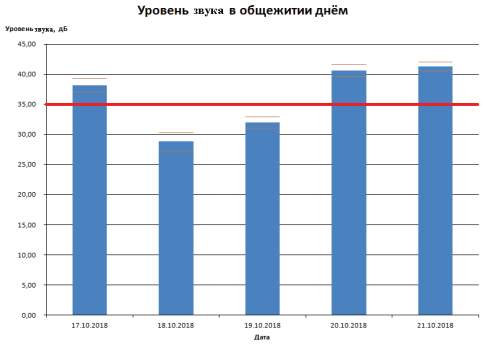


Рис. 4.

Для условий проживания в квартире были получены другие данные. И в дневное, и в ночное время уровни звука не превышали допустимых значений – 30 дБ днём и 20 дБ ночью (рис. 5., рис. 6).



Рис. 5.

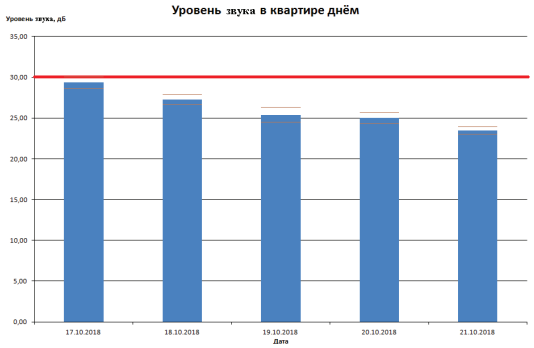


Рис. 6.

В результате проделанной работы можно сделать следующие выводы:

1. В результате статистической обработки полученных первичных данных для уровня звука выяснилось, что параметрический t-критерий Стьюдента равен 0.007 при доверительной вероятности 0.05. Это означает, что результаты наших измерений статистически достоверны.

2. Уровень звука в квартире в течение суток достоверно ниже, чем в общежитии за аналогичный период времени. Таким образом нами установлено, что проживание в условиях квартиры в целом соответствует гигиеническим нормативам по уровню звука, чего нельзя сказать о проживании в общежитии.

3. Особенностью уровня звука в общежитии стала неравномерность повышенного уровня звука в ночное и дневное время. В связи с этим можно предложить следующие технические мероприятия:

А) Установку звукопоглощающих материалов в межэтажные и межкомнатные перекрытия из листов пробки или вспененной резины.

Б) Применение отделочных материалов с меньшими звукопроводящими характеристиками.

В) Проведение капитального ремонта здания в целом.

Г) Использование вкладышей в наружный слуховой проход студентам, проживающим в общежитии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Night noise guidelines for Europe (Копенгаген), Европейское региональное бюро ВОЗ, 2009 – 184 с.

2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад.– М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018.–268 с.

3. СН 2.2.4/2.1.8.562-96 «Шум на рабочих местах, в помещениях жилых, общественных зданий и на территории жилой застройки», Минздрав России, Москва, 1996 – 9 с.

SUMMARY

ABOUT NOISE LEVEL IN LIVING QUARTERS

Parfenenkova A.N., Kurochkina A.S., 4th year students
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University,
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

High noise load level can possibly have a negative effect on human health condition, create blocks to the normal process of study, work and relax. The research shows noise load data of living quarters and the analysis of matching them to sanitary standards. It is shown that the level of ambient noise level in student hostel does not meet the requirements of regulatory documents

Key words: *sound level, living quarters, sanitary standards, living conditions.*

REFERENCES

1. Night noise guidelines for Europe (Copenhagen), WHO Regional Office for Europe, 2009 – 184 p.
2. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2017: State Report. – M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2018.– 268 p.
3. CH2.2.4/2.1.8.562-96 “Noise at workplaces, in residential, public buildings and in residential areas”? Ministry of Health, Russia, Moscow, 1996 – 9 p.

ИСТОРИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В РОССИИ

Полунина Ю.А., студ. 3 курса
Руководитель**: Иванова Л.Ю.,** преподаватель высшей квалификационной категории
ГАПОУ «Елецкий медицинский колледж
имени «Героя Советского Союза Ксении Семеновны Константиновой»
399771, Елец, ул.Рабочий поселок, д. 19, Российская Федерация

E-mail: larlion@yandex.ru

Изучены этапы развития фармацевтического образования в России и её субъекта, ГАПОУ «ЕМК им. К.С. Константиновой».

Ключевые слова*: фармацевтическое образование, медицинский колледж, преподаватели, выпускники*

Наиболее важным этапом в развитии фармацевтического образования в России можно назвать Указ Петра I о подготовке лекарей при госпиталях. С целью расширения аптечного дела в 1701 году Петр I издал высочайший указ, который гласил что, «что всякий русский или иностранец, который пожелает вести вольную аптеку, с разрешения правительства получит безденежно необходимое для сего место и жалованную грамоту на наследственную передачу сего заведения». К середине XIX века медицина и производство лекарственных средств начинают понемногу выделяться в отдельные направления. Для обучающихся школ создаются специальные кафедры в университетах, в разных странах и городах формируются специальные своды законов и правил, регулирующие как их профессиональную подготовку, так и практическую деятельность. Сегодня фармацевтическое образование является очень востребованным (1). В России насчитывается 100 медицинских и фармацевтических ВУЗов и порядка 200 учреждений среднего профессионального образования того профиля, в которых осуществляется подготовка врачей, провизоров, средних медицинских работников и фармацевтов. Цель нашего исследования: изучить этапы развития фармацевтического образования в городе Ельце, на примере «ЕМК им. К.С. Константиновой».

Елецкий медицинский колледж им. К. С. Константиновой – одно из старейших учебных заведений города Ельца, основанное в 1872 году (рис. 1).



Рис. 1. Елецкий медицинский колледж им. К. С. Константиновой

Его история началась с фельдшерской школы при земской больнице. На тот момент обучалось лишь четыре человека, но это было только начало. За свою историю Елецкий медицинский колледж сменил множество наименований (медицинская школа, медицинский техникум, медицинское училище). С годами появилось не только новое учреждение, но и увеличилось количество обучающихся и специальностей (2). Первый набор (33 чел.) абитуриентов на специальность Фармация в 2003 году был за счет субсидий областного бюджета, в последствии – с полным возмещением затрат на обучение. Обучение по специальности ведется по очной форме на базе основного общего и среднего (полного) общего образования и по очно-заочной форме – переподготовка медицинских работников. Кроме того, в колледже осуществляется повышение квалификации работающих фармацевтов и СМР.

На данный момент по специальности обучается в количестве 79 человек (очная форма) и 169 человек (очно-заочная форма).

В 2003 году в штате колледжа числился один преподаватель высшей категории, провизор, заместитель директора по учебной работе, Иванова Л. Ю. Она стала автором учебных планов, программ, учебно-методических комплексов, учебных элементов, электронных образовательных ресурсов и электронных учебных пособий, призером профессиональных конкурсов различных уровней, участником научно-практических конференций. На сегодняшний день в колледже работают 4 штатных преподавателя профессиональных модулей специальности Фармация: с 1990 г. – Иванова Л.Ю., с 2008 г. – Воробьева В. И., с 2014 г. – Мирошниченко И.А., с 2016 г. – Калашникова Э. А. Преподаватели имеют первую и высшие категории, за плечами большой стаж руководителей аптечных организаций, что помогает им организовать обучение на высоком профессиональном уровне (3). Это позволяет передавать студентам не только теоретические знания, но и реальные практические навыки, так необходимые в дальнейшей работе, и при прохождении практики в аптеках города.

Благодаря Воробьевой В.И. в колледже в 2009 году был создан и оформлен согласно требованиям Аптечный пункт, который успешно прошел лицензирование (4), впоследствии стал учебным кабинетом.

Мирошниченко И. А. принимала участие в оформление учебного кабинета технологии изготовления лекарственных форм и проведения их контроля качества. В колледже создан фито-бар, организованный ею в 2015 году. Благодаря профессиональной работе преподавателей, студенты получают самую актуальную на сегодняшний день информацию о проблемах, с которыми они могут столкнуться в работе и эффективных методах их решения (3).

Инновационная деятельность преподавателей дает возможность колледжу готовить специалистов, соответствующих современным требованиям ФГОС и жизни.

За достаточно непродолжительную историю специальности Фармация выпущено 566 человек, из них 62 – с красными дипломами.

Выпускники нашего колледжа – отлично подготовленные специалисты, которые умеют работать, добиваться успеха и всегда готовы к любым типам риска.

Ярким примером достижения высокого профессионализма, который стал возможным благодаря фундаментальным знаниям, заложенным педагогами в стенах нашего учебного заведения, являются студенты, ежегодно получающие стипендии Правительства Российской Федерации; занимающие призовые места в конкурсах различного уровня.

Выпускники колледжа, благодаря потенциалу, искусно вложенному преподавателями, становятся профессионально мобильными, конкурентоспособными специалистами, стремящимися к постоянному самообразованию и саморазвитию, работают в крупных корпорациях по всей территории Российской Федерации, в том числе и на руководящих должностях.

Выводы

Именно слаженная и целенаправленная работа руководства колледжа и непосредственно педагогического коллектива позволила вывести на очень достойный уровень специальность Фармация в ГАПОУ Елецком медицинском колледже, сделала ее интересной и привлекательной для студентов.

На сегодняшний день наш колледж и аптечные организации Липецкой и близлежащих областей и районов заинтересованы в дальнейшем развитии специальности Фармация и к непрерывному сотрудничеству.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фармацевтическое образование в России «Доступно на: https://www.zdrav.ru/articles/1085488-qqess5-istoriya-farmatsevticheskogo-obrazovaniya-v-rossii [24.02.2019]

2. Сайт ГАПОУ «Елецкий медицинский колледж им. К. С. Константиновой» Доступно на https://www.elmedkol.ru. [24.02.2019]

3. Личные дела преподавателей: Ивановой Л.Ю., Воробьевой В.И., Мирошниченко И.А., Калашниковой Э.А.

4. Лицензия № 1211 серия 48 Л 01 №0001360, от 15 марта 2016 г.

SUMMARY

THE HISTORY OF PHARMACEUTICAL EDUCATION IN RUSSIA

Polynina Ju. A., 3th year student

State Autonomous professional educational institution K. S. Konstantinovoy Yelets of medical college;

19, Rabochiy Poselok St., Yelets, Lipetsk region, 399775, Russian Federation

We studied the stages of development of pharmaceutical education in Russia and its subject, State Autonomous professional educational institution K. S. Konstantinovoy Yelets of medical college.

Key words: *pharmaceutical education, medical college, teachers, graduates.*

REFERENCES

1. Pharmaceutical education in Russia. «available on the resource: https://www.zdrav.ru/articles/1085488-qqess5-istoriya-farmatsevticheskogo-obrazovaniya-v-rossii [24.02.2019]

2. Internet Site of State Autonomous Professional educational establishment Medical college of Elets named after K.S.Konstantinova – available on https://www. elmedkol.ru. [24.02.2019]

3. Personal files of the teachers Ivanova L.Y., Vorobyova V.I., Miroshnitchenko I.A., Kalashnikova E.A.

4. License number 1211 series 48 Л 01 №0001360 from the 15th of March 2016

КЛОНИРОВАНИЕ ЧЕЛОВЕКА И ОТНОШЕНИЕ ОБЩЕСТВА К ДАННОМУ НАУЧНОМУ НАПРАВЛЕНИЮ В РОССИИ

Прасолова В.Н., Стучаева А.А., магистранты 1 года обучения

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

***E-mail*:** valeriya.prasolova@spcpu.ru, anna.stuchaeva@pharminnotech.com

В данной работе проведен опрос об осведомленности граждан РФ о правовом регулировании клонирования в России и их отношение к данному научному направлению. Бóльшая часть населения считает правильным действие моратория на клонирование человека в России.

Ключевые слова: *клонирование, правовое регулирование, биоэтика, биотехнологии.*

На данный момент в России действующим является запрет клонирования человека. Этот правовой аспект прописан в Федеральном законе от 20 мая 2002 года №54-ФЗ «О временном запрете на клонирование человека». Срок временного запрета – 5 лет. Действие законодательного моратория уже было продлено дважды – в 2007 году, а затем в 2010 году [1].

Настоящий Федеральный закон вводит временный запрет на клонирование человека, исходя из принципов уважения человека, признания ценности личности, необходимости защиты прав и свобод человека и учитывая недостаточно изученные биологические и социальные последствия клонирования человека [2, 3].

Экспериментальная часть

Был проведен социологический опрос на тему: «Клонирование человека в России».

База исследования: в опросе приняли участие 325 человек, из которых 76% в возрасте от 18 до 23 лет. Большая часть респондентов (65%) имеют медицинскую сферу деятельности.

В результате исследования было выявлено, что 84,1 % не считают существующую в России правовую базу достаточной (рис. 1).



Рис. 1. Результаты исследования удовлетворенности правовой базой, регулирующей вопросы клонирования

Так же было установлено, что 64,1 % опрошенных считают правильным действие моратория на клонирование человека в России (рис. 2).



Рис. 2. Результаты исследования отношения к мораторию на клонирование человека

Респонденты, несогласные с действием моратория считают, что наложение моратория на клонирование человека ограничивает развитие науки и медицины. Так же 61,5 % опрошенных считают, что запрет на клонирование человека является вмешательством в свободу научного поиска (рис. 3).



Рис. 3. Результаты исследования мнения о вмешательстве в свободу научного поиска

Несмотря на то, что 35,9 % людей не согласны с мораторием на клонирование человека, лишь 14 % опрошенных считают, что снятие моратория на терапевтическое клонирование возможно в России в ближайшее время.



Рис. 4. Результаты исследования мнения о моратории на терапевтическое клонирование в России

В качестве основных преимуществ клонирования человека респондентами были отмечены: развитие науки и медицины, возможность лечения генетических заболеваний, решение проблемы дефицита донорских органов.

В качестве недостатков клонирования респонденты указывали: проблемы законодательного регулирования клонирования, вопросы моральных и этических норм, а также негативное отношение религии к клонированию.

Выводы

В ходе анализа полученных данных можно сделать вывод о том, что на данный момент практически одинаковое процентное соотношение доводов «за» и «против» по отношению к мораторию на клонирование человека в России. Клонирование могло бы успешно развиваться, если бы не было запретов и отрицательных последствий. Для клонирования нужна мощная технологическая база, которой нет в мире. Данная проблема существует и она требует решения, в том числе и правового.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иконникова Г.И. Философия права. М.: Изд. «Юрайт»; 2010: 351.

2. Комаров С. А. Малько А. В. Теория государства и права. Учебно-методическое пособие. Краткий учебник для вузов. М.: Изд. «НОРМА – ИНФРА-М»; 2012: 448.

3. Лейст О.Э. Сущность права. М.: Изд. «Зерцало-М»; 2011: 352.

SUMMARY

HUMAN CLONING AND SOCIETY'S ATTITUDE TOWARDS THIS SCIENTIFIC FIELD IN RUSSIA

Prasolova V.N., Stuchaeva A.A. masters student 1 year of study
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University,
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

In this paper, a survey was conducted on the awareness of Russian citizens about the legal regulation of cloning in Russia and their attitude to this scientific direction. Most of the population believes that the moratorium on human cloning in Russia is the right thing to do.

Key words: *cloning, legal regulation, bioethics, biotechnology.*

REFERENCES

1. Ikonnikova G.I. Philosophy of law. M.: Pub. «Urait»; 2010: 351.
2. Komarov S. A. Malko A. V. Theory of state and law. Educational and methodical manual. Short textbook for universities. M.: Pub. «NORMA – INFRA-M»; 2012: 448.
3. Layst O.E. Essence of law. M.: Pub. «Zertsalo-M»; 2011: 352.

ИЗУЧЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ КУРЕНИЯ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ТЕХНИКУМЕ

Редько Е.В., студ. 3 курса
Руководитель: **Блануца О.В.**, преподаватель
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** lena.redko2000@gmail.com

Приводятся результаты анкетирования студентов 3 курса фармацевтического техникума в возрасте 17-20 лет с целью определения распространённости курения среди данного контингента учащихся, их отношения к курению и использованию «электронных сигарет».

Ключевые слова*: курение, фармтехникум, вредные привычки, анкетирование.*

Курение – одна из наиболее распространенных зависимостей человечества. Несмотря на растущую моду на здоровый образ жизни в современном мире остается довольно большой процент курящих людей. По данным ВОЗ в мире в среднем каждые 8 секунд умирает 1 человек от заболеваний, связанных с курением табака, а ежегодно по этой причине умирают 5 миллионов человек. Такой урон, как сигарета, не наносит человечеству ни одна война или эпидемия. Но люди упорно продолжают платить миллионы за то, что их убивает. Социологические опросы показывают, что большинство табакозависимых впервые взяли в руки сигарету в подростковом возрасте.

Курение – пиролитическая ингаляция продуктов распада, образующихся при тлении листьев табака. Ответ на вопрос «Что такое курение?» не ограничивается только описанием самого процесса. Большинство курильщиков попадает в зависимость от сигарет, как физическую, так и психологическую.

При сгорании табака выделяется около 4000 химических соединений: фармакологически активных, токсичных, мутагенных, канцерогенных. Из них более 40 особо опасные, так как вызывают рак; несколько сотен ядов: никотин, бензапирен, цианид, мышьяк, формальдегид, углекислый газ, угарный газ, синильная кислота и другие. Присутствуют радиоактивные вещества: полоний, свинец, висмут.

В результате курения кровь насыщается углекислым газом, который связывается с гемоглобином, уменьшается способность крови переносить кислород, что приводит к кислородному голоданию мозга и клеток.

Следствием хронического употребления никотина является повышенный риск сосудистых заболеваний (стеноз коронарных артерий, инфаркт миокарда, инсульт). За счёт высвобождения адреналина повышается уровень глюкозы и свободных жирных кислот в крови на фоне отсутствия потребности в них,

никотин усиливает агрегацию тромбоцитов, снижает фибринолитическую активность крови и усиливает свертываемость.

При курении снижается подвижность ресничек и нарушается мукоцилиарный транспорт. Это создает благоприятную среду для размножения бактерий и развития хронического бронхита (кашель курильщика). Длительное повреждение слизистой повышает риск смерти от рака легкого. Кожа испытывает недостаток кислорода из-за курения, становится сухой и серой, разрушается коллаген и эластин. При попадании в желудок вещества табачного дыма раздражают слизистую оболочку, нарушают секреторную функцию. Может появится гастрит, язвенная болезнь.

Экспериментальная часть

В 2018/2019 учебном году в фармацевтическом техникуме 132 студента III курса приняли участие в анкетировании, из них 80,3% девушки. Возраст опрашиваемых: 17 лет – 15,9%, 18 лет – 42,4%, 19 лет – 7,6%, старше 20 лет – 19,7%.

Цели работы:

1) проанализировать ситуацию с курением среди студентов III курса фармацевтического техникума;

2) привлечь внимание студентов к собственному здоровью и по возможности предупредить формирование данной пагубной привычки.

На вопрос курят ли студенты в данный момент 68,2% дали отрицательный ответ, 13, 6% – курили раньше, но бросили, 18,2% – курят сейчас.

96,2% знают о вреде курения, 1,5% не знают, 2,3% студентов отметили, что им все равно, проблема вреда курения их не беспокоит.

На вопрос с какого возраста пристрастились к пагубной привычке студенты ответили, что курят с 13 лет – 12,1%, с 14 лет – 9%, с 15 лет – 15,2%, с 16 лет – 27,2%, с 17 лет – 18,2%, с 18 лет – 18,3%.

Из числа курящих 3,6% выкуривают в день 1 сигарету, 21,4% от 2 до 4 штук, 5 штук сигарет выкуривают 67,9%, и 7,1% до пачки в день.

Почему подростки курят? «за компанию» ответили 27,6% респондентов, «для снижения стресса» курят 21,3%, по 6,4% курят «для самоутверждения» и как «дань моде», 38,3% студентов курят «просто так».

31,3% родителей не знают о данной привычке своих детей, 28,1% пытаются бороться. По ответам студентов 25% родителей никак не реагируют, 15,6% «просто ругают».

По поводу электронных сигарет существует много точек зрения. Эти сигареты сродни привычной, только выпускают водяной пар вместо дыма. Её считают альтернативой обыкновенным сигаретам.

На вопрос «пробовали ли вы курить электронные сигареты» 56,8% респондентов дало отрицательный ответ, 28% сказали, что пробовали, но им не понравилось, а 15,2% пробовали и получили положительные впечатления.

67,4% сказали, что считают электронные сигареты хорошей заменой обычным. Из числа опрошенных студентов 74,3% не интересовались как работают электронные сигареты.

«Электронные сигареты так же вредны, как табачная продукция» 60,6% респондентов согласились с эти утверждением, 19,7% сказали, что все зависит от жидкости в сигаретах, 3,8% студентов считают, что в электронных сигаретах всего лишь пар, а 15,9% не думали об этом. 59,9 % опрошенных не знают какие вещества используют для заправки электронных сигарет.

На вопрос «хотели бы вы избавиться от привычки курить» 17,5% сказали, что хотели, но не получилось, 22,5% студентов пытаются бросить в данный промежуток времени, 30% сказали, что «нет, их все устраивает», и 30% уже смогли бросить.

Выводы

По результатам проведённого социологического исследования было установлено, что более половины опрошенных студентов 3 курса фармацевтического техникума в настоящее время не курят. Подавляющее большинство знает о вреде курения. 67% респондентов считают электронные сигареты хорошей альтернативой обычным, однако большая часть из них не знают об опасности и принципе работы данных устройств.

SUMMARY

STUDYING OF THE PROBLEM OF SMOKING IN PHARMACEUTICAL COLLEGE

Redko E.V., 3rd year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popova St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

This paper presents the results of a survey of students of the 3rd course of a pharmaceutical college at the age of 17-20 years. The purpose of investigation is determination of the occurrence of smoking among this group of students, their attitude to smoking and the use of «electronic cigarettes».

Key words*: *smoking, pharmaceutical college, bad habits, questioning.

АНАЛИЗ ПРАВОПРИМЕНИТЕЛЬНОЙ ПРАКТИКИ ПО ВОПРОСАМ ЛИЦЕНЗИРОВАНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ПРЕДПРИНИМАТЕЛЕЙ В СФЕРЕ ОБРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Степнова А.В., студент 2 курса магистратуры
Лалаев Б.Ю., к.х.н., заведующий кафедрой ХТЛВ ФГБОУ СПХФУ Минздрава России
Санкт-Петербургский государственный университет
199034, Санкт-Петербург, наб. Университетская, 7/9, Российская Федерация

E-mail: anstepnova@yandex.ru

Рассмотрены вопросы правоприменительной практики при разрешении споров, связанных с отказом индивидуальному предпринимателю в выдаче или переоформлении лицензии на осуществление фармацевтической деятельности.

Ключевые слова*: *индивидуальный предприниматель, фармацевтическая деятельность, лицензия, лицензирование.

В настоящее время на практике сложилась ситуация, когда лицензирующие органы отказывают индивидуальному предпринимателю в выдаче лицензии на осуществление фармацевтической деятельности или отказывают в ее переоформлении, если деятельность осуществляется им с привлечением работников. Поводом для этого послужило Определение Конституционного Суда РФ от 04.10.2006 N 441-О [3] и основанное на его выводах письмо Росздравнадзора от 04.03.2015 N 01-5237/15 «О лицензировании индивидуальных предпринимателей» [4].

Согласно правовой позиции Конституционного Суда приобретаемое на основе лицензии право осуществлять определенный вид деятельности обусловливает персонифицированный характер лицензии, означающий, что лицензируемая деятельность всегда должна выполняться только лицензиатом. В противном случае утрачивается смысл лицензирования. В случае если возникнет необходимость использования наемного труда медицинских работников для осуществления медицинской деятельности, индивидуальный предприниматель вправе учредить юридическое лицо в соответствующей организационно-правовой форме и принять на работу требуемое количество врачей-стоматологов *(определение от 04.10.2006 N 441-О).*

Согласно Письму Росздравнадзора от 04.03.2015 N 01-5237/15 «О лицензировании индивидуальных предпринимателей» для исполнения работ, не связанных непосредственно с осуществлением лицензируемого вида деятельности, индивидуальный предприниматель может привлекать на договорной основе других работников (для охраны помещений и материальных ценностей, осуществления погрузочно-разгрузочных работ, уборки помещений и т.д.).

Отсутствие единого подхода к разрешению рассматриваемого автором вопроса со стороны государственных органов и предпринимателей привело к значительному количеству судебных споров. Проведенный анализ правоприменительной практики показал, что зачастую суды встают на сторону индивидуальных предпринимателей. Так, по результатам проверки контрольно-надзорный орган, установил, что индивидуальный предприниматель осуществлял деятельность с грубым нарушением лицензионных

требований – осуществление фармацевтами (работниками предпринимателя) отпуска лекарственных препаратов без соответствующего разрешения (лицензии). По мнению суда законодательство не содержит запретов или ограничений в части права индивидуального предпринимателя на привлечение третьих лиц по трудовым договорам при организации и осуществлении фармацевтической деятельности. Довод Минздрава о том, что индивидуальный предприниматель не имеет право привлекать к осуществлению работ по фармацевтической деятельности работников, а должен выполнять их самостоятельно, противоречит законодательству. Относительно содержания письма Росздравнадзора, на которое ссылался Минздрав, суд указал, что данный орган не имеет право давать официальное толкование нормам законодательства, письмо юридической силы не имеет. При этом суд отметил, что индивидуальный предприниматель и юридические лица наделены равным объемом полномочий (решение Арбитражного суда Республики Башкортостан от 30.06.2017 по делу N А07-18564/2016).

В другом случае по результатам проверки деятельности индивидуального предпринимателя выявлено нарушение – его работники осуществляют фармацевтическую деятельность без лицензии. По выявленным фактам нарушения Росздравнадзор принял решение о привлечении индивидуального предпринимателя к административной ответственности за нарушение законодательства об обращении лекарственных средств (ч. 1 ст. 14.4.2 КоАП РФ). При рассмотрении спора суд пришел к выводу, что состав административного правонарушения в действиях индивидуального предпринимателя отсутствует. Суд не принял во внимание довод Росздравнадзора о том, что отпуск лекарств может осуществляться либо работником аптечной организации либо индивидуальным предпринимателем лично и указал, что лицензия не является персонифицированной, в связи с чем ее действие распространяется также и на работников индивидуального предпринимателя (постановление Восемнадцатого арбитражного апелляционного суда от 22.06.2016 № 18АП-6386/2016 по делу А07-27630/2015).

В другом деле суд указал, что в п. 4 Положения о лицензировании фармацевтической деятельности перечислены лицензионные требования и условия при осуществлении данного вида деятельности. Лицензионным требованием при осуществлении фармацевтической деятельности является наличие у лицензиата работников, деятельность которых связана с изготовлением, приемом, хранением, отпуском и продажей лекарственных средств, имеющих высшее или среднее фармацевтическое образование и сертификаты специалиста. Заключив с провизором трудовой договор индивидуальный предприниматель выполнил лицензионное требование (постановление ФАС Северо-Западного Округа от 22.06.2010 по делу N А44-405/2010).

При разрешении подобных споров, суды исходили из того, что закон не содержит указывающих на персонифицированный характер положений, порядок лицензирования и лицензионные требования для индивидуальных предпринимателей и юридических лиц единые. В первую очередь, суды учитывали следующее:

- пп. «д» п. 4 Положения о лицензировании фармацевтической деятельности, утв. постановлением Правительства РФ от 22.12.2011 N 1081 (далее – Постановление N 1081), который содержит обязательные требования, которым должен соответствовать соискатель лицензии на осуществление фармацевтической деятельности – наличие, заключивших с ним трудовые договоры, деятельность которых непосредственно связана с оптовой торговлей лекарственными средствами, их хранением и (или) розничной торговлей лекарственными препаратами, их отпуском, хранением и изготовлением, имеющие высшее или среднее фармацевтическое образование, сертификат специалиста,

- ст. 18 Федерального закона от 04.05.2011 N 99-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности», которая не ограничивает количество адресов, по которым индивидуальный предприниматель может осуществлять деятельность до одного,

- п. 12 Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения, утв. приказом Минздрава России от 31.08.2016 N 647н, согласно которому субъект розничной торговли с учетом объема оказываемых им фармацевтических услуг должен иметь необходимый персонал,

- Определение Конституционного Суда основано на нормативных правовых актах, которые на данный момент утратили силу. Ранее, до принятия Федерального закон от 04.05.2011 N 99-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности», законом было предусмотрено, что вид деятельности, на осуществление которого предоставлена лицензия, может выполняться только получившим лицензию юридическим ли-

цом или индивидуальным предпринимателем (ч. 1 ст. 7 Федерального закона РФ от 08.08.2001 N 128-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности»). В настоящее время действующее законодательство такого понятия не содержит. Потому отказ в предоставлении индивидуального предпринимателю лицензии или отказ в ее переоформлении со ссылкой определение Конституционного Суда представляется необоснованной.

Таким образом, приведенная правоприменительная практика свидетельствует об отсутствии правовых норм, позволяющих говорить о персонифицированном характере лицензии индивидуального предпринимателя, осуществляющего фармацевтическую деятельность. Однако следует также отметить, что рассматриваемая проблема требует оптимизации законодательства в сфере лицензирования фармацевтической деятельности. Необходимо уточнить положения об отсутствии или наличии персонифицированного характера лицензии индивидуального предпринимателя. В противном случае затруднительно установить правомерность участия работников индивидуального предпринимателя в осуществлении фармацевтической деятельности, что, как указывалось выше, приводит к многочисленным судебным разбирательствам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 04.05.2011 N 99-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности» / Российская газета, N 97, 06.05.2011.

2. Приказ Минздрава России от 31.08.2016 N 647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения» / Официальный интернет-портал правовой информации http://www.pravo.gov.ru.

3. Определение Конституционного суда Российской Федерации от 04.10.2006 N 441-О // "Вестник Конституционного Суда РФ", N 2, 2007.

4. Письмо Росздравнадзора от 04.03.2015 N 01-5237/15 «О лицензировании индивидуальных предпринимателей» / СПС КонсультантПлюс.

SUMMARY

THE ANALYSIS OF LAW-ENFORCEMENT PRACTICE CONCERNING LICENSING OF INDIVIDUAL ENTREPRENEURS IN THE SPHERE OF CIRCULATION OF MEDICINES

Stepnova A.V., 2th year master student
Lalaev B.Yu. Head of Department of Medicine Substances
St. Petersburg State University;
199034, St. Petersburg, Universitetskaya Emb., 7/9, Russian Federation

Questions of law-enforcement practice at settlement of disputes, connected with refusal to the individual entrepreneur in delivery or renewal of the license for implementation of pharmaceutical activity are considered.

Key words: *individual entrepreneur, pharmaceutical activity, license, licensing.*

REFERENCES

1. Federal law of 04.05.2011 N 99-FZ "About licensing of separate types of activity" / Russian newspaper, N 97, 06.05.2011.

2. Order of the Russian Ministry of Health of 31.08.2016 N of 647 N "About the approval of Rules of appropriate pharmaceutical practice of medicines for medical application" / Official Internet portal of legal information http://www.pravo.gov.ru.

3. Definition of the Constitutional court of the Russian Federation of 04.10.2006 N 441-O//"Bulletin of the Constitutional Court of the Russian Federation", N 2, 2007.

4. Letter of Roszdravnadzor of 04.03.2015 N 01-5237/15 "About licensing of individual entrepreneurs" / Union of Right Forces ConsultantPlus.

СЕКЦИЯ 9. INTERNATIONAL R&D MAJOR AREAS OF ACTIVITIES PROVIDED BY RESEARCHERS, MASTER AND PHD STUDENTS PRESENTED IN ENGLISH

USING OF HYDROGELS IN 3D-BIOPRINTING

Peleshok S.A.[1], Titova M.V.[1], Astanina A.K.[2]
[1]Military Medical Academy named after S.M. Kirov,
6, Academician Lebedev St., St. Petersburg, 194044, Russian Federation
[2]Saint-Petersburg Chemical Pharmaceutical University,
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: astanina.anastasia@mail.ru
Key words*: 3D-bioprinting, hydrogels, biomaterials, tissue engineering.*

3D-bioprinting is a complex multifunctional process, depending on the interaction of a number of factors, determining of which is the right choice of matrix or substrate for printing-hydrogel [1].

The analysis of literature for the period from 2012 to 2019 was conducted with the aim to determine the choice of hydrogels among the variety of biocompatible natural or synthetic hydrogels with the most relevant physical and chemical properties for cells and tissues.

The elaboration of functional biocompatible materials assumes the deep understanding of biology of cells and tissues formed by cells; the knowledge of functions of extracellular matrix, which keeps up the cells and tissues, the essential factors of growth and differentiation. Uniform seeding density of the cells is crucial for the perfect bioink [2]. General morphological characteristics of the tissue structure depend on this homogeneity.

To create 3-D hydrogels various natural (fibrin, hyaluronic acid, collagen and gelatin, alginate, agarose, chitosan, dextran) and synthetic (polyoxiethylene glycol, polyacrilic acid, polyvinyl alcohol, polypeptides, polyoxiethylenemethacrylate, polyphosphazene) polymers are used [3]. The functions of hydrogels include organization, maintaining the growth, proliferation and differentiation of cells in formation of certain types of tissues and depend on composition and structure of 3-D constructers created on their basis. If it is necessary, hydrogels are subjected to chemical modification to obtain the required pore size, adhesive properties, porosity, and ability to a gradual degradation by extracellular enzymes and metabolites within a predetermined time [4].

In the selection and creation of new biomaterials for 3D-bioprinting, as well as tissue engineering, increased attention is paid to the study and control of biological characteristics of biomaterials such as non-toxicity and non-toxigenicity, biocompatibility (non-immunogenicity), ability to neovascularization and neoinnervation, ability to perform the function of a frame and nutrient for cell components (hydrogels may contain the growth factors to maintain cells proliferation in 3D-format) to stimulate the proliferation[5]. It is important to take into account the physicochemical characteristics: material must have adequate fluidity, but retain adequate viscosity to keep up the selected shape, have strength, possess adhesive properties to cell cultures, contain certain amount and length of cross-links, which impart volume to hydrogels, possess the necessary porosity[6,7].

One of the main tasks in the field of hydrogels creation for 3D-bioprinting is the choice of materials, which should be compatible with biological materials and the printing process, providing required mechanical and functional properties of tissue constructions [8-10].

The analysis of literature allowed to get information about physical and chemical properties, methods of synthesis of hydrogels, the mechanisms of their formation and their structure. The literature about the hydrogels using in 3D-bioprinting is represented.

REFERENCES

[1] R. DeVolder, H.J. Kong, Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med. , 2017 Jul-Aug;4(4):351-65.

[2] J. Jia, D.J. Richards, S. Pollard, Y. Tan, J. Rodriguez, R.P. Visconti, T.C. Trusk, M.J. Yost, Acta Biomater , 2018 Oct; 10(10): 4323–4331.

[3] S. Kapoor , S.C. Kundu , Acta Biomater., 2018 Feb;31:17-32.

[4] F. Chen, S. Yu, B. Liu, Y. Ni, C. Yu, Y. Su, X. Zhu, X. Yu, Y. Zhou, D. Yan., Sci Rep., 2018 Jan 28;6:20014.
[5] J. Shan, Q. Chi , H. Wang, Q. Huang, L. Yang, G. Yu, X. Zou., Cell Biol Int., 2017 Nov;38(11):1233-43.
[6] J. Liu, H. Zhen, P.S. Poh, H.G. Machens, A.F. Schilling., Int J Mol Sci., 2019 Jul 14;16(7):15997-6016.
[7] B. Duan, E. Kapetanovic, L. A. Hockaday, J. T. Butcher, Acta Biomater., 2014 May; 10(5): 1836–1846.
[8] C. Mandryck, Z. Wang, K. Kim, D.H. Kim.,. Biotechnol Adv. , 2015 Dec 23. pii: S0734-9750(15)30066-5.
[9] A. Skardal, A. Atala., Ann Biomed Eng., 2015 Mar;43(3):730-46.
[10] M.M. Stanton, J. Samitier, S. Sánchez , Lab Chip., 2017 Aug 7;15(15):3111-5.

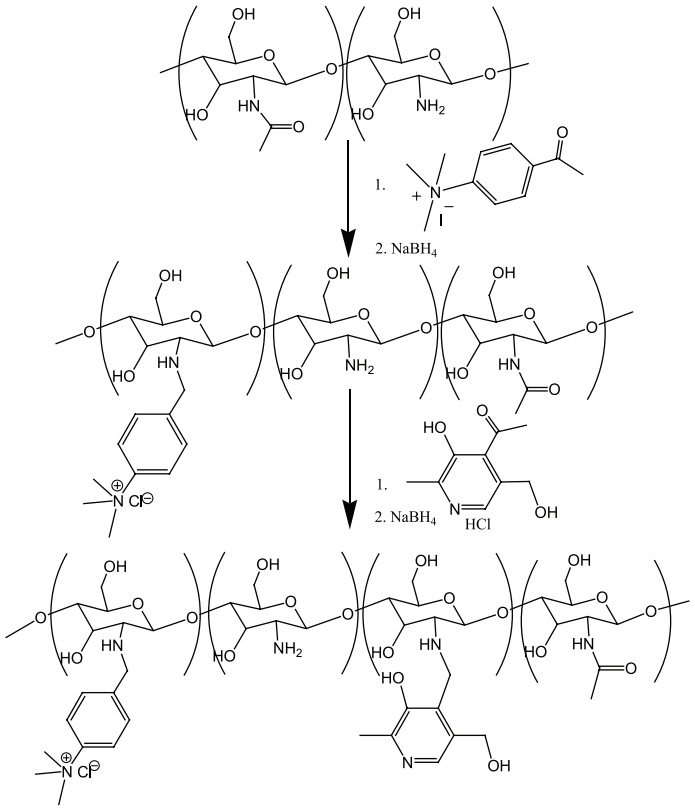
TRANSFECTION EFFICIENCY OF CATIONIC CHITOSAN DERIVATIVES BEARING VITAMIN B6 MOIETY

Badazhkova V.D., 1st year Master student
Supervisors: **Y.A. Skorik**, Ph.D., Head of the Laboratory of Natural Polymers, IMC RAS;
B.Y. Lalaev, Ph.D., Head of the Chemical Technology Department, SPCPU
Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
14 Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: badazhkova96@mail.ru
Key words: *chitosan, pyridoxal, transfection, HEK293, gene therapy.*

Experimental part

TMABP-CS was obtained by reductive alkylation reaction (Scheme 1). For modification, chitosan with a viscosity-average molecular weight of 37,000 and a degree of deacetylation of 75% was used. In the first stage, TMAB-CS was obtained with a degree of substitution (DS1) of 10%. At the second stage, TMAB-CS was reacted with an equimolar amount or a twofold excess of pyridoxal hydrochloride, followed by a reduction of the Schiff base with NaBH4 (Scheme 1).



Scheme 1. Synthesis of TMABP-CS

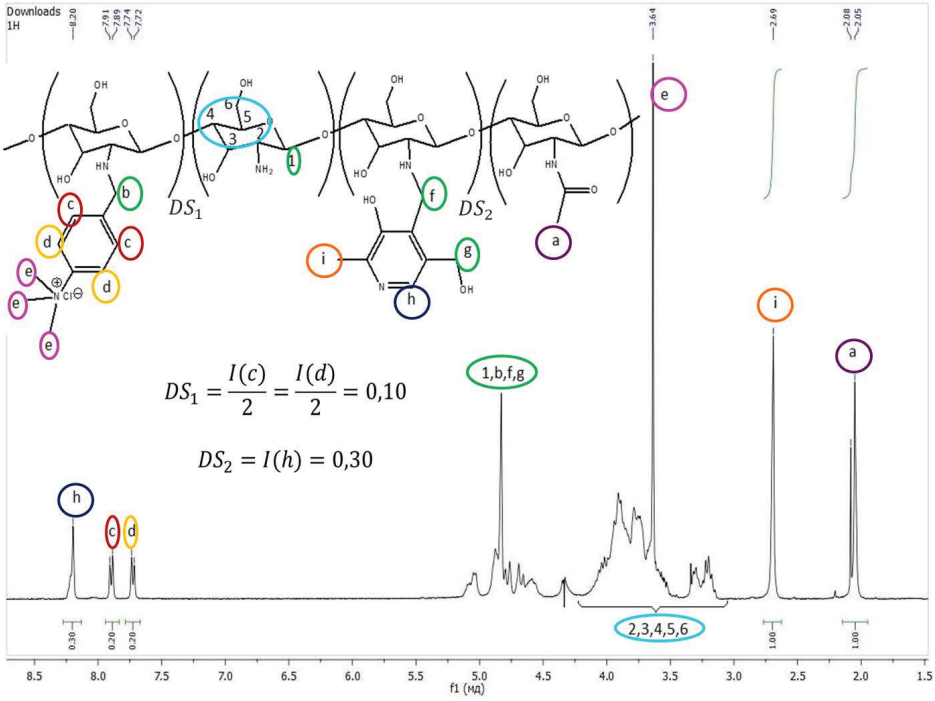


Fig. 1. ^{1}H NMR spectrum of TMABP-CS

The degree of substitution (DS2) was 20% in the first case and 30% in the second case. Determination of the chemical structure and degree of substitution of the obtained polymers was performed using 1H NMR spectroscopy (Fig. 1). A detailed description of the synthesis and confirmation of the structure has already been given in a previous work [3].

The study of the transfection activity of the TMABP-CS:DNA polyplexes was carried out at the Institute of Experimental Medicine (D.S. Polyakov, Ph.D.) on the HEK293 cell line. In the experiment, a TMAB-CS sample was used (DS1 = 0.10), along with two TMABP-CS samples with a low and medium degree of substitution (DS1 = 0.10 and DS2 = 0.20; 0.30, respectively). PEGFP-N3 plasmid DNA encoding a green fluorescent protein was used to make the polyplexes. HEK293 cells were seeded into well plates with DMEM/F12 culture medium (1 mL per well) and cultured at 37°C in a 5% CO2 atmosphere. When the culture reached a density of 30%, a specific volume of the TMABP-CS:DNA complex was added to the nutrient medium and incubated for 4 h; then, the nutrient medium was replaced with a fresh medium, and the culture was continued. After 72 h, the transfection efficiency was evaluated by counting the number of cells expressing green fluorescent protein in the field of view of the microscope and averaging three fields of view. The results are presented in Fig. 2.

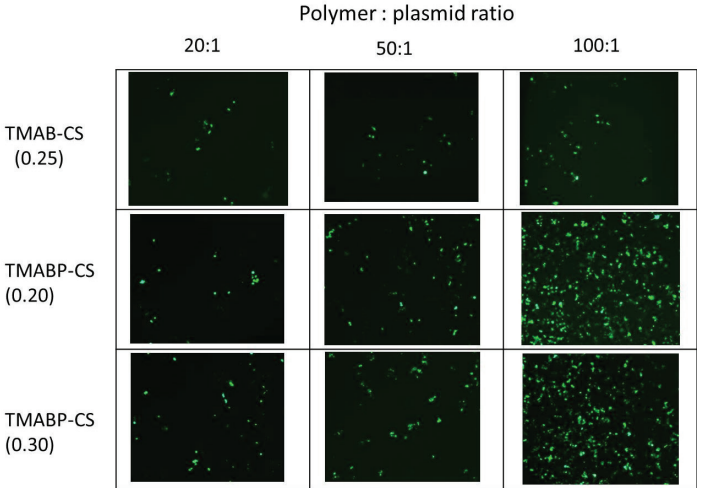


Fig. 2. The culture of HEK293 cells 72 h after transfection

The cytotoxicity of new derivatives (TMAB-CS and TMABP-CS) was also investigated. Cytotoxicity was not detected at polymer concentrations from 20 μg/mL to 500 μg/mL.

SUMMARY

The transfection activity of a novel cationic chitosan derivative, *N-[4-(N',N',N'-trimethylammonium) benzyl]-N-[(3-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-2-methyl-4-pyridine) methyl] chitosan chloride (TMABP-CS)* was studied, and it is of interest as a potential gene therapy vector. New derivative has improved transfection activity compared to the original chitosan, which is associated with a simultaneous increase in the cationic density and buffer capacity of the polymer vector. The cytotoxicity of the derivatives obtained does not exceed that of chitosan.

REFERENCES

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

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.

3. Badazhkova V.D. Gene therapy vectors based on cationic chitosan derivatives // Farmatsiya. Young pharmacy conference proceedings. – 2018. – P. 22-25.

PRODUCTION AND CHARACTERIZATION OF GLYCAN-SPECIFIC RECOMBINANT ANTIBODIES FOR THE DIAGNOSIS OF CANCER

Fabrichnyy A.S., 2nd year Master student, Master Program Production of Immunobiology medicines
Saint-Petersburg Chemical and Pharmaceutical University
14, Professor Popov's St., Saint-Petersburg, 197376, Russian Federation
J. Levio, Postdoc, department of biochemistry
University of Turku
FI-20014 TURUN YLIOPISTO FINLAND

E-mail: fabrichnyyalex@gmail.com

The optimized protocol of the glycan-specific antigen-binding fragments (Fab) production was described.

Key words*: monoclonal recombinant antibodies, mAbs, protein expression, cancer diagnostics*

This article describes optimizing the production of a glycan-specific monoclonal recombinant antibodies, which allows to diagnose different types of cancer.

Cancer is a complicated disease driven by multistep accumulation that caused genetic and epigenetic alterations of genes. At present time there are approximately 14.1 million people who are diagnosed with cancer every year. This number tends to increase year-by-year while the death rates remains high with an estimated 9 million people dying from cancer by 2015. The number of new cancer cases per year is expected to rise to 23.6 million by 2030. [1] To date, the development of effective strategies for cancer therapy remains a huge challenge, so development of new monitoring approaches is crucial nowadays.

Use of monoclonal antibody (mAb) for molecular diagnosis of cancer is superior to polyclonal antibody since it provides high accuracy, sensitivity, reproducibility and specificity. In this research, instead of full-size antibodies, the antigen-binding fragments (Fab) were used. Fab is a region on an antibody that binds to antigens. The full-sized antibody usually penetrates solid tumors slowly and non-uniformed distribution. In comparison, small antibody fragments, such as Fabs, are cleared rapidly and have poor tumor retention. Because of the poor tissue penetration rate, the full-sized antibody limits its medical applications in parallel sandwich immunoassays

and antibody microarrays.[2] Usage of antibody Fab fragments can enhance the quality of the diagnostic imaging, due to it's higer capacity and no unspecific binding. [3]

Glycans are present as free forms or conjugated forms in mammalian tissues and most are components of various glycoconjugates such as glycoproteins, glycolipids, and proteoglycans. Most of the cancer biomarkers that are in use today are glycoproteins or glycolipids, and they are measured immunochemically using monoclonal antibodies. [4] As an example, one study showed that glycan variation on proteins in multiple serum samples from pancreatic cancer patients is associated with the pancreas tumor genesis using parallel sandwich so, glycan-detection assays should be provided. Therefore, antibody array-based detection of glycan variation on biomarkers may be developed as a strategy for early diagnosis of cancer. Compared with other assay methods for diagnostics of cancer, such as immunoradiometric assays using the full-sized mAb, Fab-based methods showed an improvement in not only the sensitivity, but also the specificity, of the detection. [3]

Experimental part

In our work the production, purification and analytics of Fab antibody's fragments is performed. The scheme of the bioprocess is divided into two parts:

1) Plasmid preparation

• Plasmid construction and transformation to E.coli.

• Cloning and isolation of plasmid, production, isolation and purification

Transformed cells were planted on the media and were grown up in +37°C overnight, five clones dissolved in five falcons with media and grown overnight. Next, plasmids were isolated from the cells by GeneJET kit (Qiagen).

• Sequencing analysis

2) Preparation of mini-preps.

• Transformation of plasmids with target genes to E.coli cell line (heat-shock/electroporation)

• Cultivation of cells overnight in Erlenmeyer flasks

Selected clones are added to SuperBroth cell media with addition of ampicillin and glucose. On this step probes were collected on certain time intervals to determine an optimal time of protein synthesis.

• Isolation and purification of Fabs

Lysis performed by freeze-thaw method and of lysis buffer addition to the cells. Lysis buffer contains 1xPBS, MgCl2, lysozyme and nuclease for DNA destruction. Also, we checked an amount of protein in supernatant, to be sure, that cultivation performed well, and most of target protein remained in the cells. Purification is performed by metal-ion chromatography which is a kind of ion-exchange chromatography.

• Analytics

Analytics of lysate and supernatant was provided by ELISA protocol.

After all mentioned steps, diagnostics is provided. New ELISA protocol specific to produced Fabs will be developed.

REFERENCES

1. Olafsen T, Wu AM. Antibody vectors for imaging. Semin. Nucl. Med. 40(3), 2010.

2. Xuemei Zhang, Gamini Soori, Thomas J Dobleman & Gary G Xiao. The application of monoclonal antibodies in cancer diagnosis, Expert Review of Molecular Diagnostics, 14:1, 97-106, 2014

3. Naoyuki Taniguchi, Yasuhiko Kizuka. Glycans and Cancer: Role of N-Glycans in Cancer Biomarker, Progression and Metastasis, and Therapeutics. Advances in Cancer Research, Vol. 126 , 2015

INTERACTION OF BENZONITRILE AND ACETONITRILE WITH AROMATIC AMINES AS A METHOD FOR PREPARATION OF IMIDAMIDES

Kolesnik D.A.,1st year Ph.D. student, Chernyshov M.F., 3rd year student
Supervisor: Kuvaeva E.V., Ph.D. in Pharmaceutical Sciences,
associate professor of Department of Organic Chemistry
Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: denis.kolesnik@spcpu.ru

The interaction of benzonitrile and acetonitrile with aromatic amines in the presence of a Lewis acid has been studied.

Key words: *imidamides, benzonitrile, acetonitrile.*

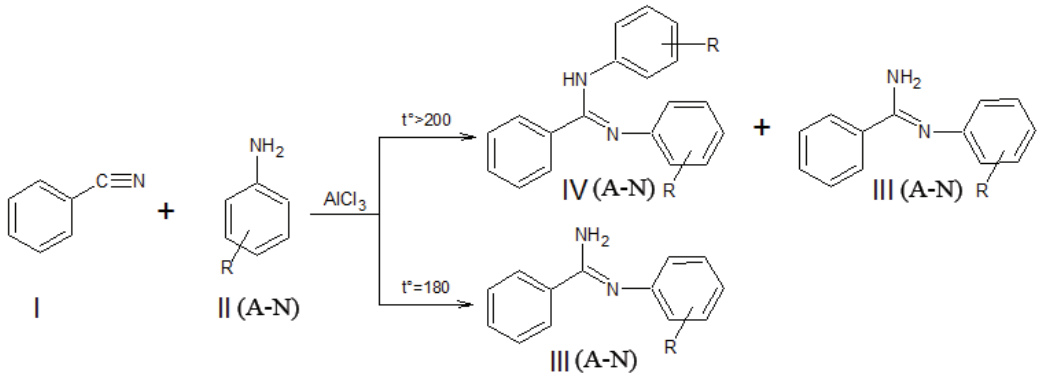
Introduction

Imidamides exhibit a fairly high biological activity. Their functional moiety (-C-NH2(= NH-)), as a rule, as part of a heterocycle is included in the structure of many medicine drugs, such as naphazoline, xylometazoline, phentolamine, chlordiazepoxide. Some imidamides in the form of hydrosulfonates are used in chemotherapeutic practice [3]. Thereby, this class of compounds is highly promising and therefore requires a simple and technologically advanced method of preparation.

The work has focused on a study the interaction of benzonitrile and acetonitrile with a number of aromatic amines as a method for preparation of imidamides with different structure. The influence of some factors, such as the structure of the initial nitrile, the temperature and time of the synthesis on the reaction rate and the products prepared has also been noted. [1].

Experimental part

N-arylbenzenecarboximidamides (III A-N) were obtained by sintering as a result of the interaction between benzonitrile (I) and aromatic amines (II A-N), which have different substituents, in the presence of the catalyst, anhydrous aluminum chloride. It has been revealed that the minimum temperature at which monosubstituted N-arylbenzenecarboximidamides (III A-N) could be prepared is 150 °C. Maximum product yields were obtained at the temperature of 180 °C. Increasing the temperature above 200 °C leads to obtaining a mixture of monosubstituted N-arylbenzenecarboximidamides and disubstituted N, N'-diarylbenzenecarboximidamides (IV A-N) (Fig.1).



R=H(A), 2-Br(B), 3-Br(C), 4-Br(D), 2-CH3(E), 3-CH3(F), 4-CH3(G), 3-NO2(H), 4-NO2(I), 4-OCH3(J), 4-COOH (K), 4-SO2NH2(L), 4-napthyl(M), 2,4-diCl(N)

Fig.1. Synthesis of N-arylbenzenecarboximidamides and N, N'-diarylbenzenecarboximidamides

The structure of the compounds prepared was proved using ^{1}H NMR spectroscopy and ^{13}C NMR spectroscopy (Fig. 2, Fig. 3).

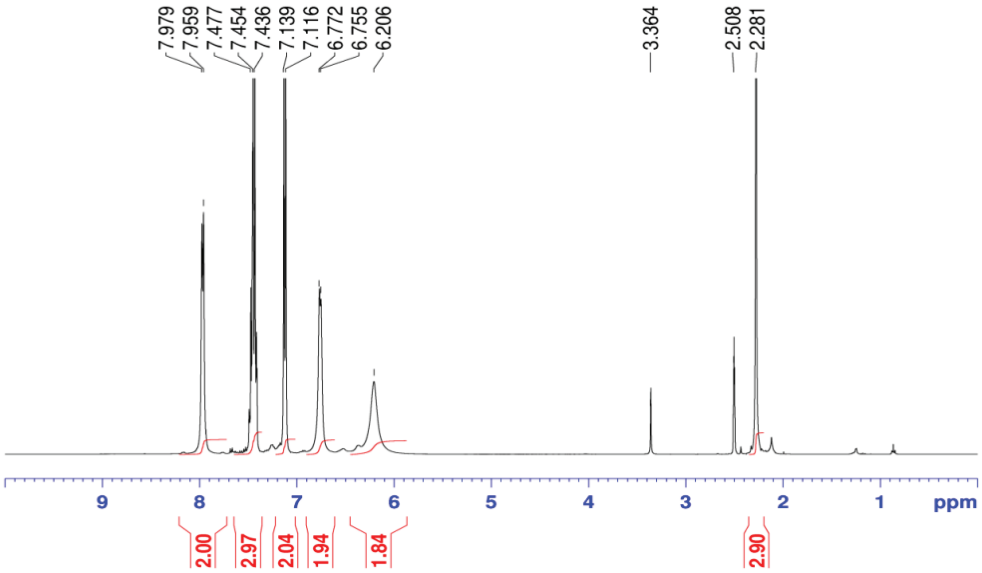


Fig. 2. [1]H NMR spectra of N-(4-methylphenyl)benzenecarboximidamide (III G) in DMSO-d_6 solution

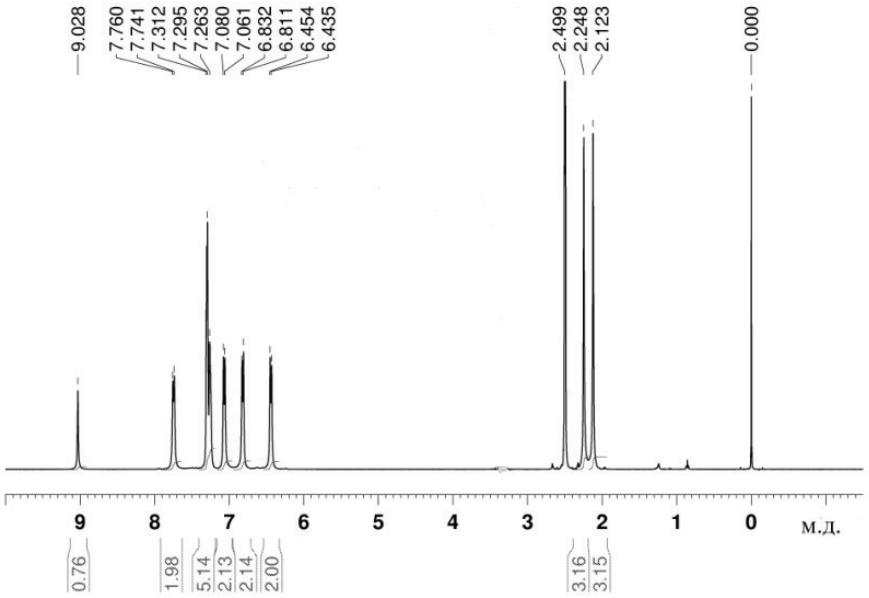
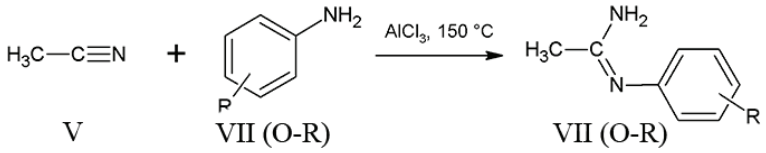


Fig. 3. [1]H NMR spectra of N,N'-di-(4-methylphenyl)benzenecarboximidamide (IV G) in DMSO-d_6 solution

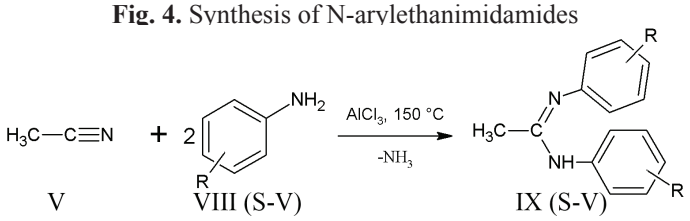
Synthesis of N-arylethanimidamides was carried out by the interaction of acetonitrile with arylamines, which have substituents in different positions of the aryl moiety, in the presence of anhydrous aluminum chloride [2]. It has been revealed that the minimum temperature at which monosubstituted N-arylethanimidamides (VII O-Q) could be prepared is 130 °C.

Meanwhile some features have been noted: for preparation compounds VII (O-Q), the reaction mass was heated to 150 °C and kept at this temperature for 30 minutes (Fig. 4), and for preparation compounds IX (R-U) the mixture temperature was raised to 150 °C and it was not held at all (Fig. 5).



R = 2-Br (O), 3-Br (P), 4-Br (Q), 2,4-diCl (R)

Fig. 4. Synthesis of N-arylethanimidamides



R= H (S),2-CH3 (T),3-CH3 (U), 4-CH3(V)

Fig. 5. Synthesis of N, N'-diarylethanimidamides

The structure of the compounds prepared was proved using ^{1}H NMR spectroscopy and ^{13}C NMR spectroscopy (Fig. 6, Fig. 7).

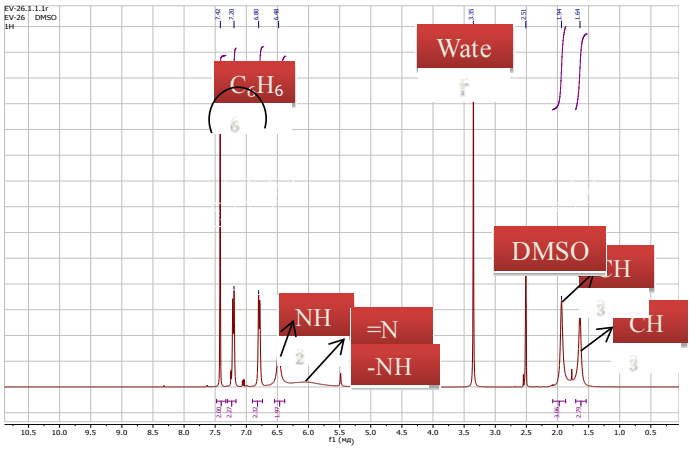


Fig. 6. ^{1}H NMR spectra of N-(2,4-dichlorophenyl)ethanimidamide (VII R) in DMSO-d_6 solution

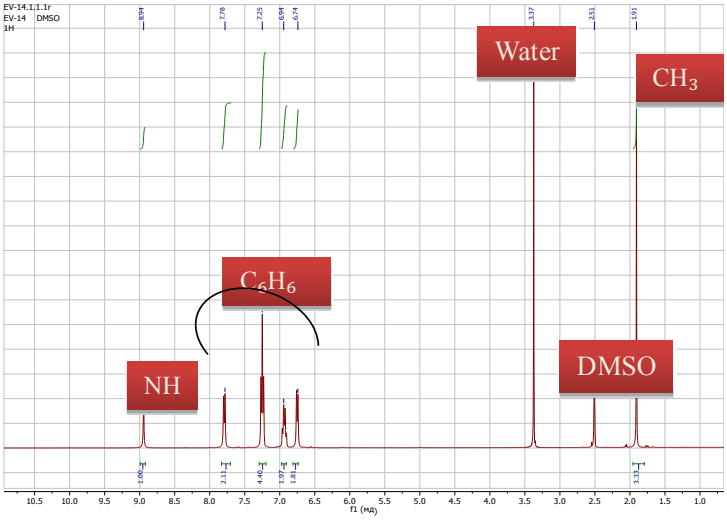


Fig. 7. ^{1}H NMR spectra of N,N'- diphenylethanimidamide (IX S) in DMSO-d_6 solution

SUMMARY

The interaction of benzonitrile and acetonitrile with aromatic amines has been studied. It has been revealed that the interaction between acetonitrile and arylamines proceeds better and under milder conditions, in comparison with benzonitrile. This fact could be explained by the greater electrophilicity of the carbon atom in acetonitrile. Some features of the synthesis being dependent on time and temperature have been identified.

REFERENCES

1. Kuvaeva. E.V., Kolesnik D.A., Ksenofontova G.V., Semakova T.L., Yakovlev I.P. // Drug development and registration (rus). 2017. № 4. p. 140-143.

2. Kuvaeva. E.V., Kolesnik D.A., Yakovlev I.P., Podushkin V.Yu. Synthesis, evidence of the structure and study of biological activity of N-arylethanimidamides and N, N'-diarylethanimidamides // VI all-Russian scientific conference with international participation "Innovations in the health of the nation". Collection of materials of the conference 2018. p. 194-198.

3. Patent 2480452 Russian Federation, IPC C07C257/18 The method of preparation of N-4-nitrophenylbenzamidine / Fedorova. E.V., Kuvaeva. E.V., Yakovlev I.P, Semakova T.L., Ksenofontova G.V.; the applicant and the patent holder is SFEI HPE SPCPU of the Ministry of Health of Russia. – №2012100815/04; claimed 11.01.12; publ. 27.04.13., Bul. No. 12. – 8 p.

PATIENT ADHERENCE IN CLINICAL RESEARCH

Mamontov K., 2nd year Master Degree student
Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University,
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: Kirill551@yandex.ru

Abstract

"Adherence is the extent to which a person's behavior (taking medication, following a diet, and/or executing lifestyle changes) corresponds with agreed recommendations from a healthcare provider."[1]

The long duration and subsequent costs of conducting clinical trials has always been at the forefront of development organizations within biopharmaceutical enterprises, as clinical trials remain costly and continue to increase in duration. Although novel initiatives aimed at improving study efficiency and data quality (i.e., adaptive trial design, and novel pilots) offer promise to reduce trial duration and cost impact, the biopharmaceutical industry is overlooking one critical element that affects study timelines: patient non-compliance.

In this article I will touch on clinical trial costs, the impact of non-adherence on the clinical trial, present methods being used for assessment of adherence to medication.

Keywords: *clinical research, compliance, non-adherence, protocol, non-compliance, clinical trial.*

Introduction

For marketed products in the US, poor compliance with treatment regimens is estimated to cost the health care system around $100 billion each year. More than 100,000 patient deaths and one million hospital admissions each year.

Poor compliance that is undetected in a clinical trial may result in invalid results and in a medicine that is actually effective for certain populations (under certain conditions) being labeled as ineffective. Dosage recommendations in package inserts that are based on patients with an average rate of compliance may be inappropriate for patients who take full doses and definitely will be inappropriate for noncompliant patients. When physicians observe that

[1] World Health Organization (WHO),2003

a medicine is ineffective and they are unaware of a patient's noncompliance, they often inappropriately increase the dose in an attempt to improve efficacy. [2]

The costs associated with undertaking studies stem from multiple sources (e.g., investigator and consultants' time and support, tests, materials, drugs or devices, infrastructure, computers, subject incentives and treatments, monitoring compliance, auditing by sponsoring entities). Some research costs are fixed (e.g., space, computers), but others may be affected by adherence-related variables, such as sample size, length of study, number of tests performed and pills provided, as well as the costs of undertaking adherence-enhancing activities (e.g., phone contacts).

Reasons for non-compliance

• *Forgetfulness* (Is there any kind of follow up to remind the patient to take their medication as directed?)

• *No faith in drug's effectiveness (*This is especially true in a clinical trial, but may be addressed through investigator counseling and other forms of patient education.)

• *Apathy (*Patient education programs are becoming commonplace in encouraging patients to participate in clinical trials and can help alleviate this.)

• *Swallowing tablets or capsules (*Blinding products by over-encapsulation can result in large unit doses that may affect compliance.)

• *Complex regimens (*Especially true in clinical trials when comparator products and double-dummy designs are used. These cause the number of units taken each day to increase.

Assessment of Adherence to Medication

Observation

Probably the most direct method to assess compliance is to observe patient's taking their medication. This approach would be limited to a few inpatient trials or those outpatient trials in which patients are required to come to a clinic to receive medicine each time it is to be taken. Even in those situations, some patients are not compliant. For example, they may "cheek" their medicine or merely pretend to put it in their mouth. If this is suspected, it may be possible to assay blood or urine samples directly for the medicine, a metabolite, or an added marker.

Biological Markers

Markers are sometimes added as a means of determining compliance when assays are unavailable to measure the level of medicine or its metabolites that are present in a plasma or urine sample. The marker that is added must be:

1. stable in biological fluids.

2. easily detected by methods that are sensitive and specific.

Advantages: objective measurement, accurate.

Limitations: not feasible for all medicines, high cost, invasive method

Pill Counts.

One of the most commonly used measure of compliance. The actual number of tablets or capsules in the drug container used by the patient is counted at all visits (or selected). Any drug refills obtained by the patient must be considered in calculating the actual number of pills use.

Advantages: objective measurement, inexpensive, easy to perform.

Limitations: the patient must remember to return medication boxes/containers, no information on time medicines were taken, potentially altered by the patientю.

Patient questionnaires

"Are you taking all of your medicine?"

"Have you missed taking any of your medicine?"

Advantages: reliable if the questions that being asked simple and non-judgmentally, using clear and suitable wording, easy to perform.

Limitations subjective measurement, potential memory bias, social desirability bias: the patient does not want to disappoint the healthcare provider or wants to seem like a "good patient" (omissions, lies), importance of wording of questions.

Conclusions:

Compliance of a single patient or group is rarely an all-or-none phenomenon:

instead it may be expressed as a percentage varying from 0 to 100. It should be

[2] Bert Spilker, Methods of Assessing and Improving Patient Compliance in Clinical Trials *IRB: Ethics & Human Research* Vol. 14, No. 3 pp. 1-6 (6 pages)

measured in all well controlled clinical trials. The ideal method of measuring compliance is not yet available, but the use of multiple methods will yield reasonable data for most clinical trials.

REFERENCES

1. Aylin Sertkaya, Key cost drivers of pharmaceutical clinical trials in the United States, Hui-Hsing Wong, Amber Jessup, Trinidad Beleche, Vol 13, Clinical Trials, Issue 2, pp. 117 – 126, First published date: February-08-2016.

2. Martin Lamb, Improving Patient Compliance in Clinical Trials Smart Packages or Smart Design? First published date: February-05-2013

3. Bert Spilker, Methods of Assessing and Improving Patient Compliance in Clinical Trials IRB: Ethics & Human Research Vol. 14, No. 3 pp. 1-6 (6 pages)

4. Bernard Vrijens, From monitoring to vigilance about patient adherence to new oral anticoagulants EP Europace, Volume 16, Issue 1, Pages 149,1 January 2014.

5. William N. Robiner, Enhancing adherence in clinical research, Contemporary Clinical Trials 26 (2005) 59–77, 16 November 2004.

6. Pál Czobor, The Secrets of a Successful Clinical Trial: Compliance, Compliance, and Compliance, Mol Interv. 11(2): 107–110, 2011 Apr.

7. Smith, Dorothy PharmD, Patient Nonadherence in Clinical Trials: Could There Be a Link to Post Marketing Patient Safety?, Consumer Health Information Corporation, October 2011.

8. Adherence to medications: insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. Blaschke TF1, Osterberg L, Vrijens B, Urquhart J., Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2012.

9. Aylin Sertkaya, Key cost drivers of pharmaceutical clinical trials in the United States, Hui-Hsing Wong, Amber Jessup, Trinidad Beleche, Vol 13, Clinical Trials, Issue 2, pp. 117 – 126, First published date: February-08-2016.

10. Martin Lamb, Improving Patient Compliance in Clinical Trials Smart Packages or Smart Design? First published date: February-05-2013

11. Bert Spilker, Methods of Assessing and Improving Patient Compliance in Clinical Trials IRB: Ethics & Human Research Vol. 14, No. 3 pp. 1-6 (6 pages)

12. Bernard Vrijens, From monitoring to vigilance about patient adherence to new oral anticoagulants EP Europace, Volume 16, Issue 1, Pages 149,1 January 2014.

13. William N. Robiner, Enhancing adherence in clinical research, Contemporary Clinical Trials 26 (2005) 59–77, 16 November 2004.

14. Pál Czobor, The Secrets of a Successful Clinical Trial: Compliance, Compliance, and Compliance, Mol Interv. 11(2): 107–110, 2011 Apr.

15. Smith, Dorothy PharmD, Patient Nonadherence in Clinical Trials: Could There Be a Link to Post Marketing Patient Safety?, Consumer Health Information Corporation, October 2011.

HYDROGEL FROM WHARTON'S JELLY FOR APPLICATION IN 3D-BIOPRINTING FOR REGENERATIVE MEDICINE

Ryabov V. M., Junior researcher, Experimental medicine department, Science Research Center, Military Medical Academy named after. S.M. Kirov
Leaders: Kalyuzhnaya L.I., MD, Senior researcher of Science Research Center, Military Medical Academy named after. S.M. Kirov;
6, Academician Lebedev St., 194044, St. Petersburg, Russian Federation

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

A retrospective review of the literature from 2008 to 2018 was conducted in scientific databases (e-Library, Pubmed, Medline, Cochrane Library) in order to identify the possibility of obtaining and using a hydrogel from Wharton's jelly; umbilical cord in 3D-bioprinting and tissue engineering.

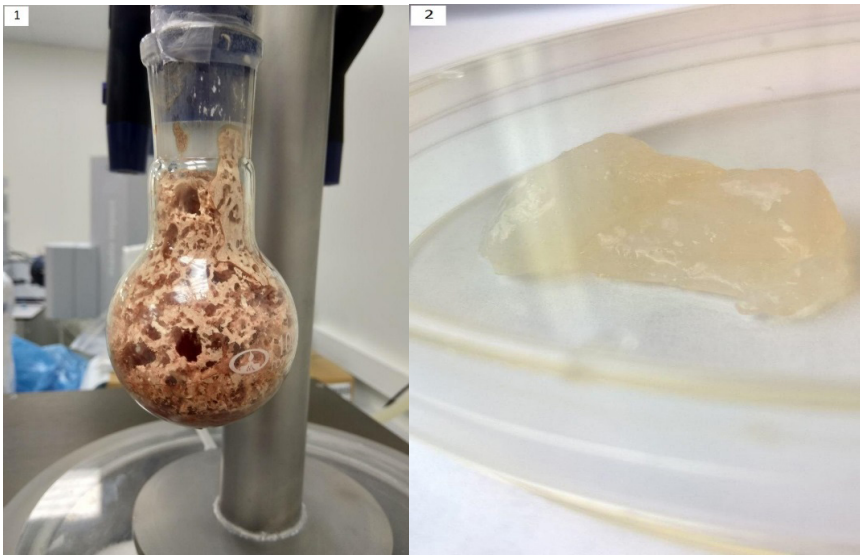
Key words: *3D-bioprinting, bioprinters, hydrogels, cellular technologies, bioinks, stem cells, biomaterials, decellularization, extracellular matrix, scaffold, scarless healing, Wharton's jelly human umbilical cord.*

INTRODUCTION

The main purpose of 3D bioprinting is to create lost tissues and organs by colonizing cells in a three-dimensional hydrogel environment, capable of securing their attachment, proliferation and functioning. The spatial characteristics of the model are set by a computer program. The task of the printed design is to "ripen" in the bioreactor, to preserve the designed tissue architecture and strength for a certain time after transplantation and to degrade at the predicted time, replacing it with remodeled tissues. One of the problems of 3D bioprinting is the creation of a hydrogel of homologous origin with optimal biocompatibility and non-cytotoxicity properties. Hydrogels from various polymeric natural and synthetic materials do not have adhesive sites for cell attachment. Therefore, the search for biomaterial focuses on human extraembryonic biomaterial. In this regard, we put forward the idea of using human umbilical cord biomaterial to produce a hydrogel for 3D bioprinting.

REVIEW

In the Wharton's jelly (WJ) of the umbilical cord, consisting of extracellular matrix (ECM) and mesenchymal cells, various types of unripe collagen with a small number of crosslinks, hyaluronan (HA) and proteoglycans with cytokines and growth factors fixed on them are richly represented. It is known that the wounds of the fetus heal without a scar during certain periods of gestation. This property is provided by a number of mechanisms, among which a special place belongs to growth factors, cytokines, peculiarities of inflammatory reactions, matrix remodeling. ECMWJ, extremely viscous and hydrated owing to HA, can be converted to hydrogel. Due to self-organization in situ, it fills in tissue defects, promotes the penetration of mesenchymal stem cells and provides growth factors. The highest content of NA, high elastic modulus, as well as fast gelation is characteristic of the hydrogel from ECMWJ in comparison with other tissues. Gel kinetics, slow contraction and mechanical properties of ECMWJ hydrogel are due to the highest concentration of sulfated glycosaminoglycans (sGAG), which are present exclusively in Wharton gel. Koci et al [1] injected such a hydrogel into the zone of focal ischemic damage to the motor area of the cerebral cortex in rats. This experiment confirmed its in vivo gelation, the creation of a compact structure and the infiltration of endogenous cells. In comparison with hydrogels from the tissue of the spinal cord and brain, the ECMWJ hydrogel had comparable effects on increasing the length of the processes of neurons from the neuroblastoma cell line. The expression of several cartilaginous and dermal markers by mesenchymal stem cells in a hydrogel medium from Warton's jelly (collagen I) and fibroblasts (fibronectin, fibrillin, elastin and collagen II) is shown. Considering the ECMWJ as an injectable reservoir of matrix macromolecules, we suggest using them instead of preserving the spatial form of the matrix.



Processes of obtaining hydrogel from Wharton's jelly:
Fig.1 – Lyophilization of Wharton's jelly, Fig.2 – Pregel we received

Currently, smart hydrogels are being actively developed [2], possessing unique characteristics of a controlled sol-gel transition, have a certain form of memory, the ability to self-assemble. The property of solubilized cell-free Wharton jelly umbilical cord polymerization gel at a temperature of 37 ° C and pH 7.40 allows to obtain a hydrogel for 3D-bioprinting. ECMWJ hydrogels are an interesting and innovative fabric creation method. The similarity of the processes of regeneration and embryogenesis allows the application of morphogenetic embryonic signals in 3D-bioprinting. In the process of obtaining a cell-free matrix, we fragmented the umbilical cord, exposed it to the action of detergents and enzymes, the remnants of which were carefully removed; the matrix were then lyophilized. For in vivo use, the ground powder must be solubilized to turn into a pregel, which under physiological conditions turns into a gel with a certain stiffness that fills the defect.

It is also important that the umbilical cord as a provisional organ is disposed of as waste, therefore it is a cheap available source of raw materials, its use reduces the amount of biological waste.

SUMMARY

Due to the limited donor biomaterial and the legal prohibition of the use of biomedical products of xenogenic origin, the search for a suitable homologous biomaterial for the manufacture of tissue-engineering matrix and hydrogels for bioprinting continues [3]. In this regard, we put forward the idea of using the human Wharton's jelly of human umbilical cord to produce a hydrogel for 3D-bioprinting, and we believe that the human umbilical cord is an excellent natural material for creating hydrogels for 3D bio printing. What has been experimentally confirmed by us.

REFERENCES

1. Koci Z., Vyborny K., Dubisova J., Vackova I., Jager A., Lunov O., Jirakova K., Kubinova S. Extracellular Matrix Hydrogel Derived from Human Umbilical Cord as a Scaffold for Neural Tissue Repair and Its Comparison with Extracellular Matrix from Porcine Tissues. Tissue Engineering Part C-Methods. 2017; 23 (6): 333–45.

2. Wang S., Lee J. M., Yeong W. Y. Smart hydrogels for 3D bioprinting. Int. J. Bioprinting. 2015; 1 (1): 3–14.

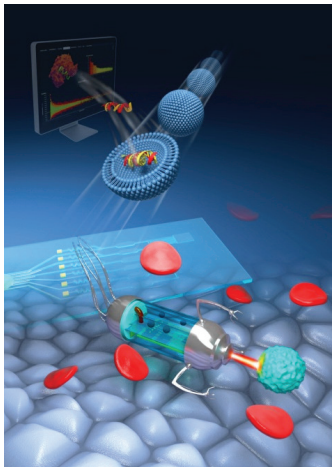
3. Murphy S. V., Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs. Nat. Biotechnol. 2014; 32: 773–85.

ADVANCED MATERIALS AND NANOTECHNOLOGY FOR PRECISION MEDICATION

Hongbo Zhang, Associate Professor,
Åbo Akademi University;
Turku, 20100, Finland

***E-mail*:** hongbo.zhang@abo.fi

Key words: *nanomedicine, precision medication, microfluidics, tissue engineering.*



Precision medication is the tread of new era of medication, which can solve many current problems in term of low treatment efficiency and adverse drug effect. The development of advanced materials and technologies are the key to realize precision medication. For example, with the understanding of nanotechnology, nano-medication can be endowed with character of smart, responsive, targeted, multi-functional and etc. And the discovery of functional materials have greatly supported tissue engineering. However, there are also distinct challenges for nano-medication and advanced material-based tissue engineering, including the toxicity, cost, unwanted immune response, industry scale fabrications etc. More research focuses should be taken in the clinical translation of those materials and technology.

Methods

Our research group is highly multidisciplinary that combines chemistry, material science, engineering, biology and engineering. We have close collaboration with hospitals and clinical doctors, and we have medical students that involve in the project from start to the end. Together, we tailor design functional materials and technology for solving real state clinical problems.

Results and conclusion

In our research, we are especially interested in mesoporous silica/silicon nanoparticles, DNA nanoparticles, polymeric nanoparticles, metal organic framework and the hybrid nanomaterials. But we are not limited to those kinds of nanomaterials, but we synthesize or combine all kinds of nanomaterials in term of demand (Figure 1). We also apply microfluidic technology, 3D print and electrospinning for particle, scaffold and stent fabrication. We have made different solutions for targeted cancer drug delivery, cancer immune therapy, image-guided cancer surgery, biosensor for diagnostics, scaffold and hydrogel for wound healing and spinal cord regeneration, and biomimetic scaffold for bone regeneration etc.

For example, we have designed tetrahedron DNA with probes for sensitive ATP, cocaine, thrombin detection; the porous silicon@Acedextran platform for repairing liver injury; the euryale ferox seed-inspired super lubricated nanoparticles for treatment of osteoarthritis; the porous silicon nanoparticles for ultrasound imaging and protein-mediated protection of stem cells; the prickly zinc-doped copper oxide nanoparticles with VD1142 modified spermine acetalated dextran coating for efficient cancer therapy; the carbonic anhydrase IX targeting ligand-functionalized porous silicon nanoplatform for dual hypoxia cancer therapy and imaging; the multistaged nanovaccines based on porous silicon@ acetalated dextran@ cancer cell membrane for cancer immunotherapy; the fabrication of redox-responsive doxorubicin and paclitaxel prodrug nanoparticles for selective cancer therapy etc.

We have developed droplet microfluidics method for fabricating multifunctional nano-in-micro drug delivery platform for colon targeted drug delivery and monodisperse hollow microparticles for multidrug delivery; the microfluidic double emulsion method for loading DNA nanostructures and drugs@porous silicon into giant liposomes for inhibiting drug resistance for cancer; the microfluidics nanoprecipitation methods for fabricating all kinds of polymeric nanoparticles as well as for nano-in-nano coating; and microfluidics sequential nanoprcipitation for producing drug crystal@nanoshell with super high drug loading degree.

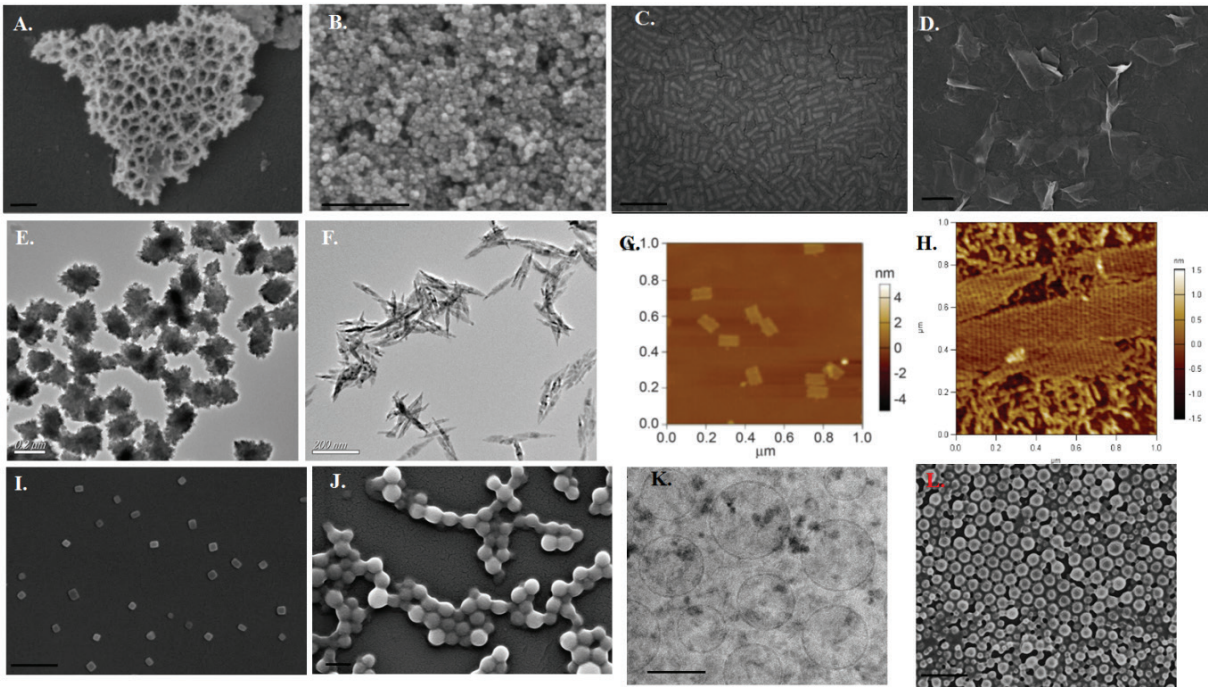


Figure 1. A Porous silicon; B. Magnetic Nanoparticles; C. Gold Nanorods; D. Graphene oxide; E. Prickly Nanoparticles; F. Needle nanoparticles; G.H. DNA nanoparticle; I. Calcium phospate; J. Polymeric Nanoparticle; K. Nanoliposome; L. Nanohydrogel. Scale bars denotes 200 nm.



Figure 2. Different nanoplatforms and technologies for precision nanomedication

For tissue engineering, we have developed hydrogel nanofibrous scaffolds for rapidly recruiting angiogenesis relative cells in diabetic wound; temperature sensitive hydrogel with in situ gelling property for spinal cord drug delivery; electrospun photocrosslinkable hydrogel fibrous scaffolds for rapid *in vivo* vascularized skin flap regeneration; self-healing and injectable hydrogel for matching skin flap regeneration; immunological electrospun scaffold for tumor cell killing and healthy tissue regeneration; microsol electrospun fibers for localized controlled delivery of gemcitabine for preventing pancreatic cancer recurrence; hardness adjustable hydrogel for promoting vascularization and maintaining stemness of stem cells in skin flap regeneration; vascularized 3D printed scaffolds for promoting bone regeneration; and close-loop dynamic nanohybrids on collagen-ark with in situ gelling transformation capability for biomimetic stage-specific diabetic wound healing, etc. We believe that many of those materials and technologies (Figure 2) have good potential for clinical translation.

REFERENCES

[1] Y. Yan, H. Chen, H. Zhang, C. Guo, K. Yang, K. Chen, R. Cheng, N. Qian, N. Sandler, Y. S. Zhang, Biomaterials 2019, 190, 97.

[2] Z. Liu, Y. Li, W. Li, W. Lian, M. Kemell, S. Hietala, P. Figueiredo, L. Li, E. Mäkilä, M. Ma, Materials Horizons 2019.

[3] Y. Zhu, H. Zhang, Y. Zhang, H. Wu, L. Wei, G. Zhou, Y. Zhang, L. Deng, Y. Cheng, M. Li, Adv. Mater. 2018, 1805452.

[4] R. Zhong, Q. Tang, S. Wang, H. Zhang, F. Zhang, M. Xiao, T. Man, X. Qu, L. Li, W. Zhang, Adv. Mater. 2018, 30, 1706887.

[5] Y. Zhang, J. Tu, D. Wang, H. Zhu, S. K. Maity, X. Qu, B. Bogaert, H. Pei, H. Zhang, Adv. Mater. 2018, http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.10.

[6] H. Zhang, Y. Zhu, L. Qu, H. Wu, H. Kong, Z. Yang, D. Chen, E. Mäkilä, J. Salonen, H. A. Santos, Nano Lett. 2018, 18, 1448.

[7] Y. Yan, T. Sun, H. Zhang, X. Ji, Y. Sun, X. Zhao, L. Deng, J. Qi, W. Cui, H. A. Santos, Adv. Funct. Mater. 2018, 1807559.

[8] S. Qi, P. Zhang, M. Ma, M. Yao, J. Wu, E. Mäkilä, J. Salonen, H. Ruskoaho, Y. Xu, H. A. Santos, Small 2018, 1804332.

[9] X. Mao, R. Cheng, H. Zhang, J. Bae, L. Cheng, L. Zhang, L. Deng, W. Cui, Y. Zhang, H. A. Santos, Advanced Science 2018, 1801555.

[10] Z. Liu, Y. Li, W. Li, C. Xiao, D. Liu, C. Dong, M. Zhang, E. Mäkilä, M. Kemell, J. Salonen, Adv. Mater. 2018.

[11] D. Liu, H. Zhang, F. Fontana, J. T. Hirvonen, H. A. Santos, Adv. Drug Deliv. Rev. 2018, 128, 54.

[12] J. Ji, F. Ma, H. Zhang, F. Liu, J. He, W. Li, T. Xie, D. Zhong, T. Zhang, M. Tian, Adv. Funct. Mater. 2018, 1801738.

[13] H. Zhang, D. Liu, M. A. Shahbazi, E. Mäkilä, B. Herranz-Blanco, J. Salonen, J. Hirvonen, H. A. Santos, Adv. Mater. 2014, 26, 4497.

СЕКЦИЯ 10. «ФАРМ_КЛАСС!» (ДОВУЗОВСКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ПОДГОТОВКА)

О СОВРЕМЕННОМ СОСТОЯНИИ ПРОБЛЕМЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Алексеева А.Е., Иванова С.С., уч. 11 класса
Руководитель: **Ивкин Д.Ю.**, к.б.н., доцент
ГБОУ СОШ №197 с углублённым изучением предметов естественно-научного цикла,
191123, Санкт-Петербург, ул. Фурштатская, 29 А, Российская Федерация

E-mail: sash.alekseewa@yandex.ru

Медико-социальная значимость артериальной гипертензии (АГ) определяется ее широкой распространенностью и высокой частотой развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, обуславливающих высокую инвалидизацию и смертность среди трудоспособного населения РФ.

Ключевые слова: *артериальная гипертензия, модель, алгоритм фармацевтического консультирования.*

Артериальная гипертензия представляет собой синдром повышения систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. Выделяют первичную АГ (90% случаев) (также применяется термины «эссенциальная АГ»), при которой повышение АД непосредственно не связано с какими-либо органными поражениями, и вторичные (симптоматические) АГ, при которых повышение АД связано с поражениями различных органов/тканей (в 10% случаев, половина которых имеет ренальную природу). При коморбидности уровень АД, свидетельствующий об АГ м.б. ниже 140/90, например, выше 130/80 при сахарном диабете. По статистике около 30% населения земного шара отмечают у себя повышенное АД, из этого контингента 2/3 страдают стойкой АГ, 1/3-пограничной АГ. Доля населения в возрасте от 65 лет, страдающего АГ, составляет более 50% от общего населения этого возраста. Значительный рост заболеваемости наблюдается с 2000 года по настоящее время. Показатели зарегистрированной заболеваемости у взрослого населения в 2,3 раза ниже, чем фактическая распространенность данной патологии.

Целью исследования являлась оценка современного состояния артериальной гипертензии как патологии кардиоренального континуума. В соответствии с целью были поставлены следующие **задачи:** анализ литературных источников (теоретическая часть) [1], работа с лабораторными животными (экспериментальная часть), касающаяся характеристики тест системы – крыс породы SHR, разработка алгоритма фармацевтического консультирования пациента с артериальной гипертензией в аптечной организации.

Экспериментальная часть

25 августа 2018 года на ежегодном конгрессе ESC 2018 в Мюнхене был представлен полный текст новых совместных клинических рекомендаций ESH/ESC 2018 по диагностике и ведению пациентов с артериальной гипертензией. Нами был проведён анализ текста и сравнение с предыдущей актуальной версией рекомендаций. В новых рекомендациях добавлены материалы, касающиеся ведения пациентов с сопутствующими патологиями и особыми ситуациями: хронической обструктивной болезнью легких, фибриляцией предсердий и другими аритмиями, онкологическими заболеваниями, половой дисфункцией. Впервые в рекомендации внесены разделы по пероральной антикоагулянтной терапии, антигипергликемической терапии, периоперативному ведению пациентов, расширены разделы, касающиеся ведения пациентов с гипертензивными кризами, ОНМК, АГ при беременности, а также по лечению АГ в различных этнических группах. Видоизменены главы по оценке риска (например, добавлены факторы, касающиеся уровня мочевой кислоты, психосоциальные или социально-экономические факторы, ранняя менопауза и ЧСС в покое более 80 ударов/мин), определению АГ-модифицируемых повреждений органов-мишеней. Особое внимание уделено более широкому применению СКАД и СМАД, новым целевым показателям АД (двухступенчатое снижение при условии хорошей переносимости терапии), менее консервативному подходу к лечению пожилых пациентов и использованию фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов в качестве исходной терапии у большинства пациентов при общем упрощении терапевтиче-

ских алгоритмов, а также на методы повышения приверженности (в том числе с применением телемедицинских технологий) и интеграцию фармацевтов, среднего медицинского персонала в лечебный процесс [1].

Несмотря на успехи в современной фармакологии антигипертензивных средств, поиск новых эффективных и безопасных молекул остаётся актуальным, что требует использования в доклинических исследованиях надёжных тест-систем. С целью получения навыка работы с животными нами был проведён эксперимент по оценке АД у крыс-самцов породы SHR в сравнении с аутбредными животными. В эксперимент было включено 10 крыс-самцов породы SHR массой 200-220 г и 10 аутбредных крыс с аналогичными весовыми и половыми характеристиками. Для измерения АД использовался прибор Kent Scientific Corporation CODA 21241. При сопоставимой ЧСС АД аутбредных крыс составляло 140±18/105±8 мм рт.ст., тогда как АД гипертензивных крыс было значительно выше: 210±11/118±6 мм рт.ст. Таким образом, было показано существенное увеличение систолического артериального давления на крысах породы SHR и подтверждена возможность их использования в фармакологическом эксперименте.

Актуальной является проблема правильной диагностики симптомов артериальной гипертензии в аптеке и грамотное фармацевтическое консультирование пациента с данными симптомами. Алгоритм фармацевтического консультирования был разработан нами и отражен на рис. 1.

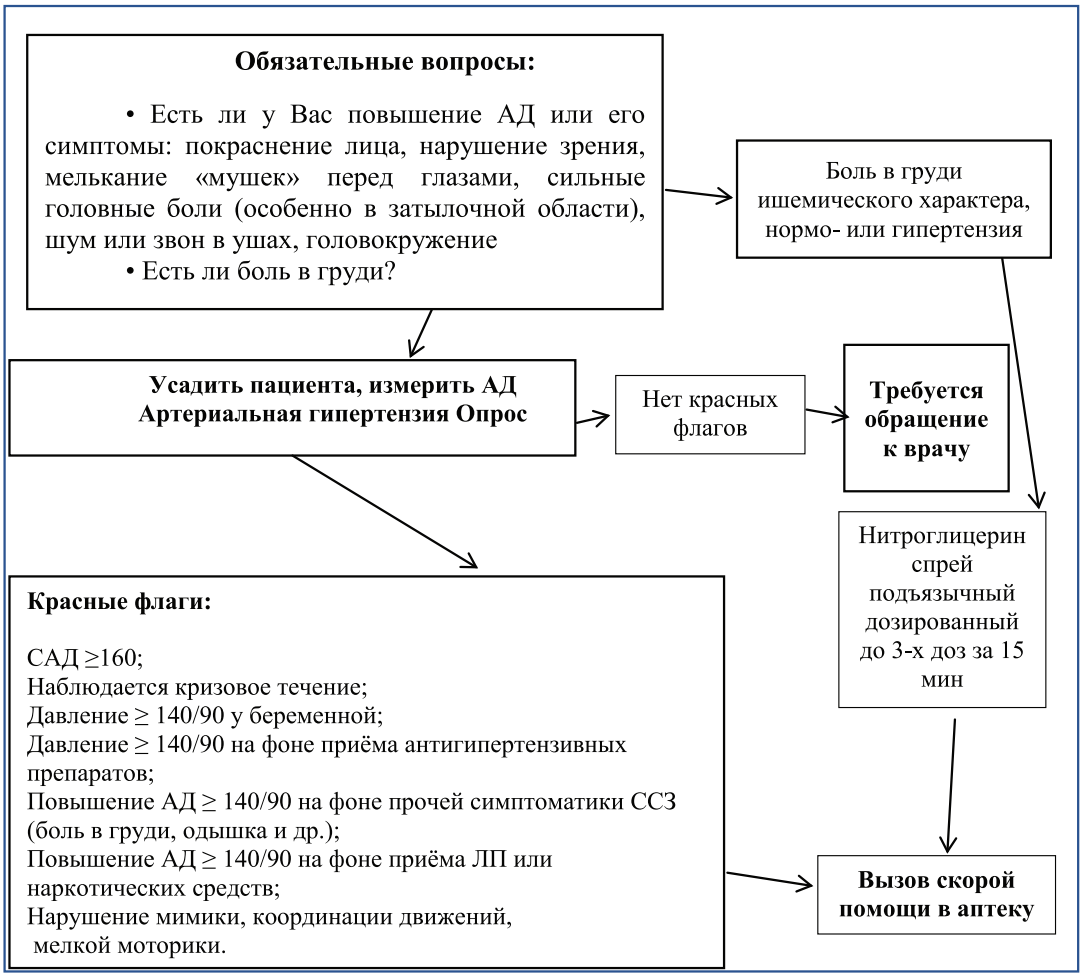


Рис. 1. Алгоритм фармацевтического консультирования пациента с артериальной гипертензией в аптечной организации

Выводы

В ходе работы рассмотрены отличия новых рекомендаций 2018 года по лечению артериальной гипертензии, получено заключение о возможности использования крыс породы SHR с артериальной гипертензией в качестве релевантной тест-системы и разработан алгоритм фармацевтического консультирования пациента с симптомом артериальной гипертензии в аптечной организации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ионов М.В., Звартау Н.Э., Конради А.О. Совместные клинические рекомендации ESH/ESC 2018 по диагностике и ведению пациентов с артериальной гипертензией: первый взгляд. Артериальная гипертензия. 2018; 24(3): 351–358.

SUMMARY

ABOUT MODERN CONDITION OF THE PROBLEM OF ARTERIAL HYPERTENSION

Alekseeva A.E., Ivanova S.S., 11 th grade
GBOU school №197 with in-depth study of the subjects of the natural science cycle;
29 A, Furshtatskaya str., 191123, St. Petersburg, Russian Federation

Medico-social significance of arterial hypertension (AH) is determined by its high prevalence and high incidence of cardiovascular diseases and their complications, causing high disability and mortality among the working-age population of the Russian Federation.

***Keywords*:** *arterial hypertension, model, pharmaceutical consulting algorithm.*

REFERENCES

1. Ionov, MV, Zvartau, NE, Konradi, A.O. Joint clinical guidelines ESH / ESC 2018 for the diagnosis and management of patients with arterial hypertension: a first look. Arterial hypertension. 2018; 24 (3): 351–358.

АНАЛИЗ ПОИСКА СРЕДСТВ И ПОДХОДОВ, ПОВЫШАЮЩИХ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ПАТОЛОГИЙ КАРДИОРЕНАЛЬНОГО КОНТИНУУМА И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИМ КОМОРБИДНОСТИ ЦЕНТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Воробьёва В.В., Кузнецова А.Е., Мосалёва В.М., уч. 11 класса
Руководитель: **Семивеличенко Е.Д.,** м.н.с. ЦЭФ ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России
ГБОУ Академическая гимназия №56,
197022, Каменноостровский пр., 42Б, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: evgeniy.semivelichenko@pharminnotech.com

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире: ни по какой другой причине ежегодно не умирает столько людей, сколько от ССЗ. Люди, страдающие ССЗ или подвергающиеся высокому риску таких заболеваний, нуждаются в эффективной терапии, что обеспечивается в т.ч. разработкой новых средств и подходов.

Ключевые слова: *центр экспериментальной фармакологии, сердечно-сосудистые заболевания.*

Целью исследования являлся обзор методов моделирования патологий кардиоренального континуума и активных субстанций, положительно зарекомендовавших себя при испытаниях в центре экспериментальной фармакологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Здесь была выполнена фундаментальная работа по моделированию патологий кардиоренального континуума и типовых патологических процессов, лежащих в их основе (гипоксия [1], тромбообразование [2,3], изменения метаболизма [4], инфаркт миокарда [5], хроническая сердечная недостаточность [6-8], аритмии [9,10]), проведён анализ методов оценки маркёров повреждения и показателей жизнедеятельности, что позволяет с большой точностью оценивать эффективность лекарственных препаратов, применяемых для терапии. Сотрудниками оценивается эффективность новых базовых и адьювантных лекарственных средств синтетического и растительного происхождения, тканевых регуляторов, апоптозных тел [10] и стволовых клеток в лечении сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Проведено моделирование патологий сердечно-сосудистой системы и коморбидных состояний (аритмии, тромбоз, инфаркт миокарда, хрони-

ческая сердечная недостаточность, сахарный диабет второго типа, метаболический синдром, ожирение, жировая болезнь печени и др.), применены методы оценки выраженности патологического процесса, как традиционные (ЭКГ, ЭхоКГ, биохимия и гистология), так и передовые (например, оценка экспрессии микроРНК-121, как маркёра повреждения почек). Оценен вклад тканевых факторов, стволовых клеток, апоптозных тел миокарда и соединительной ткани, кардиоспецифичных микроРНК [11,12], как потенциальных мишеней и агентов современной пациент-ориентированной терапии. Проведён полный комплекс инновационного ЛС, на основе производного малоновой кислоты, обладающего антиоксидантным и антиишемическим действием на миокард, получен патент РФ [13], разработан ряд антиаритмических средств, на одно из них, наиболее эффективное, получен патент РФ, разработан ряд антикоагулянтов. Разработаны схемы применения эмпаглифлозина как средства базовой или адьювантной терапии ХСН, схемы поиска эффективных и безопасных средств растительного происхождения [14], что отвечает целям импортозамещения и повышению стратегического обеспечения населения лекарственными препаратами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивкин Д.Ю., Оковитый С.В. Патогенетическая терапия состояний гипоксии органов и тканей на клеточном уровне. Лечащий врач. 2017; 7: 11.

2. Ивкин Д.Ю., Гришина Т.В., Бурякина А.В. и др. Изменения количественных и качественных характеристик крови свидетельствуют о реализации компенсаторных механизмов крыс к изменениям магнитного поля земли (модельные эксперименты). Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 3. Биология. 2014; 1: 87-97.

3. Ивкин Д.Ю., Бурякина А.В., Степанова И.Л., Ивкина А.С. Применение варфарина в качестве препарата сравнения в опытах на крысах. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2013; 11(1): 46-49.

4. Повыдыш М.Н., Лужанин В.Г., Ивкин Д.Ю. и др. Перспективы использования фитотерапевтических средств при нарушениях жирового и углеводного обменов. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018; 3 (24):130-135.

5. Эйвазова Ш.Д., Карпов А.А., Мухаметдинова Д.В. и др. Подходы к морфометрической оценке ремоделирования сердца после инфаркта миокарда. Трансляционная медицина. 2016; 3(6): 62-72.

6. Карпов А.А., Ивкин Д.Ю., Драчева А.В. и др. Моделирование постинфарктной сердечной недостаточности путем окклюзии левой коронарной артерии у крыс: техника и методы морфофункциональной оценки. Биомедицина. 2014; 3: 32-48.

7. Куликов А.Н., Оковитый С.В., Ивкин Д.Ю. и др. Эффекты эмпаглифлозина при экспериментальной модели хронической сердечной недостаточности у крыс с нормогликемией. Журнал сердечная недостаточность. 2016. Т. 17. № 6 (99):454-460.

8. Казаченко А.А., Оковитый С.В., Куликов А.Н., Ивкин Д.Ю., Шустов Е.Б. Экспериментальное моделирование хронической сердечной недостаточности. Биомедицина. 2013; 3: 41-48.

9. Крауз В.А., Абышев А.З., Ивкин Д.Ю., Лужанин В.Г. Оценка антиаритмического действия новых комбинированных гетероциклических соединений, их эффективности и безопасности. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2009; 4 (33):154-156.

10. Тюкавин А.И., Белостоцкая Г.Б., Голованова Т.А. и др. Стимуляция пролиферации и дифференцировки резидентных клеток миокарда крыс апоптозными телами кардиомиоцитов. Клеточные технологии в биологии и медицине. 2015; 1: 25-28.

11. Ivkin D.Yu., Lisitskiy D.S., Chistyakova E.Yu. MicroRNA as predictive and informative diagnostic tools and promising drug targets to monitor chronic cardiac disorders and to manage the patients and persons-at-risks. Russian Biomedical Research. 2016; 1(1): 4-16.

12. Шустов Е.Б., Ивкин Д.Ю. Микро-РНК как объект фармакологических воздействий. Биомедицина. 2014; 3: 106.

13. Вайнштейн В. А., Теслев А. А., Сорокин В. В. и др. Фармацевтическая композиция с антиишемической и антиоксидантной активностью и способ ее получения. Патент на изобретение RUS 2013153684 от 03.12.2013.

14. Ивкин Д.Ю., Лужанин В.Г., Карпов А.А. и др. Эмбинин – перспективное кардиотоническое средство природного происхождения. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018; 3 (24): 166-170.

SUMMARY

SEARCH ANALYSIS OF THE CENTER OF EXPERIMENTAL PHARMACOLOGY OF MEANS AND APPROACHES IMPROVING THE EFFICACY OF THERAPY OF THE CARDIORENAL CONTINUUM AND THE COMPARISON OF COMORBIDITY

Vorobieva V.V., Kuznetsova A.E., Mosaleva V.M., 11th grade
GBOU Academic Gymnasium №56;
42B, Kamennoostrovsky Ave., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death worldwide: for no other reason, do so many people die every year as from CVD. People suffering from CVD or at high risk of such diseases need effective therapy, which is provided in t. h developing new tools and approaches.

Keywords: *center of experimental pharmacology, cardiovascular diseases.*

REFERENCES

1. Ivkin D.Yu., Okovity S.V. Pathogenetic therapy of conditions of hypoxia of organs and tissues at the cellular level. Attending doctor. 2017; 7: 11.

2. Ivkin D.Yu., Grishina T.V., Buryakina A.V. Changes in the quantitative and qualitative characteristics of blood indicate the implementation of the compensatory mechanisms of rats to changes in the earth's magnetic field (model experiments). Bulletin of St. Petersburg University. Series 3. Biology. 2014; 1: 87-97.

3. Ivkin D.Yu., Buryakina A.V., Stepanova I.L., Ivkina A.S. The use of warfarin as a comparison drug in experiments on rats. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. 2013; 11(1): 46-49.

4. Povydysh, M.N., Luzhanin, V.G., Ivkin, D.Yu. Prospects for the use of phytotherapeutic agents for disorders of fat and carbohydrate metabolism. Development and registration of medicines. 2018; 3 (24):130-135.

5. Eyvazov S.D., Karpov A.A., Mukhametdinova D.V. Approaches to the morphometric assessment of cardiac remodeling after myocardial infarction. Translational medicine. 2016; 3(6): 62-72.

6. Karpov A.A., Ivkin D.Yu., Dracheva A.V. Modeling of postinfarction heart failure by occlusion of the left coronary artery in rats: a technique and methods of morphofunctional evaluation. Biomedicine. 2014; 3: 32-48.

7. Kulikov A.N., Okovitiy S.V., Ivkin D.Yu. Effects of empagliflozin in an experimental model of chronic heart failure in rats with normoglycemia. Journal of heart failure. 2016. V. 17. № 6 (99). Pp. 454-460.

8. Kazachenko A.A., Okovityy S.V., Kulikov A.N., Ivkin D.Yu., Shustov E.B. Experimental modeling of chronic heart failure. Biomedicine. 2013; 3: 41-48.

9. Krauz V.A., Abyshev A.Z., Ivkin D.Yu., Luzhanin V.G. Evaluation of the antiarrhythmic effect of new combined heterocyclic compounds, their efficacy and safety. Bulletin of the St. Petersburg State Medical Academy. I.I. Mechnikov. 2009; 4 (33):154-156.

10. Tyukavin A.I., Belostotskaya G. B., Golovanova T.A. Stimulation of proliferation and differentiation of rat myocardial resident cells by apoptotic cardiomyocyte bodies. Cell technology in biology and medicine. 2015; 1: 25-28.

11. Ivkin D. Yu., Lisitskiy D. S., Chistyakova E. Yu. It is important that the microRNA is predictive and informative. Russian Biomedical Research. 2016; 1(1): 4-16.

12. Shustov E. B., Ivkin D. Yu. Micro-RNA as an object of pharmacological effects. Biomedicine. 2014; 3: 106.

13. Weinstein V. A., Teslev A. A., Sorokin V. V. Pharmaceutical composition with antiischemic and antioxidant activity and how to obtain it. The patent for the invention of RUS 2013153684 from 03.12.2013.

14. Ivkin D.Yu., Luzhanin V.G., Karpov A.A. Embinin is a promising cardiotonic agent of natural origin. Development and registration of medicines. 2018; 3 (24): 166-170.

ИССЛЕДОВАНИЕ СОРБЦИОННЫХ СВОЙСТВ КАШ ПО ОТНОШЕНИЮ К ТЯЖЕЛЫМ МЕТАЛЛАМ НА ПРИМЕРЕ ИОНОВ ЖЕЛЕЗА (III) И МЕДИ (II)

Левин Е.А., уч. 11 класса
Руководитель: **Подкопаева И.Н.**, учитель химии
МАОУ «Гуманитарный лицей» г. Пскова,
180000, Псков, ул. Ленина, д. 10, Российская Федерация

E-mail: eugene.levin.97@mail.ru

Проведено исследование по определению сорбционных свойств различных видов каш по отношению к ионам железа (III) и меди (II) .

Ключевые слова: *каши, сорбционные свойства, ионы железа (III) и меди (II), спектрофотометрический метод исследования.*

Интерес к правильному питанию в современном обществе постоянно растет. Важнейшим компонентом полноценного рациона человека являются каши. Они обладают сорбционной активностью по отношению к молекулам воды, токсинам, тяжелым металлам, канцерогенам за счет содержания пищевых волокон.

Цель исследования: оценить сорбционные свойства различных видов каш, по отношению к ионам железа (III) и меди(II).

Объекты исследования: каши из злаковых и бобовых (14 видов).

Предмет исследования: сорбционная способность каш.

Метод исследования: спектрофотометрический.

Экспериментальная часть

Для определения ионов железа (III) и меди (II) мы использовали спектрофотометрический метод. Измерение концентрации ионов железа (III) и меди (II) в растворе проводили на спектрофотометре ПЭ-5400УФ при длине волны λ = 490нм и 430нм соответственно.

Ионы железа (III) в растворах определяли реакцией с роданид-ионами в кислой среде с образованием соединения красного цвета [2]:

$$Fe^{3+}+3\ SCN^{-}= Fe(SCN)_3 \quad (1)$$

Ионы меди определяли реакцией с диэтилдитиокарбаматом натрия в слабощелочном растворе с образованием соединения желтого цвета (1):

$$2(C_2H_5)_2NCS_2^- + Cu^{2+} \rightarrow Cu[(C_2H_5)_2NCS_2]_2 \quad (2)$$

Расчет концентраций производили по формуле:

$$C_{Men+} = C_x \cdot (\frac{50}{V_{пр}}), \quad (3)$$

где C_x– содержание металла, найденное по калибровочному графику (Приложение I, таблица 1 и 2), мг/л;

$V_{пр}$ – 25 мл исследуемого раствора; 50 – объем мерной колбы.

Результаты исследования сорбционной активности различных видов каш по отношению к ионам железа и меди представлены на рис. 1, 2.

Расчет убывания концентрации ионов металлов в растворах, %, производили по формуле:

$$C_1(Me^{n+}) – C_2(Me^{n+}) /C_1(Me^{n+})\cdot 100\%,$$

где $C_1(Me^{n+})$ – концентрация ионов в модельном растворе;

$C_2(Me^{n+})$ – концентрация ионов после эксперимента.

Результаты расчетов убывания концентрации ионов железа и меди, %, в растворах, подвергшихся сорбционному воздействию различных видов каш, представлены на рис. 3, 4.

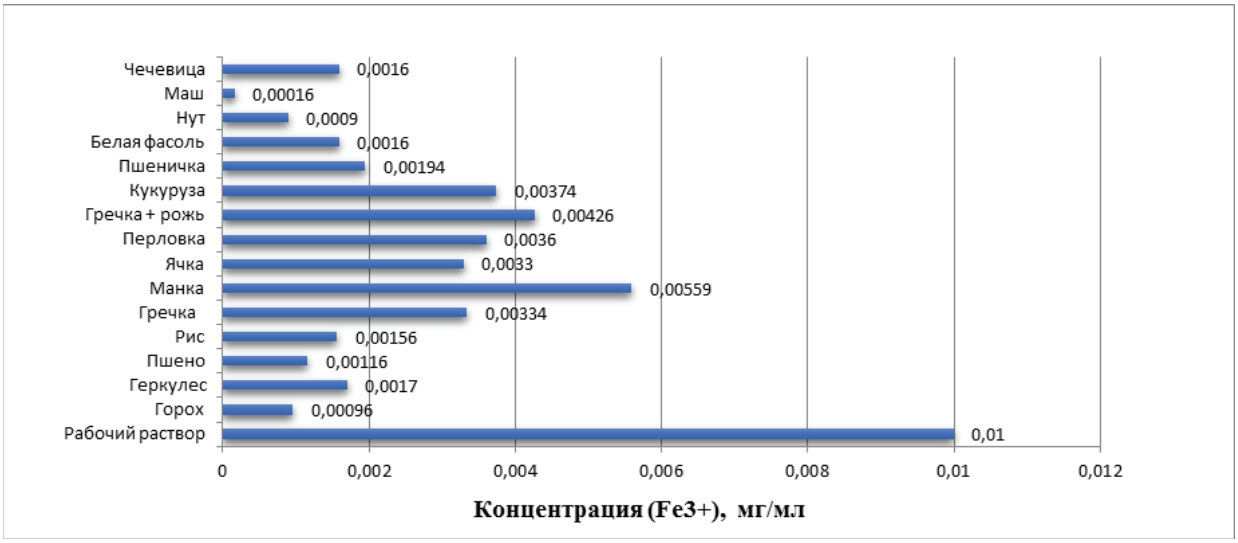


Рис. 1. Концентрация ионов железа (III), мг/мл в растворах, подвергшихся сорбционному воздействию различных видов каш

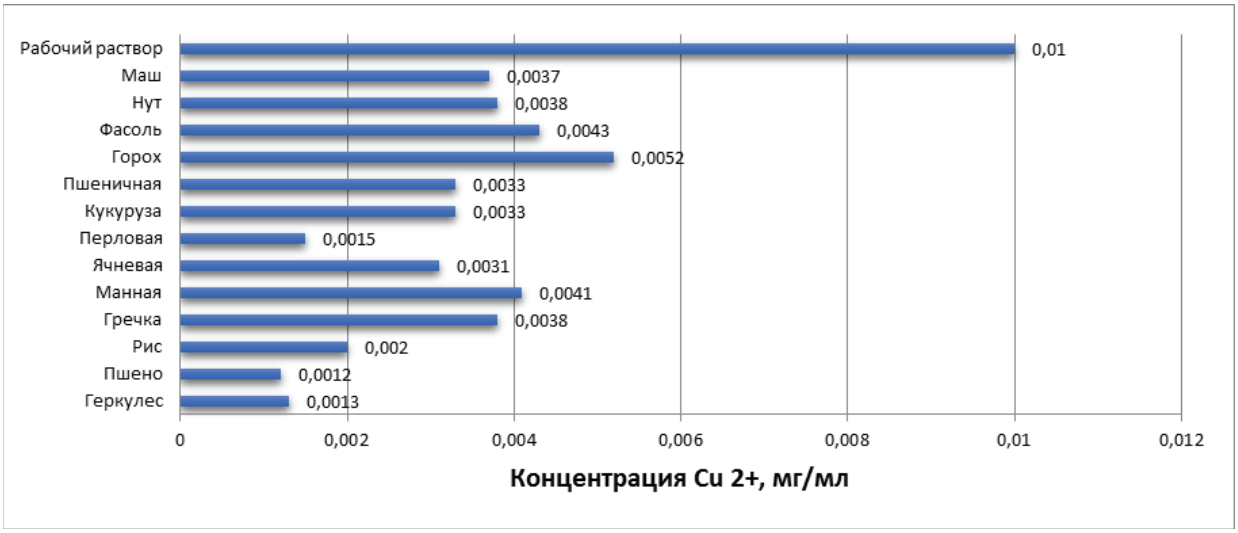


Рис. 2. Концентрация ионов меди (II), мг/мл в растворах, подвергшихся сорбционному воздействию различных видов каш

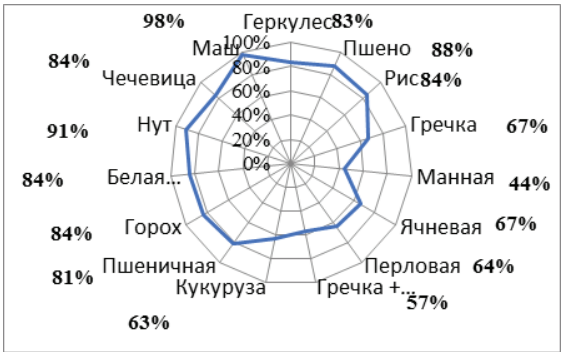


Рис. 3. Сорбционная способность каш по отношению к ионам железа(III), %

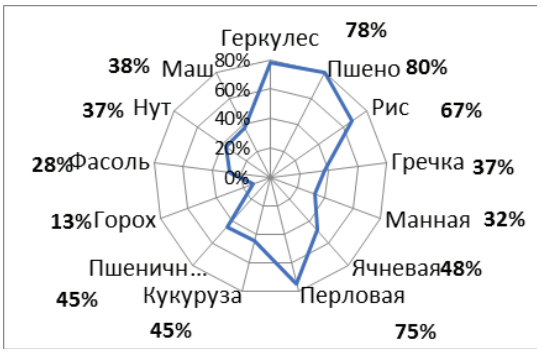


Рис. 4. Сорбционная способность каш по отношению к ионам меди (II), %

Сравнительные результаты убывания концентрации ионов железа (III) и меди (II),%, в растворах, подвергшихся сорбционному воздействию различных видов каш, представлены на рис. 5.

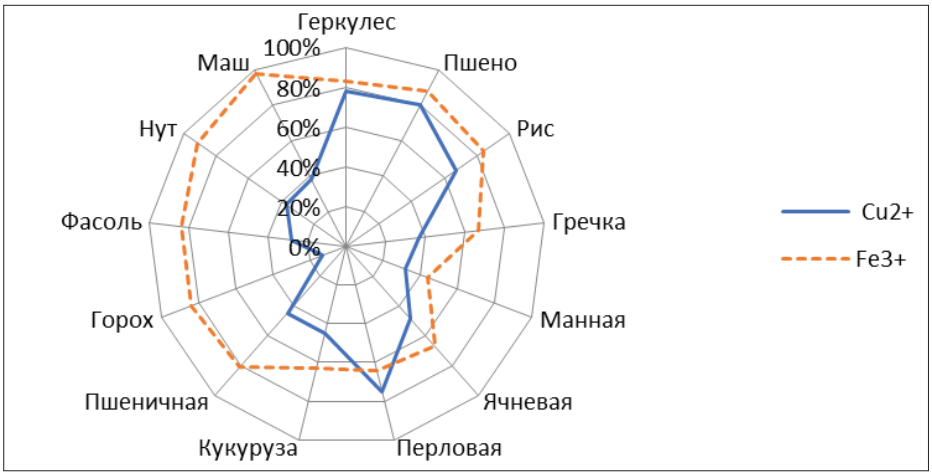


Рис. 5. Сравнительные результаты убывания концентрации ионов железа (III)и меди (II)

Обсуждение результатов и выводы

По результатам проведенных исследований установлено, что все каши имеют высокую сорбционную активность по отношению к ионам железа (III), наблюдается убывание содержания ионов железа(III) на 44-98% от начальной концентрации в модельном растворе. Самый высокий результат показали бобовые: маш – 98% и нут – 91% поглощения, самый низкий результат у манной крупы – 44%.

Установлено, что высокую сорбционную активность по отношению к ионам меди имеют каши, изготовленные из риса, пшена, геркулеса и перловки: от 67 до 80%, бобовые, напротив, имеют более низкие показатели поглощения: горох-13%, фасоль-28%. В ходе исследования доказан селективный характер сорбционной активности каш по отношению к ионам различных металлов на примере железа и меди.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков В.Н., Давтян М.Л. Определение химического состава и качества природных, продуктов питания и минерального нерудного сырья. Псков, ПГПУ, 2007. [Электронный ресурс]: http://505days.com/Fizikohimicheskie-metody-analiza/Opredelenie-zheleza/

2. Определение железа [Электронный ресурс]: http://505days.com/Fizikohimicheskie-metody-analiza/Opredelenie-zheleza/

3. Медь – характеристика действия на организм человека, а также ее свойств пользы и вреда; избыток и недостаток элемента; список продуктов, в которых содержится [Электронный ресурс]: http://xcook.info/makrojelementy/med.html

SUMMARY

RESEARCH ON SORPTION CHARECTERISTTICS OF CEREAL REGARDING THE HEAVY MATALS ON AN EXAMPLE OF IRON IONS (III) AND COPPER (II)

Levin E.A., 11th grade
Municipal autonomous educational institution “Humanitarian lyceum”
10, Lenina st., 180000, Pskov, Russian Federation

A study to determine the sorption properties of different types of porridges in relation to ions of iron (III) and copper (II).

Key words: *porridge, sorption properties, iron (III) and copper (II) ions, optical density, spectrophotometric research method.*

REFERENCES

1. Volkov V.N., Dyavtyan M.L. Determination of chemical consistency and quality of natural food and non-metallic minerals. Pskov, PGPU, 2007. [Electronic resource]: http://505days.com/Fizikohimicheskie-metody-analiza/Opredelenie-zheleza/

2. Definition of iron [Electronic resource]:http://505days.com/Fiziko himicheskie-metody-analiza/Opredelenie-zheleza/

3. Copper is a characteristic of the action on the human body, as well as its properties of benefit and harm; excess and lack of the element; list of products that contain [Electronic resource]: http://xcook.info/makrojelementy/med.html

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНДЕКСА ЗАГРЯЗНЕНИЯ ВОДЫ (ИЗВ) В НЕКОТОРЫХ ОЗЕРАХ НА ТЕРРИТОРИИ НАЦИОНАЛЬНОГО ПАРКА «СЕБЕЖСКИЙ» ПСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Матросов Е.В., уч. 11 класса
180000, Псков, ул. Ленина, д. 10, Российская Федерация
Руководитель: **Старикова Ю.А.**, 3 курс
ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический
университет им. Д.И. Менделеева, г. Москва

E-mail*:* matrosov-2001@list.ru

Работа посвящена вопросам проведения исследования с целью определения индекса загрязнения воды в ряде озер национального парка «Себежский» (СНП) на территории Псковской области.

Ключевые слова: *вода, пробы воды, индекс загрязнения воды, показатель качества воды, ПДК (предельно допустимая концентрация).*

Актуальность данного исследования обусловлена реализацией на территории Псковской области Федеральной целевой программы «Развитие водохозяйственного комплекса Российской Федерации в 2012-2020 годах», одной из приоритетных задач которой является усовершенствование и развитие мониторинга водных объектов [1].

Цель исследования. Выявить водоемы с превышением ПДК, а также определить индекс загрязнения воды в некоторых озерах национального парка «Себежский».

Объекты исследования. Озера национального парка «Себежский»:

Озерявки, Зеленец, Себежское, Мидино, Ороно, Белое, Омелуха, Глыбуха, Круповское, Нечерица, Глубокое, Островно.

Методы исследования: титриметрический, потенциометрический, визуально-колориметрический, турбодиметрический.

Экспериментальная часть

Анализ существующего состояния водных объектов в Псковской области показывает, что практически все водоисточники, как поверхностные, так и подземные, подвергались антропогенному и техногенному воздействию с различной степенью интенсивности. Вследствие этого, важность контроля качества воды увеличивается с каждым годом, что делает тему данного исследования актуальной.

Исследование озер СНП проводилось в июне-июле 2017, 2018 г.г. в составе детской комплексной краеведческой экспедиции «Истоки». Материалами для исследований являлись пробы воды, взятые в водоемах СНП. Анализ отобранных проб проведен по следующим показателям: pH, общая жесткость, общее железо, аммоний, хлориды, сульфаты, нитраты, нитриты, формальдегиды, ортофосфаты, карбонаты, цветность, ПАВ, сумма металлов, мутность, медь, железо, гидрокарбонаты.

Анализ проб воды проводился в полевых условиях, непосредственно после взятия проб в соответствии с ГОСТ Р 51592-2000 [2]. В работе использовались следующие методы определения:

- титриметрический (карбонаты, гидрокарбонаты, щелочность, общая жесткость, хлорид-ионы, аммоний-катионы, цветность, мутность);
- визуально-колориметрический (нитрат-ионы, ортофосфат-ионы, нитрит-ионы, сумма металлов, общее железо, ПАВ);
- потенциометрический (pH);
- турбодиметрический (сульфаты) [3].

Каждый из показателей качества воды в отдельности несет определенную информацию, но не может служить единственной мерой качества воды.

При наличии результатов анализов по достаточному качеству показателей

можно определять класс качества воды, который является интегральной характеристикой загрязненности поверхности вод. Таким показателем является индекс загрязнения воды (ИЗВ) [4]. Оценку качества воды можно произвести с помощью формулы расчета ИЗВ:

$$ИЗВ = \frac{\sum_{i=1}^{G} \frac{Ci}{ПДК}}{6} \quad (1)$$

где: *Ci* – среднее значение определяемого показателя за период наблюдений (при гидрохимическом материале – это среднее значение за год): ПДК – для данного загрязняющего вещества; 6 – число показателей, использованных для расчета.

В зависимости от величины ИЗВ участки водных объектов подразделяют на классы (Таблица 1). Индексы загрязнения воды сравнивают для водных объектов одной биогеохимической провинции и сходного типа, для одного и того же водотока (по течению, во времени, и так далее).

Таблица 1

Величина ИЗВ	Класс качества воды	Оценка (характеристика) качества воды
Менее или равно 0,2	I	Чистая
Более 0,2-1,0	II	Относительно чистая
Более 1,0-2,0	III	Умеренно загрязненная
Более 2,0-4,0	IV	Загрязненная
Более 4,0-6,0	V	Грязная
Более 6,0-10,0	VI	Очень грязная
Свыше 10,0	VII	Чрезвычайно грязная

ХАРАКТЕРИСТИКИ ИНТЕГРАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ВОДЫ

Мониторинговые исследования проводились на территории озер СНП: Озерявки, Зеленец, Себежское, Мидино, Ороно, Белое, Омелуха, Глыбуха, Круповское, Нечерица, Глубокое, Островно.

Результаты гидрохимического анализа воды в водоемах СНП, полученные в 2017, 2018 г.г. представлены в таблицах 2, 3 (Приложения I, II).

Для озер Зеленец, Глубокое, Белое и Островно, у которых было выявлено превышение ПДК по наибольшему количеству показателей, был рассчитан индекс загрязнения воды по формуле (1). Результаты расчетов представлены в таблице 4.

Таблица 4

№	Место взятия пробы	ИЗВ		Класс качества воды		Характер качества	
		2017	2018	2017	2018	2017	2018
1	оз. Зеленец	0,9	2,11	II	IV	Относительно чистая	Загрязненная

№	Место взятия пробы	ИЗВ		Класс качества воды		Характер качества	
		2017	2018	2017	2018	2017	2018
2	оз. Глубокое	1,23	1,92	III	III	Умеренно загрязненная	Умеренно загрязненная
3	оз. Белое	1,32	1,17	III	III	Умеренно загрязненная	Умеренно загрязненная
4	оз. Островно	1,56	2,25	III	IV	Умеренно загрязненная	Загрязненная

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИЗВ В НЕКОТОРЫХ ВОДОЕМАХ СЕБЕЖСКОГО РАЙОНА

Используя данные, полученные в 2000-2015г.г., а также результаты 2017, 2018 г.г. по озерам Зеленец и Белое мы проследили динамику изменений. Класс качества воды оз. Зеленец в эти годы варьируется от 1 до 4, то есть, от «чистой» до «загрязненной». Класс качества воды оз. Белое в разные годы менялся от 1 до 3 (от «чистой» до «умеренно загрязненной»). Результаты анализа данных приведены в таблице 5.

Таблица 5

КЛАССЫ КАЧЕСТВА ВОДЫ НЕКОТОРЫХ ОЗЕР СНП с 2000 по 2018 годы

Озера	2000	2002	2003	2004	2006	2008	2009	2010	2011	2015	2017	2018
Белое	III	III	II	II	II	-	I	I	-	I	III	III
Зеленец	I	II	II	II	II	II	II	I	I	-	II	IV

Обсуждение результатов и выводы

1. По результатам исследований 2017 в ряде озер было выявлено превышение ПДК по таким показателям: pH, аммоний, нитриты, ПАВ, мутность, сумма металлов и цветность. В 2018 году – по pH, ПАВ, мутности, цветности, меди, железу и сумме металлов.

2. На основании полученных данных был рассчитан ИЗВ для озер Зеленец, Глубокое, Белое и Островно за 2017 и 2018 годы, а также определен характер и класс качества воды в этих озерах. Результаты исследований показывают резкое ухудшение качества воды в оз. Зеленец от «относительно чистой» до «загрязненной» и в оз. Островно от «умеренно загрязненной» до «загрязненной». Это объясняется тем, что рядом с озерами находятся крупнейшие источники загрязнения – агропромышленный комплекс и фермерские хозяйства, которые динамично развиваются в последние годы. Также эти озера находятся возле крупных стоков рыбоводных и лесных хозяйств. Еще одна из причин – это атмосферное загрязнение, а также загрязнение подземных вод вокруг городов бытовыми стоками, которые в дальнейшем вливаются в озера.

3. С использованием данных экспедиций 2000-2015 г.г. был проведен сравнительный анализ изменений характера и класса качества воды озер Белое и Зеленец с 2000 по 2018 год. Качество воды в оз. Зеленец 2000 по 2017 г.г. оставалось достаточно стабильным (от «чисто» до «относительно чистой»). В 2018 году наблюдается резкое ухудшение показателей – до IV класса и характера качества «загрязненная». Сходная динамика наблюдается и в оз. Белое, характер качества воды изменился от «чистой» до «умеренно загрязненной». Причины этих изменений рассмотрены выше.

4. Полученные результаты свидетельствуют о том, что необходимо проводить ежегодный мониторинг качества вод для выявления и прогнозирования возможного ухудшения качества вод озер СНП, и контроля уровня антропогенного влияния на них.

ЛИТЕРАТУРА

1. Перечень государственных программ Российской Федерации и федеральных целевых программ, предполагаемых для реализациина территории Псковской области в 2017 году и в плановом периоде 2018 и 2019 годов [Электронный ресурс]: http://economics.pskov.ru/node/1371.

2. ГОСТ Р 51592 – 2000 «Вода. Общие требования к отбору проб».

3. Муравьев А.Г., Оценка экологического состояния природно-антропогенного комплекса: Учебно-методическое пособие. Издание дополн. расширенное – СПб.: Крисмас +, 2000 – 128 с.

4. Муравьев А.Г. Руководство по определению показателей качества воды полевыми методами. 3-е изд., доп. и перераб. – СПб.: «Крисмас+», 2004.-248 с.

SUMMARY

DETERMINATION OF THE WATER POLLUTION INDEX (WPI) IN SOME LAKES ON THE TERRITORY OF THE NATIONAL PARK "SEBEZHSKY" OF THE PSKOV REGION

Matrosov E.V. 11th form
Municipal autonomous educational institution "Humanitarian lyceum", in Pskov,
10, Lenina st., 180000, Pskov, Russian Federation

The work is devoted to the issues of conducting a study to determine the index of water pollution in a number of lakes of the Sebezhsky National Park (SNP) in the territory of the Pskov Region.

Keywords: *Water, water samples, water pollution index, water quality index, MPC (maximum permissible concentration).*

REFERENCES

1. The list of state programs of the Russian Federation and federal targeted programs intended for implementation on the territory of the Pskov region in 2017 and in the planning period of 2018 and 2019 [Electronic resource]: http: //economics.pskov.ru/node/1371.

2. STATE STANDARD R 51592 – 2000 "Water. General requirements for sampling.

3. Muravev AG, Evaluation of the ecological state of natural anthropogenic complex: Teaching manual. Edition 2nd, add. Expanded. – SPb.: Christmas +, 2000. – 128 p.

4. Muravev A.G. Guidelines for the determination of water quality indicators by field methods. 3rd ed., Ext. Ipererab. – SPb.: "Christmas +", 2004. – 248 p.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ ГРИППА

Паромов Е.А., уч. 11 класса
Руководитель: **Ивкин Д.Ю.**, к.б.н., доцент
Лицей №623 им. И.П. Павлова,
194356, Санкт-Петербург, ул. Есенина, 22, корп. 3, Российская Федерация

E-mail: aleksey.paromov@gmail.com

Проведён обзор современных рекомендаций по лечению гриппа и ОРВИ, показаны отличия нозологических форм, представлен анализ симптомов и клинических проявлений, особенностей профилактики и лечения. Проанализированы основные сведения о строении генома вирусов гриппа типа А, с учетом выделенных наиболее достоверно известных факторов патогенности. Показана сравнительная фармакологическая характеристика основных средств этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии.

Ключевые слова: *иммуномодуляторы, индукторы интерферонов, ОРВИ, патогенетические средства, противовирусные препараты, этиотропные лекарственные средства.*

В зависимости от тяжести течения выделяют легкую, средне-тяжелую, тяжелую (токсическую) и гипертоксическую формы. Тяжесть болезни определяется по температурной реакции, по выраженности синдрома интоксикации, по наличию и выраженности поражения центральной нервной системы и сердечно-сосудистой системы (см. таблицу 1).

Таблица 1

Патогенез нарушений в различных органах и системах при гриппе

Симптомы	Причины возникших нарушений
Головная боль, головокружение, иногда явления менингизма	Прямое токсическое действие вируса и метаболитов на нервные клетки Повышение внутричерепного давления
Лихорадка	Пирогенное действие вируса
Кашель, саднение и боль за грудиной, насморк	Поражение вирусом слизистой оболочки, некроз и отторжение эпителиальных клеток
Носовое кровотечение, иногда петехии на слизистых оболочках	Повышение проницаемости и ломкости сосудов, Циркуляторные расстройства
Повышение и снижение АД, склонность к коллапсу, тахикардия и брадикардия, гиперемия лица	Колебание тонуса симпатической и парасимпатической частей вегетативной нервной системы
Ноющая боль в мышцах, костях	Интоксикация

При выраженной симптоматике в течение первых 48 часов необходима блокада репликации вируса до начала генерализации инфекционного процесса и развития устойчивой виремии, за счет приема противовирусных препаратов, таких как Ремантадин, Альгирем, Полирем (блокаторы ионного канала), Озельтамивир и Занамивир (ингибиторы нейраминидазы), Арбидол (ингибитор слияния), Контрикал, Амбен (Ингибиторы протеаз). В дополнении к этиотропным препаратам применяются препараты, приведенные в таблице 2.

Таблица 2

Препараты для лечения и профилактики гриппа

Группы препаратов	Препараты
Вирулицидные препараты	Теброфен, Флореналь, Оксолиновая мазь
Препараты интерферона	Ингарон, Альфарона, Реаферон
Индукторы интерферона	Арбидол, Циклоферон, Амиксин, Кагоцел
Иммуномодуляторы	Рибомунил, Ликопид, Полиоксидоний

Объектами исследования послужили методические рекомендации по диагностике и лечению гриппа [1] с учетом понимания действия детерминант вирулентности вирусов гриппа типа А. Изменение рецепторной специфичности и тропизма вируса H1N1 pdm09 связано с изменениями в структуре рецептор-связывающего сайта в первой субъединице гемагглютинина (позиции 222 и 223). Наиболее часто определяли аминокислотные замены в позициях гемагглютинина D222G/N (замена аспарагиновой кислоты на глицин или аспарагин) и Q223R (замена глютамина на аргинин).

Для этиотропной терапии H1N1 pdm09 не применяются препараты адамантанового ряда – ингибиторы функционирования протонных каналов (ремантадин и амантадин). Молекулярными маркёрами резистентности является наличие сайта N_{31} (вместо S_{31} у чувствительных штаммов) в белке M2. Вместе с тем, белок NA содержит E_{119}, H_{275}, R_{293}, N_{295}, что является маркёром чувствительности вируса к ингибиторам нейраминидазы осельтамивиру и занамивиру (Тамифлю®, Реленза®) – резистентные варианты содержат V_{119}, Y_{275}, K_{293}, S_{295}. При отсутствии ответа на первичную терапию, возможно назначение двойной антивирусной терапии: Ингавирин® (повышает экспрессию рецептора интерферона первого типа IFNAR на поверхности эпителиальных и иммунокомпетентных клеток) + осельтамивир.

Для патогенетической терапии используются: нормализация ферментативной активности белков; ограничение местной воспалительной реакции за счет применения противовоспалительных препаратов и антиоксидантная защита от активных форм кислорода, продуцируемых в очаге воспаления (N-ацетилцистеин (NAC), Инфлюнет®).

На ранней стадии развития воспалительной реакции эффективным является уменьшение проницаемости капилляров для иммунокомпетентных клеток (ингибитор протеолиза – апротинин) [4].

В этом контексте более предпочтительным является профилактика заболевания за счет повышения резистентности организма к возбудителям гриппа и других ОРВИ такими способами, как закаливающие процедуры и использование поливитаминных препаратов, а также в своевременном проведении вакцинации. В сезон 2018 – 2019 были рекомендованы инактивированные вакцины содержащие – гемагглютинин актуальных штаммов гриппа А (H1N1, H3N2) и В: Совигрипп® (субъединичная); Инфлювак® (субъединичная); Гриппол® (тривалентная, полимер-субъединичная).

При отсутствии должного лечения в условиях снижения местного иммунитета дыхательных путей течение заболевания может осложниться присоединением бактериальной инфекции. Особенно часто встречаются отиты, гнойные ларинготрахеиты, пневмония.

Выводы

Понимание строения и механизмов репликации, осознание вирусов в качестве генетически целостных объектов (совокупность индивидуальных генов которых сложилась в эволюции в результате взаимодействий с генетическими системами хозяина), действий детерминант вирулентности позволяет эффективно применять препараты и стратегии лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Методические рекомендации по диагностике и лечению гриппа. // Министерство здравоохранения российской федерации, Москва, 2016.

2. Киселев О.И. Геном пандемического вируса гриппа A/HlNlv-2009. – М.: Издательство «Димитрейд График Групп», 2011. – 164 с.

3. Э.Г. Деева. Грипп. На пороге пандемии: руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 208 с.: ил.

4. Киселев О.И., Цыбалова Л.М., Покровский В.И. Грипп. Эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. М.: МИА, 2012: 491.

SUMMARY

MODERN ASPECTS OF PREVENTION AND FLU THERAPY

Paromov E.A., 11th grade
Licej №623 name by I.P. Pavlov;
22, korp. 3, Esenina ul., St. Petersburg, 194356, Russian Federation

A review of current recommendations for the treatment of influenza, showing differences in nosological forms, analysis of symptoms and clinical manifestations, features of prevention and treatment.

Keywords: *Immunomodulators, Interferon inductors, ARVI, Antiviral preparations.*

REFERENCES

1. Metodicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju grippa. // Ministerstvo zdravoohranenija rossijskoj federacii, Moskva, 2016.

2. Kiselev O.I. Genome of pandemic influenza A/HlNlv – 2009/10 virus. – M.: Izdatel'stvo «Dimitrejd Grafik Grupp», 2011. – 164 s.

3. Je.G. Deeva. Gripp. Na poroge pandemii: rukovodstvo dlja vrachej. – M.: GJeOTAR-Media, 2008. – 208 s.: il.

4. Kiselev O.I., Cybalova L.M., Pokrovskij V.I. Gripp. Jepidemiologija, diagnostika, lechenie, profilaktika. M.: MIA, 2012: 491.

СИНТЕЗ 2,2'-[(6-МЕТИЛПИРИМИДИН-2,4-ДИИЛ)БИС(3-ФЕНИЛ-1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-1,5-ДИИЛ)]ДИПРОПАНОВОЙ КИСЛОТЫ

Рудик Д., Жидков Н., уч. 11 класса
ГБОУ Академическая гимназия №56,
197022, Каменноостровский пр., 42Б, Санкт-Петербург, Российская Федерация
Руководитель: **Алексеева Л.Н.**
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: *lilia.ovsyannikova@pharminnotech.com*

Получено соединение 2,2'-[(6-метилпиримидин-2,4-диил)бис(3-фенил-1*H*-1,2,4-триазол-1,5-диил)]дипропановая кислота. Установлен потенциал биоактивности полученных соединений посредством виртуального скрининга с помощью программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances).

Ключевые слова: *4-гидрокси-2-метил-5-фенил-6Н-1,3-оксазин-6-он, 2,2'-[(6-метилпиримидин-2,4-диил) бис(3-фенил-1Н-1,2,4-триазол-1,5-диил)] дипропановая кислота, 2,4-дигидразинил-6-метилпиримидин.*

Исследование 1,2,4-триазолов и их производных занимает важное место в химии гетероциклических соединений. Данные соединения обладают широким спектром биологической активности: противоопухолевой, противосудорожной, антимикотической, противовоспалительной, анальгетической и другими видами активности. Несмотря на кажущееся многообразие, представленных в литературе производных 1,2,4-триазола [1,2,3,4], в ней отсутствуют сведения о синтезе и биологической активности 2,2'-[(6-метилпиримидин-2,4-диил)бис(3-фенил-1*H*-1,2,4-триазол-1,5-диил)]дипропановой кислоты.

Экспериментальная часть

Нами было установлено, что проведение реакции 2,5-замещённых 4-гидрокси-6*H*-1,3-оксазин-6-она I с 2,4-дигидразинил-6-метилпиримидином II в среде абсолютного метанола при температуре 18-20 ^{0}C, в течение 45 часов приводит к образованию ожидаемой 2,2'-[(6-метилпиримидин-2,4-диил)бис(3-фенил-1*H*-1,2,4-триазол-1,5-диил)]дипропановой кислоты III с выходом 72%. С целью уменьшения времени проведения реакции была предложена замена растворителя на этилацетат. В результате время процесса увеличилось до 58 часов, а выход уменьшился до 45%, что на наш взгляд, связано с уменьшением растворимости исходных соединений в этилацетате. В качестве побочных продуктов образовывались смолистые, трудно идентифицируемые примеси. Также в качестве растворителя была выбрана уксусная кислота, которая позволила повысить выход 2,2'-[(6-метилпиримидин-2,4-диил)бис(3-фенил-1*H*-1,2,4-триазол-1,5-диил)]дипропановой кислоты III до 80% и уменьшить продолжительность процесса до 3 часов (рис. 1).

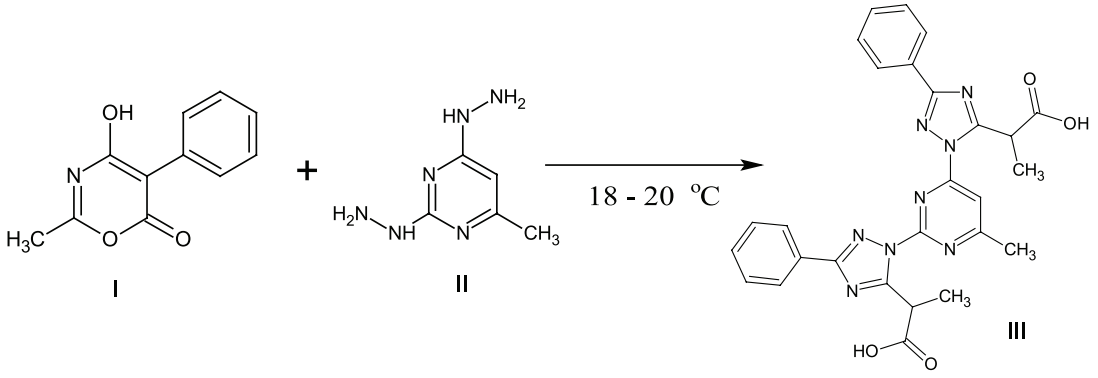


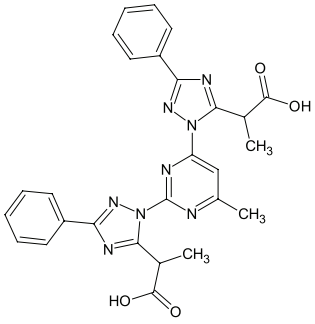
Рис. 1.

Очистку продукта реакции проводили переосаждением. Подлинность полученного соединения доказывали методом тонкослойной хроматографии (ТСХ).

Для полученного соединения 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			
	Противовоспалительная активность	Ингибитор прикрепления ВИЧ	Анальгезирующая активность	Противовирусная активность
	0,315	0,523	0,063	0,296

Как видно из таблицы 1, с усложнением структуры заместителя (фенильный), значительно повышается вероятность проявления изучаемых видов биологической активности.

Выводы

1. Получена биологически активная 2,2’-[(6-метилпиримидин-2,4-диил)бис(3-фенил-1*H*-1,2,4-триазол-1,5-диил)]дипропановая кислота.

2. Использование компьютерной программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) позволило быстро, без существенных экспериментальных затрат, определить биологическую активность 2,2’-[(6-метилпиримидин-2,4-диил)бис(3-фенил-1*H*-1,2,4-триазол-1,5-диил)] дипропановой кислоты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Овсянникова, Л.Н. Особенности реакций 2,5-замещённых 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. // ЖОРХ 2016. Т.52. – Вып 4. – С. 617-618.

2. Овсянникова, Л.Н. Синтез и биологическая активность продуктов взаимодействия 1,3-оксазинов-6-онов с N-нуклеофильными реагентами / Л.Н. Овсянникова, Б.Ю. Лалаев, И.П. Яковлев, Г.В. Ксенофонтова // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – № 1(18). – С. 108-110.

3. Овсянникова, Л.Н. Биологическая активность новых производных триазолов / Л.Н. Овсянникова, Б.Ю. Лалаев, И.П. Яковлев, Н.А. Анисимова, Е.Н. Кириллова, Г.В. Ксенофонтова // Фармация. – 2017. – Т. 66. №3. – С. 47-50.

4. Овсянникова Л.Н. Реакции 1,3-оксазин-6-онов с бензтиазол-2-илгидразином / Овсянникова Л.Н., Фам Ань Туан, Ксенофонтова Г.В., Лалаев Б.Ю., Яковлев И.П. // IV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Инновации в здоровье нации»: сборник материалов конференции. – СПб, изд-во СПХФА 9-10 ноября 2016г. С. 463-465.

SUMMARY

SYNTHESIS OF 2,2’-[(6-METHYLPYRIMIDINE-2,4-DIYL)BIS (3-PHENYL-1H-1,2,4-TRIAZOLE-1,5-DIYL)]DITROPANOIC ACID

Rudik D., Zhidkov N., 11th grade
GBOU Academic Gymnasium №56;
42B, Kamennoostrovsky Ave., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

The compound 2,2’-[(6-methylpyrimidine-2,4-diyl)bis(3-phenyl-1*H*-1,2,4-triazole-1,5-diyl)] dipropanoic acid was obtained. The potential bioactivity of the obtained compounds was established through virtual screening using the PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) program.

Keywords: *4-hydroxy-2-methyl-5-phenyl-6H-1,3-oxazine-6-one, 2,2'-[(6-methylpyrimidine-2,4-diyl)bis(3-phenyl-1H-1,2,4-triazole-1,5-diyl)] dipropanoic acid, 2,4-dihydrazinyl-6-methylpyrimidine.*

REFERENCES

1. Ovsyannikova L.N., Lalaev B.Y., Yakovlev I.P., Semakova T.L. Features of reactions of substituted 2,5-hydroxy-4-6H-1,3-oxazin-6-ones with benzimidazol-2-yl-hydrazine. JORC 2016. V. 52(4). pp.617-618.

2. Ovsyannikova, L.N. Synthesis and biological activity of interaction products of 1,3-oxazin-6-ones with N-nucleophilic reagents / L.N. Ovsyannikova, B.Yu. Lalaev, I.P. Yakovlev, G.V. Ksenofontova // Drug development and registration. – 2017. – № 1 (18). – P. 108-110.

3. Ovsyannikova, L.N. Biological activity of new derivatives of triazoles / L.N. Ovsyannikova, B.Yu. Lalaev, I.P. Yakovlev, N.A. Anisimova, E.N. Kirillova, G.V. Ksenofontova // Pharmacy. – 2017. – T. 66. – №3. – P. 47-50.

4. Ovsyannikova L.N. Reactions of 1,3-oxazin-6-ones with benzthiazol-2-ylhydrazine / Ovsyannikova L.N., Fam An Tuan, Ksenofontova G.V., Lalaev B.Yu., Yakovlev I.P. // IV All-Russian Scientific-Practical Conference with International Participation "Innovations in the Nation's Health": a collection of conference materials. – SPb, publishing house SPHFA November 9-10, 2016. p. 463-465.

СИНТЕЗ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛИЛ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Сироткин А.Г., Ефимов С., уч. 11 класса
ГБОУ школа №197,
191123, г. Санкт-Петербург, ул. Фурштатская, д. 29а
Руководитель: **Алексеева Л.Н.**
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: lilia.ovsyannikova@pharminnotech.com

Получен ряд новых 2-(1,3-дизамещенных-1,2,4-триазол-5-ил) карбоновых кислот. Установлен потенциал биоактивности полученных соединений посредством виртуального скрининга с помощью программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances).

Ключевые слова: *2,5-дизамещённый-4-гидрокси-6H-1,3-оксазин-6-он, 2-(1,3-дизамещенная-1,2,4-триазол-5-ил)карбоновая кислота, 3-гидразинилхиноксалин-2-он.*

Химия гетероциклических соединений является одной из ведущих направлений органической химии. Производные 1,2,4-триазолилкарбоновые кислоты обладают широким спектром биологической активности: анальгетической, сосудорасширяющей, противоопухолевой, бактерицидной, оказывает успокаивающее действие и т.д. Они используются как высокоэффективные добавки к фотоматериалам, проявляют фунгицидные, инсекцидные и гербицидные свойства. Поэтому поиск новых биологически активных веществ среди производных 1,2,4-триазолилкарбоновых кислот является важной задачей в современной органической химии.

Экспериментальная часть

Ранее [1,2,3,4] на кафедре органической химии СПХФУ были получены 1,3- оксазины с разными заместителями в положении 2 и 5 которые обладают различной биологической активностью, и изучены некоторые реакции их взаимодействия с нуклеофильными реагентами (фенилгидразином, гидразин гидратом, бензимидазол-2-илгидразином), однако реакции с 3-гидразинилхиноксалин-2-оном не были изучены.

Нами впервые были получены продукты взаимодействия 2,5-замещённых 4-гидрокси-6H-1,3-оксазин-6-он (1) (а-в) с 3-гидразинилхиноксалин-2-он (2) в среде полярного органического растворителя (метанол), причём смесь перемешивают на магнитной мешалке в течение 40-45 часов при температуре 18-20 ^{0}C, полученный осадок отфильтровывают и промывают небольшими порциями этилацетата. Выход продукта составляет: 70-80% (рис. 1).

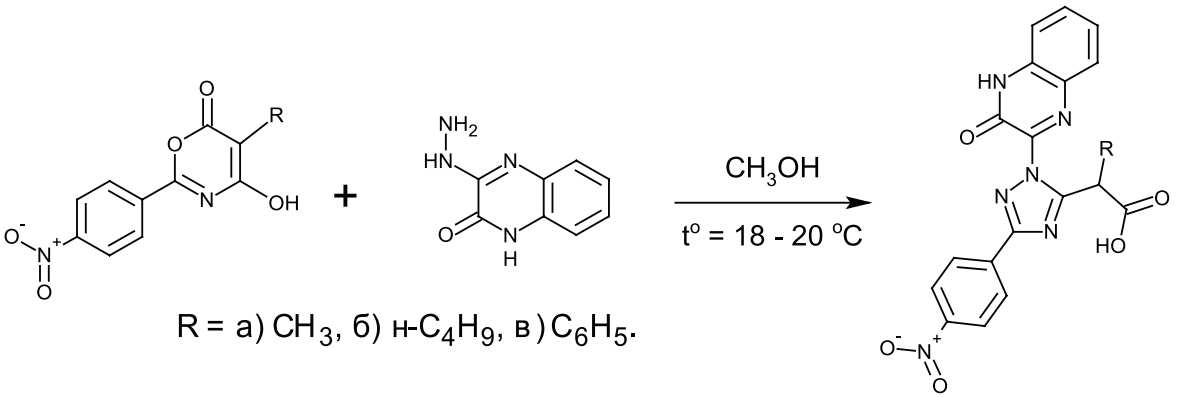


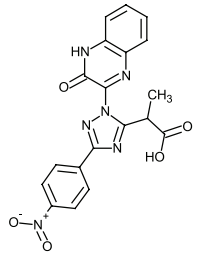
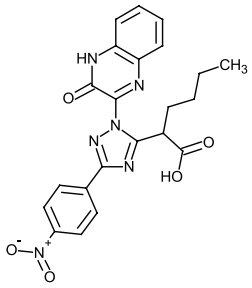
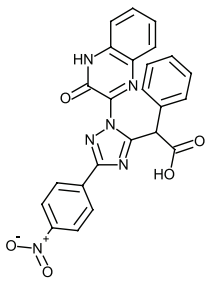
Рис. 1.

Очистку продуктов реакции проводили методом переосаждения. 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			
	Лечение острых неврологических расстройств	Ингибитор прикрепления ВИЧ	Лечение инсульта	Противовирусная
	0,745	0,553	0,556	0,417
	0,655	0,500	0,462	0,382
	0,855	–	0,606	0,487

Как видно из таблицы 1, с усложнением структуры заместителя (фенильный), значительно повышается вероятность проявления изучаемых видов биологической активности.

Выводы

1. Получены новые биологически активные 2-(1,3-дизамещенных-1,2,4-триазол-5-ил)карбоновые кислоты.

2. Использование компьютерной программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) позволило быстро, без существенных экспериментальных затрат, определить биологическую активность полученных 2-(1,3-дизамещенных-1,2,4-триазол-5-ил)карбоновых кислот.

ЛИТЕРАТУРА

1. Л.Н Овсянникова; Б.Ю. Лалаев; И.П Яковлев; Т.Л. Семакова. Особенности реакций 2,5-замещённых 4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин-6-онов с бензимидазол-2-илгидразином. ЖОРХ-2016. Т.52. – Вып 4.С. 617-618.

2. Овсянникова Л.Н., Ле Нгок Ан, Семакова Т.Л., Лалаев Б.Ю., Яковлев И.П. Тезисы докл. V научно-технической конф. студентов, аспирантов и молодых ученых (с международным участием) «Неделя науки-2015». СПб, 2015, с. 61.

3. Овсянникова Л.Н. Особенности реакции 2,5-замещённых-4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин-6-онов с гуанидин гидрохлоридом. / Л.Н. Овсянникова, Ле Нгок Ан, Б.Ю. Лалаев, В.Н. Куклин // 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 2015 г. – С. 122-123.

4. Овсянникова Л. Н., Фам А. Т., Лалаев Б. Ю., Яковлев И. П., Ксенофонтова Г. В. Реакция 1,3-оксазин-6-онов с 2,4-дигидразинил-6-метилпиримидином. Бутлеровские сообщения. 2016. Т48. №11. С. 23-26.

SUMMARY

SYNTHESIS OF NEW BIOLOGICALLY ACTIVE 1,2,4-TRIAZOLYL CARBOXYLIC ACIDS

Sirotkin A. G., Efimov S. 11th grade
GBOU school №197,
29 A, Furshtatskaya str., 191123, St. Petersburg, Russian Federation

Number of new 2-(1,3-disubstituted-1,2,4-triazol-5-yl) carboxylic acids was obtained. The potential of bioactivity of the obtained compounds was established through virtual screening using the PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) program.

Keywords: *2,5-disubstituted-4-hydroxy-6H-1,3-oxazin-6-one, 2-(1,3-disubstituted-1,2,4-triazol-5-yl) carboxylic acid, 3-hydrazinylquinoxaline- 2-on.*

REFERENCES

1. Ovsyannikova L.N., Lalaev B.Y., Yakovlev I.P., Semakova T.L. Features of reactions of substituted 2,5-hydroxy-4-6H-1,3-oxazin-6-ones with benzimidazol-2-yl-hydrazine. JORC 2016. V. 52(4). pp. 617-618.

3. Ovsyannikova L.N., Le Ngoc An, Semakova T.L., Lalaev B.Y., Yakovlev I.P. Abstracts of V Scientific and Technical Conf. of students, graduate students and young scientists (with international participation), “Science Week 2015”. St. Petersburg, 2015, pp.61.

4. Ovsyannikova L.N. Features of the reaction of 2,5-substituted-4-hydroxy-6H-1,3-oxazin-6-ones with guanidine hydrochloride. / L.N. Ovsyannikova, Le Ngoc An, B.Y. Lalaev, V.N. Kuklin // 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 2015. pp. 122-123.

4. Ovsyannikov L.N., Pham A.T. Lalaev B.Y., Yakovlev I.P., Ksenofontova G.V. Reaction of 1,3-oxazin-6-ones with 2.4-digidrazinil-6-methylpyrimidine. Butlerovoskie Soobshenia. 2016 V. 48. №11. pp. 23-26.

К ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОМУ ИЗУЧЕНИЮ КОРНЕЙ ДУДНИКА ЛЕСНОГО (*ANGELICA SYLVESTRIS*)

Французова П., уч. 11 класса
Руководитель: **Клемпер А.В.,** к. фарм. н.,
«Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
ГБОУ Академическая гимназия №56,
197022, Каменноостровский пр., 42Б, Санкт-Петербург, Российская Федерация

***E-mail**:* push01@inbox.ru

Проведены качественные реакции на основные группы БАВ, изучены особенности микроскопии поперечных срезов корней дудника лесного.

Ключевые слова: *дудник лесной, группы БАВ, микроскопия*.

Растения рода дудник (*Angelica*) широко распространены в умеренной и теплой зоне Земли. Многие из них (дудник лекарственный, дудник китайский и др.) широко используются в научной и народной медицине, как европейской, так и восточной. Действующими веществами являются кумарины, эфирные масла, флавоноиды, смолы. В лесной зоне России очень широко распространен дудник лесной (*Angelica sylvestris*), весьма сходный с дудником лекарственным, или дягилем (*Angelica archangelica*).

Цель работы: Первичная фитохимическая оценка корней дудника лесного как перспективного для медицины вида рода дудник, близкого к дягилю.

Задачи: Провести качественный анализ спиртового экстракта корней дудника лесного на основные группы БАВ; провести микроскопическое изучение корней дудника лесного на поперечных срезах.

Экспериментальная часть

Образцы были собраны в период с сентября по октябрь 2018 года на Карельском перешейке и в окрестностях г. Кировск, Ленинградская область.

Корни выкапывали, отряхивали от земли, отрезали надземную часть, промывали и сушили при температуре 40 градусов. Сырье измельчали до размера частиц 1-2 мм и экстрагировали 70% раствором спирта методом мацерации 1:10. Экстракт отфильтровывали, и с ним проводили качественные реакции на группы БАВ по традиционным методикам [1, 2, 3].

Установили наличие кумаринов, полисахаридов, флавоноидов. Сильный запах говорит о наличии эфирных масел. Не обнаружили сердечные гликозиды, алкалоиды, антраценпроизводные, сапонины, дубильные вещества.

Для подготовки к микроскопированию корни выдерживали в смеси хлоралгидрата и глицерина (1:1) в течение недели в теплом месте. Поперечные срезы делали бритвой, часть из них окрашивали раствором судана III для выявления локализации эфирных масел, часть – раствором флороглюцина в концентрированной хлористоводородной кислоте для выявления одревесневших элементов. Полученные микропрепараты рассматривали на увеличениях от малого (х120) до большого (х600) (рис. 1, 2, 3).

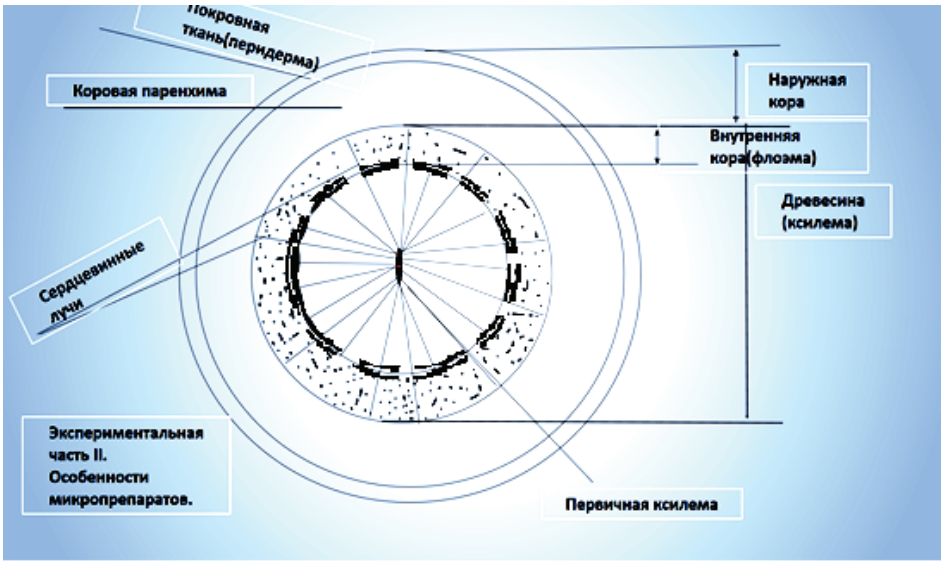


Рис. 1. Схема строения корня дудника лесного на поперечном срезе

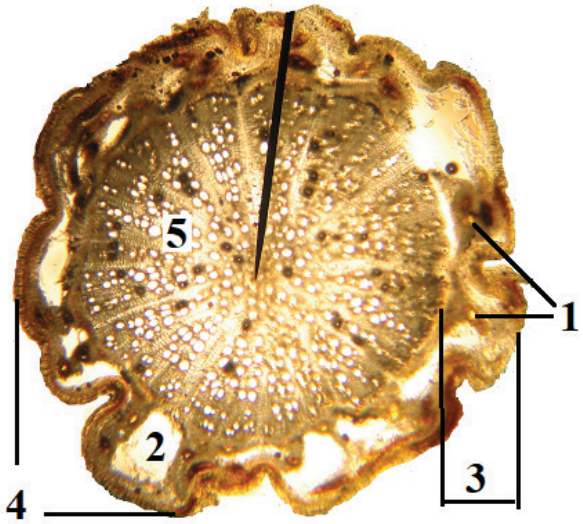


Рис. 2. Микропрепарат поперечного среза корня дудника лесного (малое увеличение).
1 – эфиромасличные канальцы, 2 – полости, 3 – кора, 4 – покровная ткань (перидерма), 5 – сосуды древесины

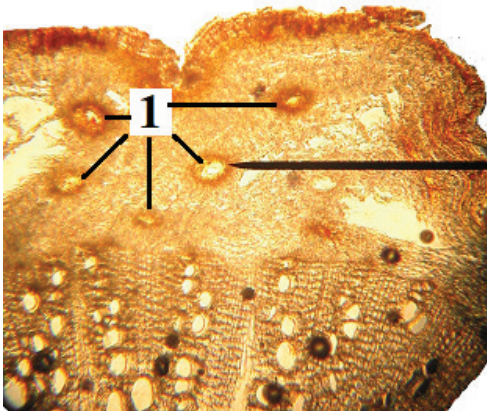


Рис. 3. Микропрепарат поперечного среза корня дудника лесного (большое увеличение).
1 – эфиромасличные канальцы

Выводы

В корнях дудника лесного установлено наличие эфирных масел (органолептически), кумаринов, полисахаридов, флавоноидов. Не обнаружены сердечные гликозиды, алкалоиды, антраценпроизводные, сапонины, дубильные вещества.

В результате микроскопического изучения установлено, что корни дудника лесного имеют вторичное строение, кора широкая с крупными межклетниками, рядом с которыми находятся многочисленные эфирномасличные канальцы. В ксилеме основной объем занимают сосуды, паренхимных элементов мало.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жохова Е.А, Разаренова К.Н, Теслов Л.С. Фитохимический и товароведческий анализ лекарственного растительного сырья. – СПб.: Изд. СПХФА. 2017. – 112 с.

2. Пряхина Н.И., Фомина Л.И., Жохова Е.В., Клемпер А.В. Анатомия растений (учебное пособие к лабораторным работам). – СПб.: Изд. СПХФА. 2017. – 80 с.

3. Государственная Фармакопея Российской Федерации, 14 издание Москва: 2018.

SUMMARY

TO PHARMACOGNOSTIC STUDY OF ROOTS ANGELICA SYLVESTRIS

Frantsuzova P., 11th grade
GBOU Academic Gymnasium №56;
42B, Kamennoostrovsky Ave., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

Qualitative reactions to the main groups of biologically active substances have been carried out, and features of microscopy of cross sections of the roots of the forest angelica have been studied.

Keywords: *forest angelica, group of biologically active substances, microscopy.*

REFERENCES

1. Zhokhova E.A., Razarenova K.N., Teslov L.S. Phytochemical and merchandising analysis of medicinal plant materials. SPb .: Ed. SPChFU. 2017:112.

2. Pryakhina N.I., Fomina L.I., Zhokhova E.V., Klemper A.V. Anatomy of plants (a manual for laboratory work). SPb .: Ed. SPChFU. 2017:80.

3. State Pharmacopoeia of the Russian Federation, 14th edition Moscow: 2018.

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

Абакумова Т.К. 460
Абдуллина Г.И. 580
Абрамов А.А. 462
Абрамова В.С. 186
Авдюхин И.Г. 465
Австрикова М.В. 820
Акимова Н.О. 76
Акуневич А.А. 370
Александрова Е.П. 478
Алексеева А.Е. 870
Алексеюк Е.Н. 15
Алишева Л.М. 458
Ананикова Н.А. 78
Андреева П.И. 188
Андрейко Т.А. 18
Андронникова Н.В. 22
Антонова И.Б. 582
Ароян М.В. 192
Арутюнян А.Г. 584
Аршакян М.А. 588
Асанова Г.Г. 373
Ахатаева У.А. 709

Б

Багаев И.А. 193
Бадажкова В.Д. 81, 472
Баева Д.С. 376
Базанова Е.С. 797
Батуева А.А. 196
Бачурина А.В. 199
Безусова Н.И. 202
Белова М.М. 476
Белокуров С.С. 226
Белоусова И.С. 203, 206
Белых М.А. 491
Беляева А.А. 714
Бережной А.В. 518
Березкина М.Э. 478
Биткина Т.А. 208
Болотина Ю.Д. 480
Большакова С.Э. 84
Бондарчук Е.В. 590
Бородина М.Е. 593
Буланова А.С. 25
Буланов М.Д. 377
Бунят А.В. 483

В

Валуева В.О. 595
Вальцева К.А. 210
Васильева П.А. 213, 598
Вишняков Е.В., 718
Владимирова К.В. 215
Власов А.Н. 380
Вовк Д.А. 219
Волкова М.В. 449, 486
Воробьёва В.В. 872
Вострикова А.М. 221
Врубель Е.Т. 659
Высоцкая А.А. 223

Г

Гаврилов Л.А. 90
Гайнутдинов М.Р. 602
Гарифуллин Р.Д. 226
Гвоздев С.В. 284
Генералова Ю.Э. 797
Глазунова А.В. 605
Голубев А.Н. 228
Гончаренко А.А 355
Гончаренко А.А. 567
Готлиб Р.А. 231
Готовщиц Д.Р. 382
Григорьева В.В. 609
Григорьева М.А. 87
Гришукова Е.А. 724
Громов И.А. 15
Гузнева И.И. 27
Гусева А.О. 726
Гусев А.В. 386
Гусев К.А. 219, 281

Д

Давлетьянова А.Ф. 612
Давыдова В.В. 388, 639
Данилов Л.Г. 219
Даян А.Л. 614
Дворяшин Ю.С. 390
Демакова Н.В. 488
Денисов М.А. 90
Дзейтова Л.М. 491
Дитковский Г.А. 94
Доломанжи И. 234
Домондон М. 523, 562
Дрожжачих М.С. 443
Дружининская О.В. 196

Дурягина Е.Н. 236
Душенькина А.Г. 239
Евсикова Д.В. 242

Е
Евстигнеева К.С. 245
Егоров А.Р. 493
Ежов П.И. 30
Елистратова Е.С. 617
Ермакова Д.В. 496
Ермалаева В.В. 392
Ерофеева Т.В. 729
Ерохина Т.С. 620
Ефимов С. 886
Ефремова К.Г. 622

Ж
Жигалина А.А. 96
Жидков Н. 884

З
Забавкина А.А. 182
Заблоцкая А.О. 491
Загвозкина А.С. 624
Загорулько Ю.Ю. 247
Зайцева С.А. 100
Зайцев С.А. 250
Закирова Э.М. 499
Закирова Э.Р. 738
Затолокина Е.С. 502
Зингалюк М.А. 732
Зорина Ю.В. 733

И
Ибрагимова Р.Р. 626
Иваницких А.С. 817
Иванова А.В. 736
Иванова В.А. 252
Иванова Е.М. 395
Иванова К.А. 631
Иванова М.С. 629
Иванова С.С. 870
Ивашкина Е.И. 738
Извеков Н.В. 634
Ильина А.А. 397, 822
Ильющенко А.Ю. 102
Иртегова А.О. 254
Исламов Д.Р. 401

К
Казанова А.Н. 105
Казанцева А.А. 386
Казымова И.В. 108
Каледюк Д.Д. 439
Календарова А.В. 257
Као Кунь Нга 380
Караваева А.С. 259
Караваева Л.И. 403
Касевич А.О. 242
Касымов И.Д. 271
Кириллов А.С. 406
Кирпикова К.Е. 32
Кислов А.С. 409
Князева И.Ю. 825
Князева С.П. 741
Ковалева К.А. 505
Кованева А.В. 112
Кодаш А.А. 263
Козлов Д.А. 465
Коледюк Д.Д. 411
Колесник Д.А. 115
Корнеева К.В. 637
Королева А.А. 458
Королевская О.С. 388, 639
Короткова О.И. 414
Косарева Д.Н. 27, 35, 56, 70, 73
Коцур Ю.М. 234, 266
Кочерба М.С. 642, 645
Краснова М.В. 510, 516
Краснова О.А. 508
Крошкина К.А. 513, 554, 570
Круглова А.С. 417
Крылова А.И. 516
Крылова К.О. 822
Крысько М.В. 119, 535, 560
Крюкова К.И. 434
Кузнецова А.Е. 872
Кузнецова А.С. 518
Кузнецов А.Г. 269, 271
Кузнецова К.А. 829
Кузьменко А.А. 744
Кулешов Д.О. 15
Кулиев Р.Е. 122
Кума З.Р. 520
Курашкина Е.А. 523, 562
Курочкина А.С. 420, 841
Кухалейшвили З.Н. 593
Кушвид К.Е. 126
Кушнерев Д.И. 274

Л
Лаврикова Е.Д. 338
Ладэ А.С. 130

Лалаев Б.Ю. 832
Лапунова А.А. 648
Ларина Е.О. 650
Латыпова Е.М. 451
Лебедев М.Ю. 40
Левин Е.А. 875
Лёзина А.В. 132
Леонова К.Д. 653
Лисина С.С. 276
Лисун Е.А. 424
Лопатин В.В. 135
Лоренц С.Э. 525
Луконина О.А. 527
Лукъяненко В.И. 226
Лушникова Ю.О. 656
Лютая А.А. 139
Лякишев Е.Ю. 747

М

Максимова Е.А. 279
Мамаева М.А. 281
Маркелова А.М. 530
Маркова Ю.В. 554
Мартышкина Ю.С. 577
Марьясов М.А. 388
Матросов Е.В. 878
Медведева Д.М. 659
Медушевская А.И. 284
Мелентьев П.А. 451
Мелешенко Е.А. 286
Мельник М.В. 27
Метелева В.Д. 289
Мизюлина Т.Э. 533
Миначенкова А.С. 535
Мистерова А.В. 427
Митрохина А.В. 530
Михалёва А.М. 537
Мишук М.Д., 750
Молдаванова А.Ю. 291
Молдавский А. 43
Молчанов В.М. 429
Моров П.В. 142
Мороз Т.В. 47, 67
Мосалёва В.М. 872
Мотыгуллина Л.И. 835
Мотяж Н.Д. 505
Мохамад Абд Эль Хуссейн Эль Муссави 837
Муллаева В.Н. 294
Муслимов А.Р. 567
Мухина В.А. 551

Н

Назарова О.В. 662
Накорякина Н.Ф. 147
Нанако К.Д. 50
Наркевич К.И. 664
Нгуен Тхи Нган 753, 755
Нгуен Т.Ш. 297
Некрасова Д.А. 757
Нетеса О.А. 299
Нехорошева Д.С. 149
Новокрещенова И.В. 152
Ногаева У.В. 543
Нудельман А.А. 301

О

Овчаренко Н.К. 76
Огородникова А.П. 729
Одноворов А.И. 546
Оразбаева П.З. 760
Орлова А.А. 764
Орлова М.Ю. 668
Офицерова Е.С. 55

П

Павленко Н.И. 839
Павлюк Е.В. 341, 747
Паромов Е.А. 881
Парфененкова А.Н. 548, 841
Парфенов Д.Ф. 432
Паряева В.Ю. 766
Пачков Л.А. 671
Пашина Е.А. 366
Пащенко М.А. 56
Пельтек А.А. 567
Пелюшкевич А.В. 304
Первушина Е.С. 674
Петрова В.А. 308, 769
Петроченко А.А. 154
Петручок Т.И. 677
Погреева Ю.А. 157
Подборонова А.Г. 772
Подгурская В.В. 775
Пожидаева Е.А. 239
Полунина Ю.А. 844
Попел Е.А. 366
Попова А.С. 434, 439
Прасолова В.Н. 436, 846
Приходько В.А. 551
Просекова К.Е. 309
Проскурнина Д.А. 311
Пузикова М.Е. 313

Пьянкова В.А. 513, 554, 570
Пятиизбанцев Т.А. 439

Р
Раик С.В. 59
Редько Е.В. 849
Резниченко А.А. 316
Ромайкина Д.М. 557
Романихин Ф.И. 781
Романова Д.А. 102, 161
Романова М.А. 718
Рудая М.А. 784
Рудик Д. 884
Рыбакова А.И. 231
Рябова Е.В. 451

С
Сабуканова Е.И. 319
Сабутова А.Б. 786
Савельева П.Д. 434
Сагирова А.И. 322
Сайдинов И.И. 441
Салий А.О. 325
Сальманова А.И. 570
Самбурская М.В. 341
Самосудова И.Е. 328
Самуйлова Е.К. 681
Сафиуллина К.В. 443
Седакова Е.П. 330
Семенов С.А. 593
Симакова Н.В. 447
Сироткин А.Г. 886
Скибенко Д.И. 333
Смирнова А.В. 789
Смирнова К.А. 679
Смирнов С.В. 164
Согоян М.В. 395
Соколова Е.А. 304
Соколова Е.Д. 769
Солодухина А.А. 792
Солонин Е.В. 560
Старовойтова М.К. 142, 560
Степнова А.В. 851
Стрелкова А.В. 795
Стрелкова В.А. 335
Стучаева А.А. 846
Суина И.О. 797
Сулоев И.С. 800
Султанова Р.Ф. 523, 562
Сысоев Ю.И. 513, 554
Сычев И.С. 642

Т
Тараканчикова Я.В. 567
Теорель А. 196
Терентьева Д.Р. 112
Терентьева О.А. 281, 338, 341
Терехов Р.П. 564
Тернинко Т.М. 590
Тернов П.Д. 684
Теселкина А.Д. 342, 803
Тимохина К.А. 345
Титова Д.А. 806
Титович И.А. 513
Тихонова В.В. 166
Ткач А.В. 349
Топоркова В.И. 797
Торкунова Е.А. 825
Третьякова А.Е. 352
Трофимов А.Д. 355
Трофимов М.А. 567
Труханова Ю.С. 358
Тугсбилэг Урианхай 686
Турманидзе Г.Н. 360
Турченков К.И. 570

У
Угольцова В.Н. 573
Усанова С.Д. 169
Уэйли А.К. 809

Ф
Фаткулин А.Р. 62
Федорец П.А. 814
Филиппова П.В. 65
Фитисова А.И. 689
Фомина П.А. 729
Фомин С.М. 784
Французова П. 889
Фролова В.В. 47, 67
Фролова Е.А. 689

Х
Халимова А.А. 691
Хасаншина З.Р. 449
Хренова П.П. 811

Ц
Цветков Н.А. 364
Цунтимагомедова П.Н. 202
Цыпкина А.В. 694

Ч
Чебагина Н.С. 702

Чернышов М.Ф. 115, 366
Чернявская М.А. 697
Чистякова Е.Ю. 575
Чуднов А.А. 173

Ш
Шадрин А.А. 203, 206
Шакаримова К.К. 760
Шарапенков Э.Г. 451
Швецова В.Д. 699
Шевырева Е.А. 702
Широкова А.А. 453
Шульгина А.А. 817
Шустов М.В. 577

Щ
Щукина А.В. 35, 70, 472

Э
Эрдни-Гаряев С.Э. 175

Ю
Юрова И.В. 505
Юсупов Р.Д. 178
Юшина А.Д. 455

Я
Якимова Д.А. 180
Яковлева А.О. 73
Яковлева З.С. 147
Янушевская Ю.Д. 182
Ясинская Л.Е. 705

A
Astanina A.K. 854

B
Badazhkova V.D. 855

C
Chernyshov M.F. 859

F
Fabrichnyy A.S. 857

H
Hongbo Zhang 866

K
Kolesnik D.A. 859

M
Mamontov K. 862

P
Peleshok S.A. 854

R
Ryabov V. M. 864

T
Titova M.V. 854

ОГЛАВЛЕНИЕ

СЕКЦИЯ 1. ТЕХНОЛОГИИ НАПРАВЛЕННОГО СИНТЕЗА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ 15

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОЛУЧЕНИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ В УСЛОВИЯХ ЭЛЕКТРОРАСПЫЛИТЕЛЬНОЙ ИОНИЗАЦИИ
Алексеюк Е.Н., студентка 5 курса, Громов И.А., м.н.с., Кулешов Д.О., м.н.с. 15

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ПРОИЗВОДНОГО ХИНАЗОЛИНА НА ПРОФИЛЬ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ *IN VITRO*
Андрейко Т.А., маг. 2 года обучения 18

РЕАКЦИИ 2,4,5-ТРИБРОМ-1-(ТИЕТАНИЛ-3)ИМИДАЗОЛА С О-НУКЛЕОФИЛАМИ
Андронникова Н.В., студ. 5 курса 22

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНТИФУНГАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАДИАЗОЛА И ДИТИАДИАЗОЛА
Буланова А.С., студ. 1 курса магистратуры *25*

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ КАРБОКСИМЕТИЛРОНАСАНА
Гузнева И.И., бакалавр 4 года обучения, Мельник М.В., бакалавр 4 года обучения, Косарева Д.Н., асп. 4 года обучения 27

ПОДХОД К СИНТЕЗУ НОВЫХ ГЕТАРИЛАЛЛИЛМОРФОЛИНОВ
Ежов П.И., студент 4 курса 30

ОЦЕНКА АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2,5-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 6-ГИДРОКСИПИРИМИДИН-4(3Н)-ОНОВ
Кирпикова К.Е., студ. 4 курса 32

СИНТЕЗ АМИНОГЛИКОЗИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДЕКСТРАНА И АЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ИЗУЧЕНИЕ ИХ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ
Косарева Д.Н., аспирант 4 года обучения, Щукина А.В., магистрант 2 года обучения 35

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ПАРАЦЕТАМОЛА ПРИ АЦИЛИРОВАНИИ 4-АМИНОФЕНОЛА
Кузьмин Д.С., магистрант 1 курса 37

ПОДХОД К СИНТЕЗУ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДИГИДРОИНДАЗОЛОВ И ДИГИДРОХИНАЗОЛИНОВ
Лебедев М.Ю., студ. 4 года обучения 40

ИЗУЧЕНИЕ СЕЛЕКТИВНОСТИ РЕАКЦИИ ХЛОРИРОВАНИЯ В СИНТЕЗЕ БЕНДАМУСТИНА ГИДРОХЛОРИДА В ПРОТОЧНОМ МИКРОРЕАКТОРЕ
Молдавский А., аспирант 3 года обучения 43

СИНТЕЗ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4,4а-ДИГИДРОКСАНТОНА
Мороз Т.В., студ. 5 курса, Фролова В.В., асп. 3 года обучения 47

ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ СОСТОЯНИЙ НОВОГО ПИРИМИДИНОВОГО ПРОИЗВОДНОГО БЕНЗОФЕНОНА
Нанако К.Д., маг. 2 года обучения 50

СИНТЕЗ НОВЫХ 6S-ЗАМЕЩЕННЫХ 4-ХЛОР-1Н-ПИРАЗОЛО[3,4-D]ПИРИМИДИНОВ
Офицерова Е.С., асп. 4 года обучения 55

ВЛИЯНИЕ ВРЕМЕНИ НА РЕАКЦИЮ КАРБОКСИМЕТИЛДЕКСТРАНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ С О-ФЕНИЛЕНДИАМИНОМ
Пащенко М.А., магистрант 1 года обучения, Косарева Д.Н., асп. 4 года обучения 56

СТРУКТУРА ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫХ КОМПЛЕКСОВ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И КАТИОННОГО ПРОИЗВОДНОГО ХИТОЗАНА
Раик С.В., магистрант 2 года 59

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КОМПЛЕКСОВ НОВЫХ АКТИВНЫХ АНАЛОГОВ ТУБУЛОКЛАСТИНА С ТУБУЛИНОВЫМ ДИМЕРОМ
Фаткулин А.Р., студ. 5 курса 62

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ 1-(ХРОМОНИЛАЛЛИЛ)ПИПЕРАЗИНОВ
Филиппова П.В., магистрант 2 года обучения 65

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 4,4А-ДИГИДРОКСАНТОНА НА ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ БАКТЕРИИ
Фролова В.В., асп. 3 года обучения, Мороз Т.В., студ. 5 курса 67

ПОЛУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ N-АРИЛИДЕНГИДРАЗИДОВ КАРБОКСИЭТИЛДЕКСТРАНА
Щукина А.В., магистрант 2 года обучения, Косарева Д.Н., аспирант 4 года обучения 70

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ КИСЛОТНОГО КАТАЛИЗА В РЕАКЦИИ АЦИЛИРОВАНИЯ 4-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ КАРБОКСИМЕТИЛДЕКСТРАНОМ
Яковлева А.О., магистрант 2 года обучения, Косарева Д.Н., асп. 4 года обучения 73

СЕКЦИЯ 2. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА И СТАНДАРТИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ 76

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТОЧКИ НУЛЕВОГО ЗАРЯДА ЛИПОСОМ, СИНТЕЗИРОВАННЫХ НА ОСНОВЕ ФОСФАТИДИЛХОЛИНА
Акимова Н.О., Овчаренко Н.К., студ. 2 курса 76

СРАВНЕНИЕ СОСТАВА ПОЛИГИДРОКСИНАФТОХИНОНОВЫХ ПИГМЕНТОВ В ПАНЦИРЯХ И ЦЕЛОМИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ ЗЕЛЕНЫХ МОРСКИХ ЕЖЕЙ *STRONGULOCENTROTUS DROEBACHIENSIS*
Ананикова Н.А., маг. 2 года обучения 78

ТРАНСФЕКЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ КАТИОННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИТОЗАНА, СОДЕРЖАЩИХ ВИТАМИН В6
Бадажкова В.Д., магистрант 1 года обучения 81

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ИОДА В МЕДИЦИНСКИХ ПРЕПАРАТАХ ХИМИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ
Большакова С.Э., студ. 3 курса 84

РАЗРАБОТКА ИНФУЗИОННОГО РАСТВОРА ЭТАНОЛА В РАСТВОРЕ ГЛЮКОЗЫ В КАЧЕСТВЕ АНТИДОТА ПРИ ОТРАВЛЕНИИ МЕТАНОЛОМ И ЭТИЛЕНГЛИКОЛЕМ
Григорьева М.А., студ. 5 курса 87

ПРИМЕНЕНИЕ ИК-СПЕКТРОСКОПИИ ДЛЯ КАЧЕСТВЕННОГО ЭКСПРЕСС-АНАЛИЗА НА ПРИМЕРЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, В СОСТАВ КОТОРЫХ ВХОДИТ ПАРАЦЕТАМОЛ И ИБУПРОФЕН
Денисов М.А., асп. 2 года обучения, Гаврилов Л.А., студ. 4 курса 90

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К СТАНДАРТИЗАЦИИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
Дитковский Г.А., магистрант 2 курса 94

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ ПОГЛОЩЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ СОРБЕНТАМИ
Жигалина А.А., студ. 5 курса 96

ПОЛЯРИМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РАСТВОРОВ L-АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИДЕ
Зайцева С.А., магистрант 2 года обучения 100

ВЛИЯНИЕ ПРИРОДЫ РАСТВОРИТЕЛЯ И КОНЦЕНТРАЦИИ ФОСФОЛИПИДА НА РАЗМЕР ЛИПОСОМ
Ильющенко А.Ю., Романова Д.А., студ. 3 курса 102

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ РАЗДЕЛЕНИЯ ИЗОНИАЗИДА И ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ИХ СОВМЕСТНОМ ПРИСУТСТВИИ МЕТОДОМ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА
Казанова А.Н., студент 4 курса 105

МЕТОД ЛАЗЕРНОЙ ДИФРАКЦИИ СВЕТА В КИНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ РАСТВОРЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ
Казымова И.В., магистрант 1 года обучения 108

ИССЛЕДОВАНИЕ КАЧЕСТВА БУТИЛИРОВАННОЙ ВОДЫ, ПРЕДСТАВЛЕННОЙ НА РЫНКЕ ГОРОДА САНКТ-ПЕТЕРБУРГА.
Кованева А.В., Терентьева Д.Р., студ. 2 курса 112

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 1,3,5-ТРИАЗИНА
Колесник Д.А., асп. 1 года обучения, Чернышов М.Ф., студ. 3 курса 115

ОБНАРУЖЕНИЕ ФЕНОБАРБИТАЛА В БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТАХ (МОЧА, ВОЛОСЫ) С ЦЕЛЬЮ УСТАНОВЛЕНИЯ СРОКА ДАВНОСТИ ПРИЕМА
Крысько М.В., асп. 3 года обучения 119

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДИКИ ПРИГОТОВЛЕНИЯ СТАБИЛЬНОГО РАСТВОРА $I_2 \cdot KI(AQ)$ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КАЧЕСТВЕ МОДЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ИНТЕНСИФИКАЦИИ ПРОЦЕССА ЭКСТРАКЦИИ I_2
Кулиев Р.Е., студ. 2 курса 122

ПОДБОР СОСТАВА СРЕДЫ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ФАРМАКОПЕЙНОГО ТЕСТА «РАСТВОРЕНИЕ» И СРАВНИТЕЛЬНОГО ТЕСТА КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ДЕЗИНТЕГРИРУЮЩИХСЯ В РОТОВОЙ ПОЛОСТИ
Кушвид К.Е., студ. 5 курса 126

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА, ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
Ладэ А.С., 4 курс, прикладной бакалавриат, ФПТЛ. 130

СТАНДАРТИЗАЦИЯ СУБСТАНЦИИ 6-ОКСО-1-ФЕНИЛ-2-(ФЕНИЛАМИНО)-1,6-ДИГИДРОПИРИМИДИН-4-ОЛЯТА НАТРИЯ
Лёзина А.В., студ. 5 курса 132

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КАЧЕСТВЕННОГО И КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ОБРАЗЦАХ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА «РЫБИЙ ЖИР ДЛЯ ВНУТРЕННЕГО ПРИМЕНЕНИЯ» РОССИЙСКОГО ПРОИЗВОДСТВА
Лопатин В.В., асп. 2 года обучения 135

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ АНАЛИЗА ФАЛЬСИФИЦИРОВАННОЙ БИОЛОГИЧЕСКИ-АКТИВНОЙ ДОБАВКИ «АЛИ КАПС»
Лютая А.А., студ. 5 курса. 139

РАЗРАБОТКА МЕТОДИК ИЗОЛИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ КРОВИ В РАМКАХ РЕАЛИЗАЦИИ ПРИКАЗА МЗ РФ № 933н
Моров П.В., студ. 6 курса ЗО, Старовойтова М.К., студ. 5 курса 142

РАСЧЕТ ГИДРОФИЛЬНО-ЛИПОФИЛЬНОГО БАЛАНСА ДЛЯ ОТДЕЛЬНЫХ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ
Накорякина Н.Ф., студ. 2 курса, Яковлева З.С., студ. 3 курса 147

ИК-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, СОДЕРЖАЩИХ ЭТИЛОВЫЙ СПИРТ
Нехорошева Д.С., асп. 2 года обучения 149

ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОЭФФИЦИЕНТА РЕФРАКЦИИ В СПИРТО-МАСЛЯНЫХ ЭКСТРАКТАХ
Новокрещенова И.В., маг. 2 года обучения 152

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ РИБОФЛАВИНА В ПРЕПАРАТАХ СЛОЖНОГО СОСТАВА
Петроченко А.А., студ. 3 курса 154

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ БОРНОЙ КИСЛОТЫ В МНОГОКОМПОНЕНТНОМ ЛЕКАРСТВЕННОМ СРЕДСТВЕ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ
Погреева Ю.А., студ. 5 курса ФФ 157

ПАНКРЕАТИН. СОСТАВ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ФЕРМЕНТОВ, ТЕХНОЛОГИЯ ИХ ВЫДЕЛЕНИЯ И СФЕРА ПРИМЕНЕНИЯ
Романова Д.А., студ. 3 курса 161

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ НАСТОЕВ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ МЕТОДОМ КУЛОНОМЕТРИЧЕСКОГО ТИТРОВАНИЯ
Смирнов С.В., студ. 2 курс 164

ВОЗМОЖНОСТИ РАМАНОВСКОЙ СПЕКТРОСКОПИИ ДЛЯ УСТАНОВЛЕНИЯ ПОДЛИННОСТИ ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ПАРАЦЕТАМОЛА
Тихонова В.В., аспирант 1 года 166

ОПРЕДЕЛЕНИЕ П-АМИНОФЕНОЛА В ПАРАЦЕТАМОЛЕ МЕТОДОМ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА
Усанова С.Д., студент 4 курса 169

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ТРИТУРАЦИИ ФЕНОБАРБИТАЛА, А ТАКЖЕ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ТРИТУРАЦИЮ ФЕНОБАРБИТАЛА, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ДЕТСКОЙ ПРАКТИКЕ В УСЛОВИЯХ ЭКСПРЕСС-АНАЛИЗА
Чуднов А.А., студ. 5 курса 173

ОЧИСТКА СТОЧНЫХ ВОД ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ МЕТОДАМИ СОВРЕМЕННОГО ОКИСЛЕНИЯ
Эрдни-Гаряев С.Э., асп. 4 года обучения 175

ИССЛЕДОВАНИЕ РАСТВОРИМОСТИ И КРИСТАЛЛИЗАЦИИ ПАРАЦЕТАМОЛА В ВОДЕ
Юсупов Р.Д., маг. 2 года обучения 178

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВОДНЫХ РАСТВОРОВ БЫЧЬЕГО СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА
Якимова Д.А., студ. 2 курса 180

ВЫДЕЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ОКОЛОУШНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СЕВЕРНЫХ ОЛЕНЕЙ
Янушевская Ю.Д., маг. 2 курса; Забавкина А.А., студ. 4 курса 182

СЕКЦИЯ 3. ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ. АДДИТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ФАРМАЦИИ. ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА – ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА 186

РАЗРАБОТКА СИСТЕМЫ ДОКУМЕНТАЦИИ В GMP ТРЕНИНГ-ЦЕНТРЕ
Абрамова В.С., студ. 4 курса 186

РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОТДЕЛЕ RESEARCH & DEVELOPMENT (С УЧЕТОМ КОНЦЕПЦИИ QUALITY BY DESIGN)
Андреева П.И., студ. 4 курса 188

СТАНДАРТИЗАЦИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА ДОННИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ТРАВЫ
Ароян М.В., асп. 3 года обучения 192

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЕЧНОЙ ТОЧКИ ПЕРВИЧНОЙ СУШКИ ВО ВРЕМЯ ЛИОФИЛИЗАЦИИ
Багаев И.А., маг. 2 года обучения 193

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ТЕСТ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ КАК ИНСТРУМЕНТ ОЦЕНКИ ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
Батуева А.А., студ. 5 курса, Теорель А., студ. 5 курса, Дружининская О.В., ассист. 196

ДОКУМЕНТИРОВАНИЕ ЭЛЕМЕНТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА ДЛЯ СТАДИИ ЖИЗНЕННОГО ЦИКЛА «ПЕРЕНОС ТЕХНОЛОГИИ»
Бачурина А.В., магистр. 2 года обучения 199

ОБОСНОВАНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО СОСТАВА ОСНОВЫ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОЖОГОВЫХ РАН
Безусова Н.И., Цунтимагомедова П.Н., студ. 4 курса 202

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ДВУХСЛОЙНЫХ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ – РАМИПРИЛА И ЛЕРКАНИДИПИНА
Белоусова И.С., магистрант 2 года обучения, Шадрин А.А. 203

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ДВУХСЛОЙНЫХ ТАБЛЕТОК, ПОКРЫТЫХ ОБОЛОЧКОЙ, НА ОСНОВЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ – РАМИПРИЛА И ЛЕРКАНИДИПИНА
Белоусова И.С., магистрант 2 года обучения, Шадрин А.А.. 206

ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУБСТАНЦИИ – ПРОИЗВОДНЫХ ГАММА-ПИРОНА
Биткина Т.А., аспирант 1 года обучения. 208

РАЗРАБОТКА СОСТАВА НОЧНОГО ЗАЖИВЛЯЮЩЕГО КРЕМА-ГЕЛЯ ДЛЯ ДЕТЕЙ
Вальцева К.А., маг. 2 года обучения 210

ВЛИЯНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ НА РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГЕЛЕЙ КАРБОПОЛА ПРИ ВАРИАЦИИ ИХ КОНЦЕНТРАЦИЙ И ЗНАЧЕНИЙ pH
Васильева П.А., магистрант 1 года обучения. 213

СРАВНЕНИЕ ГЕЛЕВЫХ ОСНОВ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ КОЛЛАГЕНОЛИТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА
Владимирова К.В., маг. 2 года обучения 215

МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОСНАЩЕНИЕ ПРОЦЕССА БИОПЕЧАТИ РАСТИТЕЛЬНЫМИ КЛЕТКАМИ
Вовк Д.А., студ. 1 курса маг., Гусев К.А., студ. 1 курса маг., Данилов Л.Г., студ. 1 курса маг.. 219

ЖЕВАТЕЛЬНЫЕ ПАСТИЛКИ КАК ФОРМА В ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЙ РЕЦЕПТУРЕ
Вострикова А.М., студ. 5 курса 221

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФАКТОРНОГО ЭКСПЕРИМЕНТА В РАЗРАБОТКЕ СОСТАВА ТАБЛЕТОК С НЕМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ
Высоцкая А.А., магистрант 2 года обучения 223

ПОЛУЧЕНИЕ ЭКСТРАКТА КОРНЕЙ ЦИКОРИЯ ОБЫКНОВЕННОГО СУХОГО И УСТАНОВЛЕНИЕ ЕГО ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ
Гарифуллин Р.Д., магистрант 2 года обучения; Белокуров С.С., асп. 2 года обучения; Лукъяненко В.И., магистрант 2 года обучения 226

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ШИПУЧИХ ТАБЛЕТОК, СОДЕРЖАЩИХ ЭКСТРАКТ КИПРЕЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОНЦЕПЦИИ QUALITY BY DESIGN
Голубев А.Н., студ. 4 курса 228

САХАР И САХАРОЗАМЕНИТЕЛИ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ
И ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ
Готлиб Р.А., студ. 2 курса, Рыбакова А.И., студ. 2 курса 231

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И ТЕХНОЛОГИЕСКИЕ СВОЙСТВА
ПРОИЗВОДНОГО МАЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ
Доломанжи И., маг. 1 года обучения, Коцур Ю.М., аспирант 1 года обучения 234

РАЗРАБОТКА СОСТАВА КРЕМА ДЛЯ УХОДА ЗА ПРОБЛЕМНОЙ КОЖЕЙ
Дурягина Е.Н., магистрант 2 года обучения 236

ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ СОРБЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ
ДЛЯ ОЧИСТКИ КОКАРБОКСИЛАЗЫ
Душенькина А.Г., студ. 4 курса; Пожидаева Е.А., магистр. 1 года обучения 239

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЙ РЕЦЕПТУРЫ
Евсикова Д.В., 5 курс, Касевич А.О., 5 курс 242

ВЫБОР УСЛОВИЙ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ ДУБИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ
ИЗ БАДАНА ТОЛСТОЛИСТНОГО КОРНЕВИЩА
Евстигнеева К.С., магистрант 1 года обучения 245

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ПРЕПАРАТОВ ХОНДРОПРОТЕКТОРОВ
Загорулько Ю.Ю., орд. 1 года обучения 247

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РИСКОВ ПРИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКЕ
ТВЕРДОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ
Зайцев С.А., соискатель 250

КОСМЕТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО НА МИЦЕЛЛЯРНОЙ ОСНОВЕ:
ИЗУЧЕНИЕ ЕГО СОСТАВА И МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ
Иванова В.А., студ. 4 курса 252

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ ФЛАВОНОИДОВ ИЗ ДОННИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ТРАВЫ
Иртегова А.О., студ. 4 курса 254

ПРОБЛЕМЫ ДЕЗИНФЕКЦИИ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ
Календарова А.В., магистрант 1 года обучения 257

ВЫБОР КОНЦЕНТРАЦИИ ПОЛОКСАМЕРА КАК ОСНОВЫ
СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ГЕЛЯ С ЦЕТИЛПИРИДИНИЯ ХЛОРИДОМ
Караваева А.С., студ. 5 курса 259

АНАЛИЗ СООТВЕТСТВИЯ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ПРОИЗВОДСТВА
ТРЕБОВАНИЯМ ПРОЕКТА ПРИЛОЖЕНИЯ 1 GMP PIC\S
Кодаш А.А., студ. 4 курса 263

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА SeDeM ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ СОСТАВА
ТВЕРДЫХ ДОЗИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ В ВИДЕ ТАБЛЕТОК
Коцур Ю.М., аспирант 1 года обучения 266

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ ФЛАВОНОИДОВ
ИЗ ДУШИЦЫ ОБЫКНОВЕННОЙ ТРАВЫ (*ORIGANUM VULGARIS*)
МЕТОДОМ ВИХРЕВОЙ ЭКСТРАКЦИИ
Кузнецов А.Г., студ. 3 курс 269

ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ И ОПТИМИЗАЦИИ ПСЕВДООЖИЖЕННОГО СЛОЯ.
МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ПСЕВДООЖИЖЕНИЯ
Кузнецов А.Г., студ. 3 курса, Касымов И.Д., студ. 3 курса 271

УПРАВЛЯЕМОЕ ПЕРЕСЫЩЕНИЕ ПРИ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ
ИЗОГИДРИЧЕСКОЙ КРИСТАЛЛИЗАЦИИ
Кушнерев Д.И., маг. 1 года обучения 274

ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРЕМНИЕВЫХ НАНОЧАСТИЦ
Лисина С.С., маг. 2 года обучения 276

РАСЧЕТ ЭФФЕКТИВНОСТИ МИКРОКАНАЛЬНОГО ТЕПЛООБМЕННИКА
Максимова Е.А., маг. 1 года обучения 279

ИННОВАЦИИ В ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТРУЗИИ ГОРЯЧЕГО РАСПЛАВА
ДЛЯ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
Мамаева М.А., студ. 4 курса, Гусев К.А., студ. 1 курса маг., Терентьева О.А., асп. 3 года обучения 281

ВЛИЯНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
НОВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА КРОВООСТАНАВЛИВАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ
Медушевская А.И., маг. 1 года обучения, Гвоздев С.В., ассистент кафедры 284

РАЗРАБОТКА ДОСЬЕ НА ФИТОСУБСТАНЦИЮ КИПРЕЙ УЗКОЛИСТНЫЙ
В ВИДЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА
Мелешенко Е.А., студ. 4 курса 286

ФОРМИРОВАНИЕ КОМПЛЕКТА ДОКУМЕНТОВ ПО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКЕ
ДВУХКОМПОНЕНТЫХ СУППОЗИТОРИЕВ В РАМКАХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА
Метелева В.Д., маг. 2 года обучения 289

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ СПРЕЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЧЕСОТКИ
НА ОСНОВЕ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ТРАВЫ ГОРЧАКА ПОЛЗУЧЕГО (*ACROPTILON REPENS* L.)
Молдаванова А.Ю., студ. 4 курса 291

ИЗУЧЕНИЕ УСЛОВИЙ ФОРМИРОВАНИЯ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ,
С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ РАЗМЕРА ПОЛУЧЕННЫХ ЧАСТИЦ И ИНКАПСУЛЯЦИЕЙ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Муллаева В.Н., студ. 3 курса 294

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА ЭКСТРАГИРОВАНИЯ ФЛАВОНОИДОВ
И ИЗОФЛАВОНОИДОВ ИЗ ТРАВЫ КЛЕВЕРА ЛУГОВОГО
Нгуен Т.Ш., асп. 2 года обучения 297

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА СУППОЗИТОРИЕВ С СУБСТАНЦИЯМИ ПЕПТИДНОЙ ПРИРОДЫ
Нетеса О.А., маг. 2 года обучения 299

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ГУБНОЙ ПОМАДЫ С БЕТУЛИНОМ
Нудельман А.А., маг. 2 года обучения 301

ТЕХНОЛОГИЯ И ИЗУЧЕНИЕ СРОКОВ ГОДНОСТИ МИКСТУРЫ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ДЕТЕЙ
Пелюшкевич А.В., асп. 4 года обучения, Соколова Е.А., студ. 5 курса 304

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МАТЕРИАЛОВ С НАНОСТРУКТУРИРОВАННОЙ ПОВЕРХНОСТЬЮ
Петрова В.А., студ. 3 курса 308

РАЗРАБОТКА ПРОЦЕДУРЫ ОБУЧЕНИЯ СОТРУДНИКОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ
Просекова К.Е., студ. 4 курса 309

РАЗРАБОТКА ТЕХОЛОГИИ И СОСТАВА ЛАМЕЛЛЯРНОГО КРЕМА ДЛЯ СУХОЙ КОЖИ
Проскурнина Д.А., студ. 4 курса 311

ПРАКТИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНСТАНТ ФИЛЬТРОВАНИЯ ПРИ РАЗРАБОТКЕ ПРОЦЕССА ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРА САХАРНОГО СИРОПА
Пузикова М.Е., маг. 2 года обучения 313

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЛИНЕЙНОСТИ И СМЕЩЕНИЯ ИЗМЕРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ С ПОМОЩЬЮ ПРОГРАММЫ MINITAB
Резниченко А.А., маг. 2 года обучения 316

ИЗУЧЕНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУППОЗИТОРИЕВ
Сабуканова Е.И., маг. 2 года обучения 319

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ КОСМЕТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА ДЛЯ РОСТА ВОЛОС
Сагирова А.И., студ. 4 курса 322

α-ГИДРОКСИКИСЛОТЫ В КОСМЕЦЕВТИКЕ. КИСЛОТНЫЕ ПИЛИНГИ И ИХ КОМПОНЕНТЫ
Салий А.О., магистрант первого года обучения 325

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПОЛИВИТАМИННОГО ГЕЛЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ МИОПИИ
Самосудова И.Е., студ. 4 курса 328

ИЗУЧЕНИЕ РАЗМЕРА ЧАСТИЦ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ ПЕПТИДНОЙ ПРИРОДЫ В СУППОЗИТОРИЯХ
Седакова Е.П., магистрант 2 года обучения 330

ОЦЕНКА КОНТРОЛИРУЕМОСТИ ПРОЦЕССА С ПОМОЩЬЮ КОНТРОЛЬНЫХ КАРТ ШУХАРТА В ПРОГРАММЕ JMP
Скибенко Д.И., маг. 1 года обучения 333

АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЙ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ РЕЦЕПТУРЫ АО «ПЕТЕРБУРГКИЕ АПТЕКИ»
Стрелкова В.А., асп. 1 года обучения 335

ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ МЕТОДА НАПЛАВЛЕНИЯ
КАК СПОСОБА ТРЕХМЕРНОЙ ПЕЧАТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ
Терентьева О.А., асп. 3 года, Лаврикова Е.Д., маг. 2 года обучения 338

ИНТЕГРАЦИЯ 3D НАПЕЧАТАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ
Терентьева О.А., асп. 3 года, Самбурская М.В., маг. 1 года, Павлюк Е.В., маг. 1 года 341

ВЛИЯНИЕ ОБЕЗЖИРИВАНИЯ КОРНЕЙ РЕПЕЙНИКА ВОЙЛОЧНОГО
НА ЭКСТРАКЦИЮ ФЕНОЛЬНЫХ КИСЛОТ
Теселкина А.Д., ассистент кафедры общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК 342

РАСЧЕТ ОРОСИТЕЛЬНОЙ КАМЕРЫ КОНДИЦИОНЕРА
ДЛЯ УЧАСТКА ПРОИЗВОДСТВА ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ФОРМ
Тимохина К.А., маг. 2 года обучения 345

ВЫБОР ПЕРЕМЕШИВАЮЩЕГО УСТРОЙСТВА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ СУСПЕНЗИИ.
Ткач А.В., маг. 1 года обучения 349

РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ПРОЕКТА – ТРАНСФЕРА ПО ВНЕДРЕНИЮ
НОВОГО ПРЕПАРАТА НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ
Третьякова А.Е., студ. 4 курса 352

МИКРОКАПСУЛЫ ИЗ ДИОКСИДА КРЕМНИЯ НА ОСНОВЕ ЭМУЛЬСИИ,
ПОЛУЧЕННОЙ В МИКРОФЛЮИДНОМ ЧИПЕ
Трофимов А.Д., асп. 3 года обучения; Гончаренко А.А., асп. 3 года обучения 355

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АППАРАТОВ С МОДИФИЦИРОВАННЫМ
ВЗВЕШЕННЫМ СЛОЕМ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ
Труханова Ю.С., студ. 3 курса 358

РАСЧЕТ ПОТЕРИ ДАВЛЕНИЯ В ТЕПЛООБМЕННИКЕ
ДЛЯ НАГРЕВАНИЯ ИЗОПРОПИЛОВОГО СПИРТА
Турманидзе Г.Н., маг. 1 года обучения 360

ОБЗОР ОБОРУДОВАНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМОГО ПРИ АТТЕСТАЦИИ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ
Цветков Н.А., магистр 1 года обучения 364

ВЛИЯНИЕ СПОСОБА ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
В ДИСПЕРСИОННУЮ СРЕДУ НА РАЗМЕР ЛИПОСОМ
Чернышов М.Ф., студ. 3 курса, Попел Е.А., студ. 3 курса, Пашина Е.А., студ. 3 курса 366

**СЕКЦИЯ 4. БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СУБСТАНЦИИ И ПРЕПАРАТЫ:
РАЗРАБОТКА И ПРОИЗВОДСТВО. МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КЛЕТОЧНАЯ БИОЛОГИЯ
В ФАРМАЦЕВТИКЕ** 370

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ FOWLPOX ВИРУСА В ИММУНОТЕРАПИИ
ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
Акуневич А.А., студ. 5 курса 370

ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ФОСФООРГАНИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ РИБОФУРАНОЗИДА
Асанова Г.Г., студ. 4 курса 373

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИЙ НАРАБОТКИ И ОЧИСТКИ РЕКОМБИНАНТНЫХ ЛЕНТИВИРУСНЫХ ВЕКТОРОВ ДЛЯ СКРИНИНГА ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ CAR-T-ЛИМФОЦИТОВ
Баева Д.С., магистрант 1 года обучения КТРБ БТ 376

ВЛИЯНИЕ pH ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ НА БИОСИНТЕЗ КИСЛЫХ ПРОТЕАЗ ЧАЙНОГО ГРИБА (*MEDUSOMYCES GISEVII LINDAU*)
Буланов М.Д., магистр 1 года обучения. 377

РАЗРАБОТКА СПОСОБА ПРОДУКЦИИ α-ДЕФЕНСИНОВ ЧЕЛОВЕКА В КЛЕТОЧНОЙ КУЛЬТУРЕ
Власов А.Н., магистрант 2 года обучения, Као Кунь Нга, магистрант 2 года обучения 380

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВТОРИЧНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ ТВЕРДОФАЗНОЙ КУЛЬТУРЫ *ALTERNARIA SONCHI S-102*
Готовщиц Д.Р., студ. 4 курса 382

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОТИВОГРИБКОВОГО АНТИБИОТИКА ИМБРИЦИНА В СЕЛЬСКОМ ХОЗЯЙСТВЕ
Гусев А.В., студ. 3 курса ФПТЛ; Казанцева А.А., студ. 3 курса ФПТЛ 386

НАНОАЛМАЗ КАК СРЕДСТВО ДОСТАВКИ ЦИТОСТАТИКОВ
Давыдова В.В., Марьясов М.А. асп. 3 года обучения, Королевская О.С., асп. 1 года обучения 388

ПРОЕКТИРОВАНИЕ ПРОИЗВОДСТВА СУБСТАНЦИИ А-2 ИНТЕРФЕРОНА
Дворяшин Ю.С., магистрант 2 года обучения 390

ПОДДЕРЖИВАЮЩИЙ ОТБОР ШТАММА *STREPTOMYCES SPP. A-3* И ИЗУЧЕНИЕ ЕГО АНТАГОНИСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
Ермалаева В.В., магистрант первого года обучения 392

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА FasL IVS2nt-124 ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ
Иванова Е.М., студ. 4 курса, Согоян М.В., научный сотрудник лаборатории генетики Центра редких и наследственных заболеваний 395

ВЫДЕЛЕНИЕ И ОЧИСТКА КОМПЛЕКСА ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ ИЗ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СЕВЕРНОГО ОЛЕНЯ
Ильина А.А., 4 курс 397

СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ АНАЛИЗОВ РИСКОВ НА ЭТАПЕ РАЗРАБОТКИ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ
Исламов Д.Р., магистрант 2 года обучения 401

ПОДБОР СОРБЕНТОВ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ СОРБЦИОННОГО МЕТОДА ДЛЯ ВЫДЕЛЕНИЯ И ОЧИСТКИ КОМПЛЕКСА ПРОТЕАЗ ИЗ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СЕВЕРНОГО ОЛЕНЯ
Караваева Л.И., асп. 1 года обучения 403

ВЛИЯНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА СУБСТРАТА НА РОСТ И РАЗВИТИЕ ПРОДУЦЕНТОВ В ПРОИЗВОДСТВЕ ХЛЕБОПЕКАРНЫХ ДРОЖЖЕЙ
Кириллов А.С., маг. 1 года обучения. 406

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ПРОДУЦЕНТА ИНТЕРФЕРОНА α-2b И РАЗРАБОТКА ЭКСПРЕСС-МЕТОДИК ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ПОЛУЧАЕМОГО БЕЛКА
Кислов А.С., магистрант 1 года обучения 409

НУКЛЕАЗЫ: КЛАССИФИКАЦИЯ, СПЕЦИФИЧНОСТЬ, СТРУКТУРА, МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ
Коледюк Д.Д., студ. 3 курса 411

ПЕСТИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ АНТИБИОТИКОВ НЕМЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ
Короткова О.И., студ. 4 курса 414

ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ ДЛЯ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ШТАММА *STREPTOMYCES CREMEUS 0729*
Круглова А.С., магистрант 1 года обучения. 417

ВЫДЕЛЕНИЕ И ОЧИСТКА КОМПЛЕКСА ГИДРОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ ИЗ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СЕВЕРНОГО ОЛЕНЯ
Курочкина А.С., 4 курс 420

ВЫДЕЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ СЕМЕННИКОВ СЕВЕРНЫХ ОЛЕНЕЙ
Лисун Е.А., магистрант 2 года обучения 424

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ВЫДЕЛЕНИЯ И ОЧИСТКИ РЕКОМБИНАНТНОГО ВЫСОКОСТАБИЛЬНОГО ТРОМБОЦИТАРНОГО ФАКТОРА РОСТА ЧЕЛОВЕКА
Мистерова А.В., магистрант 1 курса 427

ГЕНОМНЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ КЛИНИЧЕСКИХ ИЗОЛЯТОВ ВАКЦИННОГО ШТАММА *MYCOBACTERIUM BOVIS BCG*
Молчанов В.М., студ. 4 курса 429

ПОЛУЧЕНИЕ МОДИФИЦИРОВАННЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ ДЛЯ АДОПТИВНОЙ ТЕРАПИИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
Парфенов Д.Ф., магистрант 1 года обучения КТРБ БТ 432

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФЕРМЕНТОВ В ДИАГНОСТИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ
Попова А.С., Крюкова К.И., Савельева П.Д., студ. 3 курса 434

АНАЛИЗ БИОСИНТЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОДУЦЕНТА *ASPERGILLUS ORYZAE* НА ОПТИМИЗИРОВАННЫХ ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕДАХ
Прасолова В.Н., магистрант 1 года обучения 436

ИЗМЕРЕНИЕ ИНТЕНСИВНОСТИ ПОТРЕБЛЕНИЯ КИСЛОРОДА ПЕРИОДИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРОЙ МИКРООРГАНИЗМОВ В ЛАБОРАТОРНОМ ЭРЛИФТНОМ ФЕРМЕНТАТОРЕ
Пятиизбанцев Т.А., Попова А.С., Каледюк Д.Д., студ. 3 курса 439

СОДЕРЖАНИЕ ЦИНКА(II) В ЖИВОЙ КЛЕТКЕ
Сайдинов И.И., магистрант 1-го года обучения 441

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ИНЖИНИРИНГ ЛИНИИ-ПРОДУЦЕНТА ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ РЕКОМБИНАНТНЫХ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ
Сафиуллина К.В., магистрант 2 года обучения,
Дрожжачих М.С., ИО руководителя Группы получения клеточных линий 443

ОБЗОР ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕД ДЛЯ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ *CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM* С ЦЕЛЬЮ ПОЛУЧЕНИЯ КОЛЛЛАГЕНАЗЫ
Симакова Н.В., магистрант 1 года обучения 447

ВЛИЯНИЕ ПЕКТИНОВ НА МЕТАБОЛИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ КЛЕТОК CACO-2
Хасаншина З.Р., магистр. 2 года обучения, Волкова М.В., магистр. 2 года обучения 449

АНАЛИЗ НЕЙРОМЫШЕЧНЫХ КОНТАКТОВ ЛИЧИНОК *DROSOPHILA MELANOGASTER* МУТАНТНЫХ ПО ГЕНУ SWISS CHEESE
Шарапенков Э.Г., студ. 4 курса, Мелентьев П.А., Рябова Е.В., Латыпова Е.М. 451

ТКАНЕВАЯ ИНЖЕНЕРИЯ: ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕДКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ
Широкова А.А., магистрант 1 года обучения КТРБ БТ 453

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ И АНАЛИЗ ЭКСТРАКТА ХИМОЗИНА ИЗ СЫЧУГОВ СЕВЕРНЫХ ОЛЕНЕЙ
Юшина А.Д., магистрант 2 года обучения 455

СЕКЦИЯ 5. ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЕЩЕСТВ СИНТЕТИЧЕСКОГО И ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, МОДЕЛИРОВАНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ *IN VIVO* 458

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТА ХОЛЕСТЕРОЛОСИДАЗЫ
Алишева Л.М., маг. 2 года обучения, Королева А.А. 458

ВЫБОР СОСТАВА ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ СЕБОРЕИ КОЖИ ГОЛОВЫ
Абакумова Т.К., студ. 4 курса 460

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНОВ МЕТОДОМ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ТЕТРАБЕНАЗИНА
Абрамов А.А., студ. 6 курса 462

ПОТРЕБЛЕНИЕ МЯСА И БОЛЕЗНИ ИММУНОДЕФИЦИТА
Авдюхин И.Г., Козлов Д.А., студ. 5 курса 465

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ И ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ СУХОГО ЭКСТРАКТА ТИМЬЯНА ЧАСТОЛИСТОГО
Ахметалимова А.М., соискатель; Бокаева А.Б., докторант PhD 2 курса 469

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОЗВОДНЫХ ДИАЗИНОВ И ТИАЗИНОВ
Бадажкова В.Д., магистрант 1 года обучения, Щукина А.В., магистрант 2 года обучения 472

ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НАНОЧАСТИЦ, ПОЛУЧЕННЫХ МЕТОДОМ «ЗЕЛЕНОГО» СИНТЕЗА
Белова М.М., студ. 4 курса 476

БЕЛКОВЫЙ ПРОФИЛЬ МИКРОВЕЗИКУЛ, ПРОДУЦИРУЕМЫХ ЕСТЕСТВЕННЫМИ КИЛЛЕРАМИ ЛИНИИ NK-92
*Березкина М.Э., студ. 4 курса, Александрова Е.П., студ. 4 курс*а 478

ИЗУЧЕНИЕ АКТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНОГО ЭТИЛТИОБЕНЗИМИДАЗОЛА С ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТОЙ
Болотина Ю.Д., студ. 3 курса 480

ВЛИЯНИЕ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА НА РАЗВИТИЕ И ТЕЧЕНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У КРЫС
Бунят А.В., асп. 2 года обучения 483

ОЦЕНКА СИСТЕМЫ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ НА ОСНОВЕ ПЕКТИНА СМОЛЕВКИ ОБЫКНОВЕННОЙ *IN VIVO*
Волкова М.В., магистр 2-го года обучения 486

МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО НАРУШЕНИЯ ЖИРОВОГО ОБМЕНА
Демакова Н.В., студ. 3 курса Краснова М.В., аспирант 1 года обучения 488

ВЛИЯНИЕ МАЛОБЕНА НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ БЕЛКОВ И АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ
Дзейтова Л.М., студ. 5 курса, Заблоцкая А.О., студ. 5 курса, Белых М.А., аспирантка 3 года обучения 491

ПОЛУЧЕНИЕ САМОСОБИРАЮЩИХСЯ АМФИФИЛЬНЫХ НАНОЧАСТИЦ НА ОСНОВЕ ХОЛЕСТЕРИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИТОЗАНА
Егоров А.Р., магистрант 2 курса 493

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ КОРРЕЛЯЦИИ СТРУКТУРА – БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
Ермакова Д.В., студ. 4 курса 496

ПРОБЛЕМА ТЕСТИРОВАНИЯ КОСМЕТИКИ И БЫТОВОЙ ХИМИИ НА ЖИВОТНЫХ
Закирова Э.М., 3 курс 499

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ С ИОНАМИ СЕРЕБРА НА КЛЕТОЧНЫЙ КОМПОНЕНТ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ
Затолокина Е.С., студ. 2 курса 502

ОЦЕНКА МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОГО ПОРТРЕТА КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ПАЦИЕНТА
Ковалева К.А., асп. 3 года обучения, Мотяж Н.Д., студ. 4 курса, Юрова И.В., студ. 4 курса 505

ИЗУЧЕНИЕ СЕКРЕЦИИ ВАСКУЛЯРНОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА, СЕКРЕТИРУМОГО МЕЗЕНХИМНЫМИ СТВОЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ ЧЕЛОВЕКА
Краснова О.А., 4 курс 508

О ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА
Краснова М.В., аспирант 1 года обучения 510

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ДЕКСМЕДЕТОМИДИНА НА ПАРАМЕТРЫ КРИВЫХ СОМАТОСЕНСОРНЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ У КРЫС ПОСЛЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ
Крошкина К.А., студ. 5 курса, Пьянкова В.А., студ. 3 курса,
Титович И.А., ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии,
Сысоев Ю.И., ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии 513

ОПИСАНИЕ КРЫС ПОРОДЫ SHR КАК РЕЛЕВАНТНОЙ ТЕСТ-СИСТЕМЫ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
Крылова А.И., студ. 4 курса, Краснова М.В., аспирант 1 года обучения 516

РАЗРАБОТКА КЛЕТОЧНОЙ МОДЕЛИ ДИАБЕТА ВТОРОГО ТИПА
Кузнецова А.С., магистрант 1 курса, Бережной А.В., аспирант 1 курса 518

ИММУНОТРОПНЫЕ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА НОВОЙ ГИБРИДНОЙ МОЛЕКУЛЫ ТРИТЕРПЕНОИДА-КУМАРИНА
Кума З.Р., студ. 5. курса 520

ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВАЗОПРЕССИНА И АТРИОПЕПТИНА ПРИ СОЛЕЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ
Курашкина Е.А., студ. 4 курса, Султанова Р.Ф., студ 4 курса, Домондон М. 523

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ГАСТРОПРОТЕКТОРНОГО ТРИПЕПТИДА LEU-ILE-LYS И α-ТОКОФЕРОЛА АЦЕТАТА ПРИ ИНДОМЕТАЦИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГАСТПРОПАТИИ КРЫС
Лоренц С.Э., соискатель, без ученой степени, ст. преподаватель каф. фармакологии АГМУ 525

СШИВАНИЕ КОЛЛАГЕНА И ИЗУЧЕНИЕ СКОРОСТИ ЕГО ДЕГРАДАЦИИ
Луконина О.А., студ. 4 курса 527

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ СПОСОБА ПРИМЕНЕНИЯ НЕПРЯМОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИИ КОНЕЧНОСТЕЙ
Маркелова А.М., студ. 4 курса, Митрохина А.В., студ. 5 курса 530

ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ И ПОДОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ СУППОЗИТОРИЕВ
Мизюлина Т.Э., маг. 2 года обучения 533

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ИЗОЛИРОВАНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ ИЗ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ
Миначенкова А.С., студ. 5 курса, Крысько М.В., асп. 3 года обучения 535

ПРИМЕНЕНИЕ ФТОРХИНОЛОНОВ В ТЕРАПИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ (ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)
Михалёва А.М., 5 курс фармацевтический факультет 537

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПЫТУЕМОГО СРЕДСТВА И МИНОКСИДИЛА НА МОДЕЛИ АЛОПЕЦИИ 3
Ногаева У.В., 4 курс фармацевтического факультета 543

РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ИЗУЧЕНИЯ МЕХАНИЗМА ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ
Одноворов А.И., асп. 2 года обучения 546

ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ ЭКЗОСОМ В МЕЖКЛЕТОЧНОМ ПЕРЕНОСЕ ХИМЕРНОГО ТРАНСКРИПТА BCR-ABL p210 *IN VITRO*
Парфененкова А.Н., студ. 4 курса, 251 гр., ФПТЛ 548

ОЦЕНКА *IN VIVO* ТОКСИЧНОСТИ И ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО ПОЛИМЕРНОГО КОМПЛЕКСА ВАНАДИЯ
Приходько В.А., студ. 5 курса, Мухина В.А., студ. 5 курса 551

РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ ЭЛЕКТРОКОРТИКОГРАММ КРЫС, ПЕРЕНЕСШИХ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВУЮ ТРАВМУ
Пьянкова В.А., студ. 3 курса, Маркова Ю.В., студ. 3 курса, Крошкина К.А., студ. 5 курса, Сысоев Ю.И., ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии 554

МЕТОД SPIROTOX В ИССЛЕДОВАНИИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
Ромайкина Д.М., студ. 4 курса 557

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДИКИ ФЕРМЕНТАТИВНОГО ГИДРОЛИЗА ГИАЛУРОНИДАЗОЙ ДЛЯ ИЗОЛИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ИЗ КРОВИ
Старовойтова М.К., студ. 5 курса, Солонин Е.В., студ. 4 курса, Крысько М.В., аспирант 3 года обучения 560

ВКЛАД МИТОХОНДРИЙ ПОДОЦИТОВ СВЕЖЕИЗОЛИРОВАННЫХ ГЛОМЕРУЛ В ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧКИ ПРИ СОЛЕЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ
Султанова Р.Ф., студ 4 курса, Курашкина Е.А., студ. 4 курса, Домондон М. 562

ПОЛИМОРФИЗМ ФЛАВОНОИДОВ: ОБЗОР
Терехов Р.П., асп. 1 года обучения 564

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МИЦЕЛЛ ЛЕЦИТИНА В КАЧЕСТВЕ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ НЕПОЛЯРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ
Трофимов М.А., Муслимов А.Р., Тараканчикова Я.В., Пельтек А.А., Гончаренко А.А. 567

ИЗУЧЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ЭЛЕКТРОКОРТИКОГРАММ КРЫС, ПЕРЕНЕСШИХ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВУЮ ТРАВМУ ВО ВРЕМЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ АКТИВНОСТИ
Турченков К.И., студ. 2 курса, Сальманова А.И., студ. 1 курса, Пьянкова В.А., студ. 3 курса, Крошкина К.А., студ. 5 курса, Сысоев Ю.И., ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии 570

КОНТЕНТ-АНАЛИЗ ИСТОРИЙ БОЛЕЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗАМИ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ, АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛИТ И ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ
Угольцова В.Н., асп. 2 года обучения. 573

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РЕЦЕПТОРНОГО МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ
Чистякова Е.Ю., асп. 4 года обучения 575

ЛАКТОФЕРРИН КАК ЭНДОГЕННЫЙ ЛИГАНД ОБРАЗ РАСПОЗНАЮЩИХ РЕЦЕПТОРОВ
Шустов М.В., студ. 2 курса, Мартышкина Ю.С., студ. 2 курса 577

СЕКЦИЯ 6. АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ. ОРГАНИЗАЦИОННО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ И ПРАВОВЫЕ ПРОБЛЕМЫ РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ 580

ГОСУДАРСТВЕННАЯ РЕГИСТРАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
Абдуллина Г.И., студ. 2 курса 580

ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ СКЛАДА ГОТОВОЙ ПРОДУКЦИИ
НА ПРИМЕРЕ РЕАЛЬНОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ
Антонова И.Б., студ. 4 курса 582

КОНЦЕПЦИЯ БЕРЕЖЛИВОГО ПРОИЗВОДСТВА И ЕЕ АКТУАЛЬНОСТЬ
ДЛЯ СФЕРЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА
Арутюнян А.Г., маг. 1 года обучения 584

ПРАВОВАЯ ЗАЩИТА ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ В СФЕРЕ ТОРГОВЛИ
ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ
Аршакян М.А., студ. 2 курса 588

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ПАТЕНТОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ИММУНОБИОТЕХНОЛОГИИ
Бондарчук Е.В., студ. 5 курса, Тернинко Т.М., студ. 3 курса 590

ТЕХНОЛОГИЯ БЛОКЧЕЙН – ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В МЕДИЦИНЕ И ФАРМАЦЕВТИКЕ
Бородина М.Е., Кухалейшвили З.Н., Семенов С.А., студ. 4 курса 593

АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ ТЕНДЕНЦИЙ НА РОССИЙСКОМ РЫНКЕ ВАКЦИН
И ОЦЕНКА ПЕРСПЕКТИВ ЕГО РАЗВИТИЯ
Валуева В.О., магистрант 1 года обучения 595

АНАЛИЗ СОСТАВА МАЗЕЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ
НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА
Васильева П.А., магистрант 1 г. об. 598

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГОСУДАРСТВЕННОГО ФИНАНСИРОВАНИЯ
В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ
Гайнутдинов М.Р., магистрант 1 год обучения 602

ОБЕСПЕЧЕНИЕ БЕЗОПАСНЫХ УСЛОВИЙ ТРУДА – ОДНО ИЗ ВАЖНЫХ НАПРАВЛЕНИЙ
СОЦИАЛЬНОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТИ АПТЕЧНОГО БИЗНЕСА
Глазунова А.В., студ. 5 курса 605

ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОЦЕДУРЫ УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ ПРОЦЕССОВ СИСТЕМЫ
МЕНЕДЖМЕНТА КАЧЕСТВА В СФЕРЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА
Григорьева В.В., магистрант 1-го года обучения 609

АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ЗАКУПОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН
Давлетьянова А.Ф., асп. 4 года обучения 612

О РЕЗУЛЬТАТАХ МОНИТОРИНГА ПРОВЕДЕНИЯ СПЕЦИАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ
УСЛОВИЙ ТРУДА В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ
СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Даян А.Л., студ. 3 курса 614

ОПЫТ СТАЖИРОВКИ В ТЕРРИТОРИАЛЬНОМ ОРГАНЕ РОСЗДРАВНАДЗОРА ПО Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГУ И ЛЕНИНДГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ
Елистратова Е.С., студ. 4 курса 617

РАЗРАБОТКА ШТАТНОГО РАСПИСАНИЯ МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНОГО ЦЕНТРА ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ПЕРСОНАЛ)
Ерохина Т.С., студ. 5 курса 620

ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДОСТУПНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ НАСЕЛЕНИЯ
Ефремова К.Г., асп. 4 года обучения 622

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АНАЛИТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ, ПРОВОДЯЩИХ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ
Загвозкина А.С., магистрант 2-го года обучения 624

МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РЫНКА ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ
Ибрагимова Р.Р., студ. 4 курса 626

ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ГОСУДАРСТВЕННОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ ЦЕН НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В РОССИИ
Иванова М.С., магистрант 1 года обучения 629

ИССЛЕДОВАНИЕ КВАЛИФИКАЦИОННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК СПЕЦИАЛИСТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ НА ПРИМЕРЕ СФЕРЫ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
Иванова К.А., асп. 3 года обучения 631

ОБЗОР ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ В РОССИИ В СФЕРЕ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ДЕМЕНЦИЕЙ
Извеков Н.В., аспирант 2 года обучения 634

РИСКИ ПРИ СОЗДАНИИ НОВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА И ВНЕДРЕНИИ ЕГО В ПРОИЗВОДСТВО
Корнеева К.В., магистрант 2 года обучения 637

МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НАЗАЛЬНЫХ СРЕДСТВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РИНИТОВ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ НА РЕГИОНАЛЬНОМ РЫНКЕ
Королевская О.С., асп. 1 года обучения, Давыдова В.В., асп. 3 года обучения 639

ФАС ПРОТИВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ: УЖЕСТОЧЕНИЕ ТРЕБОВАНИЙ К РЕКЛАМЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
Кочерба М.С., Сычев И.С., студ. 4 курса 642

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОГО РЫНКА ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ
Кочерба М.С., студ. 4 курса 645

ДИДЖИТАЛИЗАЦИЯ ТРАДИЦИОННЫХ ИНСТРУМЕНТОВ МАРКЕТИНГА ПРИ ПРОДВИЖЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
Лапунова А.А., магистрант 2 года обучения 648

ОСОБЕННОСТИ ПРИНУДИТЕЛЬНОГО ЛИЦЕНЗИРОВАНИЯ
В ФАРМАЦЕВТИКЕ НА ПРИМЕРЕ ЗАВИСИМЫХ ИЗОБРЕТЕНИЙ
Ларина Е.О., маг. 2 года обучения 650

АНАЛИЗ СЕГМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ,
ПРИМЕНЯЕМЫХ В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ
Леонова К.Д., преподаватель кафедры управления и экономики фармации ГБОУ ВПО СГМУ (соискатель ученой степени) 653

ИННОВАЦИОННЫЙ АУТСОРСИНГ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ
Лушникова Ю.О., магистрант 1 года обучения 656

АНАЛИЗ РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ОКАЗАНИЯ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ
ДЕТЯМ
Медведева Д.М., асп. 1 года, Врубель Е.Т., студ. 3 курса 659

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИНЦИПОВ LEAN В ЛАБОРАТОРИИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА
НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ
Назарова О.В., маг. 2 года обучения 662

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЯ ПОСЕТИТЕЛЬСКОГО ТРАФИКА В РАЗРЕЗЕ СЕЗОННОСТИ
Наркевич К.И., аспирант 2 года обучения. 664

РЫНОК ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА И ОРВИ
Орлова М.Ю., магистрант 2 года обучения 668

НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ПЕРЕВОЗОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Пачков Л.А., магистрант 1 года обучения 671

СТАЖИРОВКИ НА ПРЕДПРИЯТИЯХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ: ЗНАЧЕНИЕ
ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ И КАДРОВОЙ ПОЛИТИКИ ПРЕДПРИЯТИЙ
Первушина Е.С., 5 курс, 347 группа 674

ВАЛИДАЦИЯ КОМПЬЮТЕРНЫХ СИСТЕМ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ ХРАНЕНИИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ
Петручок Т.И., студ. 4 курса 677

АНАЛИЗ РОССИЙСКОГО РЫНКА ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА
Смирнова К.А., магистрант 1 года обучения 679

ЭТАПЫ РАЗРАБОТКИ СТРАТЕГИИ РАЗВИТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПАНИИ
В УСЛОВИЯХ СЕТЕВОГО ПАРТНЕРСТВА НА РЫНКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
Самуйлова Е.К., маг. 1 года обучения 681

О РЕЗУЛЬТАТАХ ПРОВЕДЕНИЯ СПЕЦИАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ УСЛОВИЙ ТРУДА
НА ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЯХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Тернов П.Д., студ. 4 курса. 684

ОЦЕНКА НЕКОТОРЫХ АСПЕКТОВ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ МОНГОЛИИ
Тугсбилэг Урианхай, асп. 1 года обучения 686

СТАНДАРТНАЯ ОПЕРАЦИОННАЯ ПРОЦЕДУРА О ПОРЯДКЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ И ИНФОРМИРОВАНИЯ ПРИ ВЫБОРЕ ПАРФЮМЕРНО-КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ
Фролова Е.А., студ. 5 курса, Фитисова А.И., асс. каф. УЭФ 689

АНАЛИЗ РОССИЙСКОГО РЫНКА БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ
Халимова А.А., асп. 4 года обучения 691

МЕТОДИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ПРОЦЕДУР ФАРМАЦЕТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
Цыпкина А.В., асп. 3 года обучения 694

ОБЗОР РОССИЙСКОГО РЫНКА СРЕДСТВ С ФИТОЭСТРОГЕНАМИ ДЛЯ ТЕРАПИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА
Чернявская М.А., асп. 3 года обучения 697

О РОЛИ КОРПОРАТИВНОЙ СОЦИАЛЬНОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТИ В АПТЕЧНОМ БИЗНЕСЕ
Швецова В.Д., асп. 2 года обучения 699

МЕСТО ГОМЕОПАТИИ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ
Шевырева Е.А., Чебагина Н.С., студ. 4 курса 702

РЕСУРСНАЯ БАЗА ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ
Ясинская Л.Е., асп. 4 года обучения 705

СЕКЦИЯ 7. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СУБСТАНЦИИ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ: РАЗРАБОТКА, АНАЛИЗ, СТАНДАРТИЗАЦИЯ 709

ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ФИТОСУБСТАНЦИИ НА ОСНОВЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ИСЛАНДСКОГО МХА (*CETRARIA ISLANDICA* (L.) *ACH.*)
Ахатаева У.А., магистрант 2 года обучения 709

ИЗУЧЕНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА ЛИСТЬЕВ АМАРАНТА ПЕЧАЛЬНОГО МЕТОДОМ ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ С ИНДУКТИВНО СВЯЗАННОЙ ПЛАЗМОЙ
Беляева А.А., студ. 4 курса 714

ФИТОХИМИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ КОМПОНЕНТОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ СБОРОВ
Вишняков Е.В., студ. 5 курса, Романова М.А., студ. 3 курса 718

ВЫДЕЛЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ВЩЕСТВ ИЗ ТРАВЫ СТАЛЬНИКА ПОЛЕВОГО
Гришукова Е.А., студ. 4 курса 724

ИССЛЕДОВАНИЕ КАТАЛАЗЫ В ПРОЦЕССЕ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ КЛЕТОК *PANAX QUINQUEFOLIUS*
Гусева А.О., студ. 3 курса 726

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ СИНЮХИ ГОЛУБОЙ (*POLEMONIUM CAERULEUM* L.)
Ерофеева Т.В., Огородникова А.П., Фомина П.А., студ. 2 курса 729

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ВЫДЕЛЕНИЯ С-ГЛИКОЗИДОВ ФЛАВОНОВ И КСАНТОНОВ ИЗ ТРАВЫ КАСАТИКА МОЛОЧНО-БЕЛОГО
Зингалюк М.А., студ. 3 курса 732

ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ ШЛЕМНИКА БАЙКАЛЬСКОГО И ТЫСЯЧЕЛИСТНИКА ОБЫКНОВЕННОГО
Зорина Ю.В., студ. 4 курса 733

ЭКСТРАГИРОВАНИЕ ПЕРЦА ЧИЛИ РЯДОМ ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ
Иванова А.В., магистр 1 года обучения 736

ИССЛЕДОВАНИЕ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ ЛИСТЬЕВ БОДЯКА РАЗНОЛИСТНОГО И ТРАВЫ ПУПАВКИ КРАСИЛЬНОЙ
Ивашкина Е.И., Закирова Э.Р., студ. 4 курса 738

ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КОРНЯ СЕЛЬДЕРЕЯ
Князева С.П., студ. 4 курса 741

ИЗУЧЕНИЕ АМИНОКИСЛОТНОГО ПРОФИЛЯ ЛАБАЗНИКА ВЯЗОЛИСТНОГО, ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ
Кузьменко А.А., студ. 4 курса 744

ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ ШРОТА ПОБЕГОВ СПАРЖИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
Лякишев Е.Ю., магистрант 2 года обучения, Павлюк Е.В., магистрант 1 года обучения 747

ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧИСЛОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИСТЬЕВ КРАПИВЫ, ЛИСТЬЕВ БЕРЕЗЫ И ЖЕНЬШЕНЯ БИОМАССЫ
Мишук М.Д., студ. 4 курса 750

ПОЛУЧЕНИЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА ИЗ КОРНЕЙ СОЛОМОЦВЕТА ДВУЗУБОГО
Нгуен Тхи Нган, асп. 3 года обучения 753

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА СУХОГО ЭКСТРАКТА СТОЛБИКОВ С РЫЛЬЦАМИ КУКУРУЗЫ
Нгуен Тхи Нган, асп. 3 года обучения 755

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТЕХНОЛОГИЙ МИКРОКЛОНАЛЬНОГО РАЗМНОЖЕНИЯ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ В КУЛЬТУРУ ВИДОВ РОДА ДОННИК
Некрасова Д.А., студ. 3 курса 757

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ, БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ЭКСТРАКТА ТИМЬЯНА ПОЛЗУЧЕГО
Оразбаева П.З., соискатель; Шакаримова К.К., докторант PhD 3 курса 760

ПОЛИФЕНОЛСОДЕРЖАЩЕЕ РАСТИТЕЛЬНОЕ СЫРЬЕ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ИСТОЧНИК ВТОРИЧНЫХ МЕТАБОЛИТОВ С АНТИБИОПЛЕНОЧНОЙ АКТИВНОСТЬЮ
Орлова А.А., асп. 1 года обучения 764

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДАННЫХ ДИСТАНЦИОННОГО ЗОНДИРОВАНИЯ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ АНТОЦИАНОВ
Паряева В.Ю., студ. 2 курса 766

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ШРОТА РАСТОРОПШИ
Петрова В.А., Соколова Е.Д., студ. 3 курса 769

СПОСОБЫ СТЕРИЛИЗАЦИИ РАСТИТЕЛЬНОГО МАТЕРИАЛА,
ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ФИТОБИОТЕХНОЛОГИИ
Подборонова А.Г., студ. 2 курса 772

ВЫДЕЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО СОЕДИНЕНИЯ
ИЗ ФЕРМЕНТИРОВАННОГО ВОДНОГО ИЗВЛЕЧЕНИЯ КОРНЕЙ ЩАВЕЛЯ КОНСКОГО
Подгурская В.В., орд. 1 года обучения 775

АНАЛИЗ ФЛАВОНОИДОВ И ТАННИНОВ МОРОШКИ МЕТОДОМ КАПИЛЛЯРНОГО
ЗОННОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА И МИЦЕЛЛЯРНОЙ ЭЛЕКТРОКИНЕТИЧЕСКОЙ ХРОМАТОГРАФИИ
Романихин Ф.И., студ. 3 курса 781

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЖИРНОГО МАСЛА В ПЛОДАХ
ОБЛЕПИХИ КРУШИНОВИДНОЙ РАЗЛИЧНЫХ СОРТОВ
Рудая М.А., асп. 3 года обучения, Фомин С.М., студ. 4 курса 784

ИЗУЧЕНИЕ ГИДРОЛИТИЧЕСКОЙ СТАБИЛЬНОСТИ ВОДНЫХ ЭКСТРАКТОВ ОСИНЫ
Сабутова А.Б., студ. 3 курса 786

АНАЛИЗ СОСТАВА ИЗВЛЕЧЕНИЯ ИЗ ИМБИРЯ И ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА
ДЛЯ ВОЛОС НА ЕГО ОСНОВЕ
Смирнова А.В., маг. 2 года обучения 789

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ
В ЛИСТЬЯХ ПЛЮЩА ОБЫКНОВЕННОГО РАЗЛИЧНЫХ АРЕАЛОВ ПРОИЗРАСТАНИЯ
Солодухина А.А., асп. 2 года обучения 792

РАЗРАБОТКА УСЛОВИЙ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ ПОЛИСАХАРИДОВ ИЗ КОРНЕЙ ЛОПУХА БОЛЬШОГО
Стрелкова А.В., студ. 4 курса 795

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ВЭЖХ-ОЦЕНКА СПОСОБОВ ОЧИСТКИ ТРАВЫ *ARISTOLOCHIA CLEMATITIS* L.
Суина И.О., асп. 3 года обучения, Базанова Е.С., студ. 3 курса,
Топоркова В.И., студ. 3 курса, Генералова Ю.Э., химик-аналитик ИЛ (ЦККЛС) 797

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ТОВАРОВЕДЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗЛИЧНЫХ ОБРАЗЦОВ
ТРАВЫ ЗОЛОТАРНИКА КАНАДСКОГО (*SOLIDAGO CANADENSIS* L.)
Сулоев И.С., асп. 3 года обучения 800

ВЛИЯНИЕ ОБЕЗЖИРИВАНИЯ КОРНЕЙ РЕПЕЙНИКА ВОЙЛОЧНОГО
НА ЭКСТРАКЦИЮ ФЕНОЛЬНЫХ КИСЛОТ
Теселкина А.Д., ассистент кафедры общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК 803

ЭВТЕКТИЧЕСКИЕ РАСТВОРИТЕЛИ ДЛЯ ИЗВЛЕЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ
ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ
Титова Д.А., маг. 2 года обучения 806

ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПОЛИФЕНОЛОВ ЛИСТЬЕВ МОРОШКИ ОБЫКНОВЕННОЙ
(*RUBUS CHAMAEMORUS*)
Уэйли А.К., асп.1 года обучения 809

КАЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ФЛАВОНОИДОВ В ИЗВЛЕЧЕНИЯХ ЧАГИ, ЛИСТЬЕВ ГИНКГО БИЛОБА И ЗЕМЛЯНИКИ ЛЕСНОЙ МЕТОДОМ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ
Хренова П.П., магистр. 1 года обучения 811

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ВЕГЕТАЦИИ РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ С ПОМОЩЬЮ ИНДЕКСА NDVI
Федорец П.А., студ. 5 курса 814

ЗАВИСИМОСТЬ МОРФОБИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ STEVIA REBAUDIANA ОТ СВЕТОДИОДНОГО ОСВЕЩЕНИЯ СИНЕГО И КРАСНОГО СПЕКТРОВ
Шульгина А.А., аспирант 3 курса, Иваницких А.С., асп. 4 года обучения 817

СЕКЦИЯ 8. СОЦИАЛЬНО-ГУМАНИТАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ НАУКИ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ 820

АВТОМАТИЗАЦИЯ ВИРТУАЛЬНОГО СКРИНИНГА БИБЛИОТЕКИ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ ПОИСКА МОЛЕКУЛ, АКТИВНЫХ ПО ОТНОШЕНИЮ К РЕЦЕПТОРУ CCR1
Австрикова М.В., маг. 1 год обучения 820

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ШУМА В УЧЕБНЫХ ПОДРАЗДЕЛЕНИЯХ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА
Ильина А.А., Крылова К.О., студ. 4 курса, 250 гр., ФПТЛ. 822

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВРЕМЕНИ ЭВАКУАЦИИ ИЗ ЗДАНИЯ СТУДЕНЧЕСКОГО ОБЩЕЖИТИЯ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА
Князева И.Ю., Торкунова Е.А., студ. 4 курса 825

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАУКОМЕТРИЧЕСКИХ БАЗ ДАННЫХ
Кузнецова К.А., студентка 4 курса 829

ПРИНУДИТЕЛЬНЫЕ ЛИЦЕНЗИИ НА ЗАВИСИМЫЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ В ФАРМАЦЕВТИКЕ
Лалаев Б.Ю., студент 2 курса магистратуры 832

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ИСТОРИИ СТАНОВЛЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В ПОСЛЕРЕВОЛЮЦИОННЫЙ ПЕРИОД В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН
Мотыгуллина Л.И., студентка 2 курса 835

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОГО ПРОФИЛЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИОННЫХ ПАЦИЕНТОВ В ЛИВАНСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ
Мохамад Абд Эль Хуссейн Эль Муссави 837

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АПТЕЧЕК ПЕРВОЙ ПОМОЩИ
Павленко Н.И., аспирант 1-го года обучения 839

ОБ УРОВНЕ ШУМА В ЖИЛЫХ ПОМЕЩЕНИЯХ
Парфененкова А.Н., Курочкина А.С., студ. 4 курса, 251 гр., ФПТЛ 841

ИСТОРИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В РОССИИ
Полунина Ю.А., студ. 3 курса 844

КЛОНИРОВАНИЕ ЧЕЛОВЕКА И ОТНОШЕНИЕ ОБЩЕСТВА
К ДАННОМУ НАУЧНОМУ НАПРАВЛЕНИЮ В РОССИИ
Прасолова В.Н., Стучаева А.А., магистранты 1 года обучения 846

ИЗУЧЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ КУРЕНИЯ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ТЕХНИКУМЕ
Редько Е.В., студ. 3 курса 849

АНАЛИЗ ПРАВОПРИМЕНИТЕЛЬНОЙ ПРАКТИКИ ПО ВОПРОСАМ ЛИЦЕНЗИРОВАНИЯ
ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ПРЕДПРИНИМАТЕЛЕЙ В СФЕРЕ ОБРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
Степнова А.В., студент 2 курса магистратуры 851

СЕКЦИЯ 9. INTERNATIONAL R&D MAJOR AREAS OF ACTIVITIES PROVIDED BY RESEARCHERS, MASTER AND PHD STUDENTS PRESENTED IN ENGLISH 854

USING OF HYDROGELS IN 3D-BIOPRINTING
Peleshok S.A., Titova M.V., Astanina A.K. 854

TRANSFECTION EFFICIENCY OF CATIONIC CHITOSAN DERIVATIVES
BEARING VITAMIN B6 MOIETY
Badazhkova V.D., 1st year Master student 855

PRODUCTION AND CHARACTERIZATION OF GLYCAN-SPECIFIC RECOMBINANT
ANTIBODIES FOR THE DIAGNOSIS OF CANCER
Fabrichnyy A.S., 2nd year Master student, Master Program Production of Immunobiology medicines 857

INTERACTION OF BENZONITRILE AND ACETONITRILE WITH AROMATIC AMINES
AS A METHOD FOR PREPARATION OF IMIDAMIDES
Kolesnik D.A.,1st year Ph.D. student, Chernyshov M.F., 3rd year student 859

PATIENT ADHERENCE IN CLINICAL RESEARCH
Mamontov K., 2nd year Master Degree student 862

HYDROGEL FROM WHARTON'S JELLY FOR APPLICATION
IN 3D-BIOPRINTING FOR REGENERATIVE MEDICINE
Ryabov V. M., Junior researcher, Experimental 864

ADVANCED MATERIALS AND NANOTECHNOLOGY FOR PRECISION MEDICATION
Hongbo Zhang, Associate Professor 866

Секция 10. «ФАРМ_КЛАСС!» (ДОВУЗОВСКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ПОДГОТОВКА) 870

О СОВРЕМЕННОМ СОСТОЯНИИ ПРОБЛЕМЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
Алексеева А.Е., Иванова С.С., уч. 11 класса 870

АНАЛИЗ ПОИСКА СРЕДСТВ И ПОДХОДОВ, ПОВЫШАЮЩИХ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ТЕРАПИИ ПАТОЛОГИЙ КАРДИОРЕНАЛЬНОГО КОНТИНУУМА И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИМ
КОМОРБИДНОСТИ ЦЕНТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ
Воробьёва В.В., Кузнецова А.Е., Мосалёва В.М., уч. 11 класса 872

ИССЛЕДОВАНИЕ СОРБЦИОННЫХ СВОЙСТВ КАШ ПО ОТНОШЕНИЮ
К ТЯЖЕЛЫМ МЕТАЛЛАМ НА ПРИМЕРЕ ИОНОВ ЖЕЛЕЗА (III) И МЕДИ (II)
Левин Е.А., уч. 11 класса 875

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНДЕКСА ЗАГРЯЗНЕНИЯ ВОДЫ (ИЗВ) В НЕКОТОРЫХ ОЗЕРАХ
НА ТЕРРИТОРИИ НАЦИОНАЛЬНОГО ПАРКА «СЕБЕЖСКИЙ» ПСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
Матросов Е.В., уч. 11 класса 878

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ ГРИППА
Паромов Е.А., уч. 11 класса 881

СИНТЕЗ 2,2’-[(6-МЕТИЛПИРИМИДИН-2,4-ДИИЛ)БИС(3-ФЕНИЛ-1Н-1,2,4-
ТРИАЗОЛ-1,5-ДИИЛ)]ДИПРОПАНОВОЙ КИСЛОТЫ4
Рудик Д., Жидков Н., уч. 11 класса 884

СИНТЕЗ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛИЛ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ
Сироткин А.Г., Ефимов С., уч. 11 класса 886

К ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОМУ ИЗУЧЕНИЮ КОРНЕЙ ДУДНИКА ЛЕСНОГО
(*ANGELICA SYLVESTRIS*)
Французова П., уч. 11 класса 889

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ 892

ОГЛАВЛЕНИЕ 897

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

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ КОНФЕРЕНЦИИ «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»

22-23 АПРЕЛЯ 2019 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***