



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**МАТЕРИАЛЫ
III ВСЕРОССИЙСКОЙ СТУДЕНЧЕСКОЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
«СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ НАУК»**

Рязань, 03 июня 2025 года



Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

МАТЕРИАЛЫ
III Всероссийской студенческой
научно-практической конференции
с международным участием
«Современные достижения фармацевтических наук»

Рязань, 03 июня 2025 года

Рязань, 2025

УДК 615.1(071)

ББК 52.82

M341

Редакционная коллегия:

доктор биологических наук, доцент И.В. Черных
кандидат фармацевтических наук А.Н. Николашкин
кандидат биологических наук Д.С. Титов

Технический редактор: ассистент кафедры управления и экономики
фармации Майстренко Марина Андреевна

M341 Материалы III Всероссийской студенческой научно-практической конференции с международным участием «Современные достижения фармацевтических наук» (Рязань, 03 июня 2025 года) / редкол.: И.В. Черных, А.Н. Николашкин, Д.С. Титов; ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. – Рязань, 2025. – 61 с.

Сборник составлен по материалам докладов III Всероссийской студенческой научно-практической конференции с международным участием «Современные достижения фармацевтических наук» (Рязань, 03 июня 2025 г.).

УДК 615.1(071)

ББК 52.82

ОГЛАВЛЕНИЕ

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ	5
Бокова Д.П., Якунина А.М. Фармакоэкономическое исследование детекции сторожевого лимфоузла методом флуоресцентной лимфографии при раке молочной железы.....	5
Замкина М.А. Анализ рисков в сфере оборота БАД в контексте состояния и развития фармацевтического рынка Российской Федерации	6
Кадуцкая Д.Д., Акамова А.В. Перспективы использования машинного обучения при прогнозировании спроса на товары аптечного ассортимента (на примере препаратов для терапии неалкогольной жировой болезни печени).....	9
Каракулов В.С., Немченко В.В. Оценка структуры и распространенности случаев полипрагмазии в амбулаторной педиатрической практике	11
Кузнецова А.А. Анализ рациональности использования пребиотиков и пробиотиков в педиатрической практике.....	13
Машкина А.А. Современные подходы к управлению рисками в системе менеджмента качества аптечной организации.....	15
Полякова М.Е., Саранская А.А. Исследование особенностей реализации косметических средств в аптечных организациях города Рязани	17
СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ.....	20
Алматова С.Ж. Влияние древесной золы на рост спирулины: Оптимизация среды методом планирования эксперимента	20
Габулов А.О., Гун В.В., Полтева Д.В. Масштабирование технологического процесса получения многокомпонентного порошка в условиях промышленного производства.....	22
Кирюшина И.Н. Разработка стоматологического геля, содержащего метронидазола бензоат	24
Лукьянова А.Ю. Формирование регистрационного досье на вакцины для ветеринарного применения	26
Сехпосова В.С. Разработка состава и промышленной технологии мази с противоаллергическим действием	28
Сидорова Э.Г., Власова И.Е. GAP-анализ технологии таблеток с контролируемым высвобождением.....	30
Смирнова Е.С., Фомичева Д.А. Способ получения сухих экстрактов из жидких водно-спиртовых извлечений	32

Товстыко А.К., Товстыко М.К. Разработка состава средства фиксации стоматологических протезов для постоянного использования.....	33
Шикунова А.С. Разработка и внедрение системы финишной стерилизации в производственный процесс фармацевтического предприятия.....	36
СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ, ФАРМАКОГНОЗИИ И ФАРМАКОЛОГИИ.....	38
Александров М.А. Установление пригодности методики спектрофотометрического определения гербицида дикамба в лекарственном растительном сырье эхинацеи пурпурной	38
Барон А.В., Толкачева А.П. Сравнительный анализ показателей качества и методик анализа фармацевтической субстанции сульфамида натрия (сульфацетамида натрия) по фармакопеям разных стран мира	41
Григорьевич О.С., Журиков Р.В. Выявление антиметастатической активности ингибитора матриксной металлопротеиназы 2-го типа, соединения АЛ-828	43
Денисова С.В., Генералова А.Р. Современные подходы к изучению противоопухолевой активности <i>in silico</i>	45
Остапчук К.П. Определение феруловой кислоты через индикаторные свойства её дериватов	46
Панков Д.И., Терехов Р.П., Корочкина М.Д., Свотин А.А., Колесникова Д.Р. Композиция таксифолин-глицин: супрамолекулярный синтез, физико-химические свойства и цитотоксичность	48
Рахимов А.А., Панков Д.И. Определение тяжелых металлов и мышьяка в лиофилизатедигидрокверцетин-глицин.....	49
Савельев А.Ф. Многофакторный подход к синтезу и оценке практического выхода производного 3,4-дигидропиримидинтиона как активной фармацевтической субстанции	51
Синельникова Е.С., Сапунова Д.А. Изменение физиологических параметров у крыс под действием полисахарида календулы лекарственной в условиях плавательного стресса.....	53
Софронова А.И., Смирнова Е.А., Сульженко Е.С. Острая токсичность сухого экстракта, содержащего сумму гликоалкалоидов	54
Кривошеева Е.А. Валидация испытания на подлинность на основе фрактальной геометрии для фазовых модификаций дигидрокверцетина.....	56
Оличева В.В., Гоман В.Ф. HRMS-анализ антиоксидантной активности наингенина: поиск и расшифровка интермедиатов и продуктов окисления.....	57

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ

**Фармакоэкономическое исследование детекции сторожевого лимфоузла
методом флуоресцентной лимфографии при раке молочной железы**

Бокова Д.П., Якунина А.М.

Научный руководитель: д.м.н., профессор Куликов Е.П.,
д.м.н. Шомова М.В., к.б.н. Титов Д.С., Е.Э. Изигина.

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
Рязань, Россия

Цель. Выполнение фармакоэкономического исследования (анализ «затраты-эффективность») при выявлении СЛУ при РМЖ методом радионуклидной диагностики (РД) с использованием радиофармпрепарата на основе натрия пертехнетата и методом флуоресцентной лимфографии (ФЛ) с использованием индоцианина зеленого и отечественного аппарата.

Материалы и методы. Информация о клинической эффективности метода РД с использованием РФЛП была взята из литературных данных, согласно которым успешное детектирование наблюдалось в 142 случаях из 148 и составляло 95,95%. Это исследование 2022 года.

Обнаружение СЛУ методом ФЛ выполнялось на базе Рязанского онкологического диспансера. В исследование были включены 53 пациентки с РМЖ. Частота выявления СЛУ составила 96,2% (51 пациентка).

Для целей фармакоэкономического анализа был выполнен расчет коэффициентов «затраты-эффективность», позволяющих определить, насколько затраты на обнаружение СЛУ при РМЖ методом РД и методом ФЛ соответствуют их эффективности, и выбрать экономически предпочтительный вариант, при котором коэффициент «затраты-эффективность» будет минимальным. Расчет проводили по формуле:

$$CER = (DC + IC) / Ef,$$

DC (англ. direct costs) – прямые затраты (медицинские и немедицинские) (руб.); IC (англ. indirect costs) – непрямые затраты (руб.); Ef – эффективность диагностики (доля успешных случаев визуализации СЛУ) (%).

Множество значений коэффициента «затраты-эффективность» метода РД в количестве 69 значений было сформировано на основании диапазона затрат на интраоперационный гамма-детектор, среднего арифметического для РФЛП на основе натрия пертехнетата ^{99m}Tc , медиан затрат на генератор технеция, медиан заработных плат врача-радиолога, среднего медицинского персонала и специалистов по радиационной безопасности, а также лицензионных расходов. Множество значений коэффициента «затраты-эффективность» метода ФЛ в количестве 9 значений получено на основании затрат на индоцианин зеленый (стоимость упаковки 25 мг составляет 30 тыс. руб., однако, согласно информации производителя, необходимая доза

индоциамина зеленого – 5 мг, таким образом для расчётов также исходили из того, что 25 мг могут быть разделены на 5 человек, в этом случае стоимость дозы 5 мг равнялась 6 тыс. руб., также по информации от производителя планируется выпуск фасовки по 5 мг со стоимостью 8 тыс. руб.). Для расчетов также использовалась стоимости аппарата отечественного производителя. Оценочная стоимость оборудования, использовавшегося в данном исследовании, составляла 2 млн руб. Для оценки достоверности полученных результатов проведен детерминированный многофакторный анализ чувствительности, демонстрирующий, в какой степени будут меняться результаты исследования при изменении ряда исходных параметров. В качестве изменяемых параметров рассматривался комплекс переменных метода РД при их совместном одностороннем изменении. Описательная статистика затрат метода радионуклидной диагностики. В данном случае источниками информации выступали официальный сайт Единой информационной системы в сфере закупок, сайты HeadHunter, SuperJob, Workus, а также КП.

Результаты и их обсуждение. Коэффициент «затраты–эффективность» ФЛ был статистически значимо меньше аналогичного коэффициента РД в среднем на 43,29 %. При этом, 95 % доверительный интервал средних геометрических коэффициентов «затраты–эффективность» ФЛ и РД не пересекались.

Детерминированный многофакторный анализ чувствительности подтвердил полученные результаты. При этом значение коэффициент «затраты–эффективность» метода ФЛ все еще оставалось статистически значимо меньше минимального значения коэффициента РД на 40,36%. При использовании для целей описательной статистики среднего геометрического и его 95 % доверительного интервала коэффициенты «затраты–эффективность» РД и ФЛ не пересекались ни при каких обстоятельствах, а верхняя граница 95% доверительного интервала среднего геометрического ФЛ была меньше нижних границ доверительных интервалов РД на 20 тире 27%. Значения коэффициентов «затраты–эффективность» ФЛ, рассчитанные исходя из стоимости аппарата 2 млн руб. и стоимости индоциамина зеленого 30 тыс. руб. (25 мг), 6 тыс. руб. (25 мг/5 мг) и 8 тыс. руб. (5 мг) были меньше и не входили в 95% ДИ среднего геометрического коэффициентов РД ни при каких обстоятельствах.

Выводы. Таким образом, согласно результатам фармакоэкономического исследования (анализ «затраты–эффективность») экономически более выгодно обнаружение СЛУ при РМЖ с применением индоциамина зеленого и отечественный аппарат методом ФЛ, при котором затраты на единицу эффективности на 38–45% ниже, чем при РД, выполненной с использованием РФЛП на основе натрия пертехнетата.

Анализ рисков в сфере оборота БАД в контексте состояния и развития фармацевтического рынка Российской Федерации

Замкина М.А.

Научный руководитель: д.фарм.н., профессор Немятых О.Д.
ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия

Введение. Специфика БАД заключается в том, что их производство и реализация напрямую связаны с правоотношениями в сфере оборота пищевых продуктов, а косвенно – с правоотношениями в сфере здравоохранения. БАД относится к пищевым продуктам, что закреплено в ст. 1 Федерального закона от 02.01.2000 №29-ФЗ «О качестве и безопасности пищевых продуктов». На территории Российской Федерации процессы производства (изготовления), хранения, перевозки (транспортирования), реализации и утилизации, а также маркировка и безопасность БАД регламентируются техническими регламентами Таможенного союза ТР ТС 021/2011, ТР ТС 022/2011, ТР ТС 029/2012. При этом БАД не относятся к лекарственным препаратам, их производство и реализация лицензированию не подлежат. Все это, в конечном итоге, обуславливает цели их конечного использования, правила реализации, стратегию ценообразования и определяет привлекательность для производителя с точки зрения формирования ассортиментного портфеля, в т.ч. в аптечном сегменте.

Цель. Оценка современных тенденций и приоритетов развития в области государственного регулирования российского рынка биологически активных добавок.

Материалы и методы. Методологической основой исследования послужили нормативные правовые документы Российской Федерации в рамках обозначенного целевого подхода, а также труды российских авторов в области управления жизненным циклом БАД. Информационный массив анализировали с помощью контент-анализа.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что российская система оценки соответствия БАД требованиям ТР ТС 021/2011 предполагает обязательную государственную регистрацию с включением позиции в Единый реестр свидетельств о государственной регистрации, что дает право свободно реализовывать пищевую добавку на территории государств-членов ЕАЭС, а также добровольную сертификацию, обеспечивающую конкурентоспособность продукции. Важно подчеркнуть, что компетенция в части внесения сведений в национальную часть реестра отнесена Роспотребнадзору, а право на проведение санитарно-эпидемиологических экспертиз и выполнение исследований имеют только аккредитованные регулятором лаборатории и исследовательские центры.

Следует отметить, что оборот пищевых добавок в преломлении к современному нормативно-правовому полю обращения ЛП характеризуется упрощенными требованиями и механизмами государственного регулирования, в том числе в отношении показателей качества и безопасности. Так, в качестве эквивалента доклинических исследований ЛП рекомендована

оценка функциональной активности БАД. Исследование клинической эффективности и безопасности в отношении данной категории товаров аптечного ассортимента может быть реализовано в рамках изучения органолептических свойств, переносимости, а также путем проведения общеклинических и дополнительных тестов. Стоит отметить, что вопросы механизма действия БАД остаются открытыми или носят вероятностный характер, основанный на эмпирических данных опыта применения компонентов конечного продукта.

Отсутствие законодательно закрепленных ограничений по присвоению наименований БАД из числа торговых наименований лекарственных средств и международных непатентованных наименований, а также производных от них, либо имеющих существенное сходство с ними, общность в оформлении листка-вкладыша БАД с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата, общие каналы товародвижения обусловливают необоснованное применение БАД в результате своеобразного совмещения категорий товаров аптечного ассортимента в глазах потребителя. Важно отметить, что при информировании посетителей и отпуске БАД важно использовать только достоверные (официальные) источники информации о товарах во избежание введения в заблуждение конечного потребителя.

Выводы. Устойчивое развитие рынка БАД, разнообразие позиций в сегменте пищевых добавок, а также смешение понятий лекарственного препарата и БАД в глазах потребителя, требуют взвешенного подхода к выбору инструментов государственного управления оборотом данной категории товаров.

**Перспективы использования машинного обучения
при прогнозировании спроса на товары аптечного ассортимента
(на примере препаратов для терапии
неалкогольной жировой болезни печени)**

Кадуцкая Д.Д., Акамова А.В.

Научный руководитель: д.фарм.н., профессор Немятых О.Д.
ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия

Введение. Низкая комплаентность пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), отсутствие объективной статистики по больным НАЖБП и вариабельность курсов лечения осложняют традиционные методы прогнозирования спроса, включая использование простых скользящих средних и исторических трендов. При этом круг вопросов в области моделирования потребления в отношении инновационных терапевтических средств в условиях современного фармацевтического рынка приобретает особую значимость, поскольку позволяет не только прогнозировать реакцию рынка на новую позицию, но и критически оценить коммерческие перспективы лекарственного препарата.

Внедрение машинного обучения (ML) позволяет осуществлять прогнозы с высокой точностью за счет обработки больших массивов данных, самообучения, выявления нелинейных зависимостей и адаптации к динамике рынка.

Цель. Разработать методологию прогнозирования спроса на препараты для лечения НАЖБП с использованием алгоритмов ML.

Материалы и методы. Материалами для исследования служили данные DSM Group по продажам четырех рыночных референтов (Урсодезоксихолевая кислота, Адеметионин, Фосфолипиды и Глицерризиновая кислота + Фосфолипиды), применяемых для лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), официальная статистика заболеваемости ФГБУ ЦНИИОИЗ, факторы спроса, структурированные по кластерам.

В рамках текущего фрагмента исследования применены фундаментальные статистические методы, включая корреляционный анализ (с расчётом коэффициентов Пирсона/Спирмена для оценки связей между качественными признаками – страной-производителем, формой выпуска – и объёмами продаж через кодирование категориальных переменных, а также между количественными показателями – ценой, размером упаковки – и динамикой спроса), описательную статистику (расчёт медианных цен для нивелирования выбросов, определение среднего веса пациентов, агрегацию курсового потребления препаратов) и нормализацию данных (приведение разнородных метрик – граммов, таблеток, рублей – к сопоставимому виду). Полученные структурированные наборы данных и верифицированные

статистические подходы формируют необходимую основу для последующего применения методов машинного обучения.

Для обработки нелинейных зависимостей и автоматического отбора признаков использовался метод Random Forest; верификация выявленных корреляций проводилась с помощью множественной линейной регрессии; учет неопределенности реализован на основе Байесовского подхода.

Результаты и их обсуждение. Проведённый анализ выявил доминирующее влияние репутационных факторов на фармрынке: корреляция продаж с корпорацией (0.313–0.328) и страной-производителем (0.240–0.368) достигает высоких значений, существенно превышая воздействие фармакологических характеристик. Примечательно, что включение в ЖНВЛП демонстрирует статистически незначимую связь (0.010–0.017), а фармакотерапевтическая группа – практически нулевую (0.002), что указывает на вторичность клинико-терапевтических свойств препаратов в коммерческом успехе. Ценовой фактор проявляет ограниченное влияние: слабая положительная ковариация с рублёвым объёмом продаж (0.223) контрастирует с отсутствием связи в физических упаковках (-0.0288), подтверждая гипотезу о низкой эластичности спроса по цене.

Ключевой детерминантой спроса выступает эпидемиологическая динамика: для урсодезоксихолевой кислоты выявлена устойчивая прямая корреляция между заболеваемостью и продажами (0.755 в упаковках; 0.751 в пациентах), что подчёркивает её роль как препарата первой линии при гепатобилиарных патологиях. Напротив, монотерапия фосфолипидами демонстрирует выраженную обратную зависимость (-0.723 в упаковках; -0.501 в пациентах), что свидетельствует о замещении комбинированными средствами (например, глицирризиновая кислота + фосфолипиды с умеренной корреляцией 0.540) или иными терапевтическими альтернативами при росте заболеваемости.

Сравнение методов машинного обучения показало, что Random Forest обеспечил наивысшую точность прогноза благодаря способности обрабатывать комплекс из более чем 15 факторов. Байесовские модели подтвердили свою эффективность для работы с неопределенностью. Нейронные сети выявили неочевидные паттерны, в т.ч. корреляцию пиков спроса с сезонностью. К ограничению отнесено искажение прогнозов на основе временных рядов из-за различий в длительности курсов терапии аналоговых препаратов.

Выводы. Развитие теории и практики в области прогнозирования спроса на лекарственные препараты неразрывно связано с развитием технологий больших данных, расширенного искусственного интеллекта и облачных вычислений. Полученные путем скрининга факторов результаты обосновывают перспективы дальнейших исследований в части прогнозирования спроса на лекарственные препараты для лечения жировой неалкогольной болезни печени.

Оценка структуры и распространенности случаев полипрагмазии в амбулаторной педиатрической практике

Каракулов В.С., Немченко В.В.

Научный руководитель: к.фарм.н. Сотникова Л.И.
ФГАО ВО «Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы»,
Москва, Россия

Введение. Проблема полипрагмазии актуальна не только во взрослой, но и в педиатрической практике. Полипрагмазия связана с повышенным риском возникновения побочных реакций, лекарственных взаимодействий и снижением эффективности терапии. В нашем исследовании к полипрагмазии относились те случаи, когда ребенку за один прием назначались 5 и более лекарственных препаратов (ЛП).

Цель. Провести комплексную оценку структуры назначений ЛП при полипрагмазии в амбулаторной педиатрической практике.

Материалы и методы. Материалами исследования послужили 32857 назначений ЛП, сделанные врачами различных специальностей в медицинских организациях города Москвы, оказывающих амбулаторную помощь детям. Методика исследования включала этапы: 1) анализ частоты и структуры случаев полипрагмазии в амбулаторной педиатрической практике; 2) оценка взаимосвязи между наиболее распространенными диагнозами и частотой случаев полипрагмазии; 3) определение роли фармацевтического консультирования в снижении рисков полипрагмазии в амбулаторной педиатрической практике. При выполнении исследования использовались общенаучные и статистические методы, структурный анализ.

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования выявлено 1604 случая полипрагмазии, что составляет почти 17% от всех обращений в исследуемой выборке. Среднее число назначений ЛП на одного ребенка за один прием составляло $3,44 \pm 2,80$ ЛП, по случаю полипрагмазии этот показатель равен $8,26 \pm 3,18$ ЛП. Установлено, что зачастую именно педиатры назначали пять и более ЛП за один приём. Наиболее часто случаи полипрагмазии были зафиксированы в возрастной группе детей дошкольного возраста (48,13%), наименьшее число случаев в группе новорожденные дети (0,31%).

Согласно методике исследования, далее была проведена оценка взаимосвязи между наиболее распространенными диагнозами и частотой случаев полипрагмазии. Наиболее часто полипрагмазия встречалась при таких диагнозах, как Острый назофарингит J00 (13,15% от всех случаев полипрагмазии), Острая инфекция верхних дыхательных путей неуточненная J06.9 (6,96%) и Другие острые инфекции верхних дыхательных путей множественной локализации J06.8 (4,60%). Большинство диагнозов, имеющих

наибольший удельный вес среди случаев полипрагмазии, также были и самыми распространенными среди всех назначений в исследуемой выборке. Это свидетельствует о том, что полипрагмазия возникала чаще всего именно при наиболее часто встречающихся диагнозах. Для уточнения характера выявленной связи был рассчитан коэффициент ранговой корреляции Спирмена, который позволил оценить степень согласованности позиций диагнозов по частоте встречаемости в целом и по случаям полипрагмазии. Значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена составило 0,72 ($p\text{-value} < 0,05$), что указывает на умеренно высокую положительную корреляцию. Это означает, что диагнозы, чаще встречающиеся в целом, имели и более высокую вероятность быть связаны с назначением пяти и более ЛП.

В случаях полипрагмазии, для снижения ее рисков, важную роль играет фармацевтическое консультирование. Сотрудники аптечных организаций обладая знаниями о лекарственных взаимодействиях, возрастных ограничениях и особенностях применения ЛП, могут предоставить потребителям необходимую информацию о способах приема, побочных эффектах или мерах предосторожности. Одним из ключевых аспектов фармацевтического консультирования, на который сотрудник аптечной организации должен обратить своё внимание, это присутствие в назначениях дублирований ЛП. Например, назначение нескольких ЛП под разными торговыми наименованиями, но с одним международным непатентованным наименованием и в одинаковых лекарственных формах. Также важно обратить внимание на лекарственные взаимодействия и объяснить потребителю недопустимость одновременного приема конкретных ЛП, соблюдения временных промежутков между их приемами.

Выводы. Полипрагмазия в амбулаторной педиатрической практике представляет собой значимую проблему. Предотвратить полипрагмазию сложно, но посредством фармацевтического консультирования можно способствовать снижению рисков, возникающих в случаях назначения большого количества ЛП. Необходимо повышать информированность родителей о рисках полипрагмазии, а также объяснять, что применение большого количества ЛП ребенком, может не только увеличивать риск возникновения побочных реакций и лекарственных взаимодействий, но и не ускорять выздоровление.

Анализ рациональности использования пребиотиков и пробиотиков в педиатрической практике

Кузнецова А.А.

Научные руководители: к.фарм.н. Сотникова Л.И., Мурзов П.В.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов

имени Патриса Лумумбы»,

Москва, Россия

Введение. Пробиотики и пребиотики играют важную роль в профилактике и лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта, а также в поддержании иммунитета и нормализации обменных процессов. В последние годы область их применения значительно расширилась благодаря накоплению данных об их эффективности и безопасности. Но рациональное назначение этих средств остаётся актуальным направлением в амбулаторной педиатрической практике.

Цель. Проведение сравнительного анализа назначений лекарственных препаратов (ЛП) и биологически активных добавок (БАД) –пробиотиков и пребиотиков в амбулаторной педиатрической практике с ассортиментом ЛП и БАД, имеющимися на фармацевтическом рынке и в аптечных организациях.

Материалы и методы. Источником информации о назначениях была электронная база данных медицинских организаций города Москвы, оказывающих амбулаторную помощь детям, которая включала 4385 назначений. Информация об имеющихся в наличии ЛП данной группы на фармацевтическом рынке на апрель 2025 г. в г. Москва получена с сайта «eАптеки». Для составления базы зарегистрированных ЛП использовался Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС). При анализе полученной информации использовались графический и статистический методы, а также контент-анализ.

Результаты и их обсуждение. В настоящее время на фармацевтическом рынке России, согласно ГРЛС, из данной группы зарегистрированы 15 международных непатентованных наименований (МНН) и 6 ЛП, не имеющих МНН, группировочного или химического наименования. ЛП выпускаются в различных лекарственных формах. Далее был проведен структурный анализ назначений ЛП и БАД в амбулаторной педиатрической практике, который показал, что большая часть назначений была сделана детскими врачами гастроэнтерологами (34,5%) и педиатрами (33,4%). По ассортиментным группам на БАД приходился 61,89% от всех назначений, остальное – ЛП. Наиболее часто про- и пребиотики в целом назначались в возрастной группе детей дошкольного возраста при неуточненном функциональном нарушении кишечника (55,7%). Самыми назначаемыми ЛП оказались: энтерол (21,32%), среди БАД: бак-сет (22,35%) и максилак(18,47%).

На сайте «eАптеки» представлено 11 МНН из данной группы, которые по лекарственным формам чаще всего встречаются в виде порошков (30,6%) и капсул (24,5%). Кроме того, в аптечной организации имеется ассортимент БАД, которые представлены в различных формах выпусках, но чаще всего в форме капсул (32,6%) и порошков (16,3%).

Ценовой диапазон ЛП составляет от 127,00 до 2025,00 рублей. Самая доступная позиция — Бифидумбактерин (порошок для приема внутрь и местного применения, пакет 0,85 г, 10 шт), а самая дорогая — Пробифор (порошок для приема внутрь, 500 млн. КОЕ/пакет, 0,85 г, 30 шт.). Ценовой диапазон БАД варьируется от 308,00 до 2430,00 рублей. Самая недорогая — Бифидумбактерин (таблетки 0,3 г, 10 шт.), а самая дорогая — БиоГаяПробиотик (детские капли для приема внутрь, флакон 5 мл, 1 шт.). Средняя стоимость среди проанализированных ЛП составляет примерно $669,45 \pm 396,80$ рублей, а среди БАД — около $857,84 \pm 504,66$ рублей. Средняя цена ЛП на фармацевтическом рынке оказалась на 22% ниже по сравнению с ценами БАД. Для расчета экономической доступности использовалась методика ВОЗ/НАИ. Стоимость курса лечения на один день, рассчитанная на основе врачебных назначений, была сопоставлена с однодневным заработком по МРОТ 2025 года, который составляет 1018 рублей.

Выводы. На фармацевтическом рынке представлено 10 МНН и 1 ЛП без МНН, группировочного или химического ЛП, назначаемых врачами. При этом доступны различные ЛФ, что позволяет выбрать наиболее удобный вариант с учетом физиологических особенностей детей.

Стоимость лечения про- и пребиотиками варьируется в широких пределах, однако наиболее доступные ЛП и БАД, такие как энтерол (ЛП) и бак-сет (БАД). Например, лечение энтеролом обходится в 2,5% от МРОТ, а лечение бак-сетом — в 5,8% от МРОТ, что делает их экономически доступным для большинства пациентов. Большинство препаратов применяются в соответствии с зарегистрированными показаниями и клиническими рекомендациями, вместе с тем широкое использование БАД, эффективность и безопасность которых недостаточно изучены, требует дополнительного информирования потребителей. При отпуске БАД сотрудник аптечной организации должен сообщить потребителю, что данное средство не является ЛП. Это будет способствовать более рациональному выбору средств пациентами.

Современные подходы к управлению рисками в системе менеджмента качества аптечной организации

Машкина А.А.

Научный руководитель: к.фарм.н., доцент Золотарёва Н.Г.

ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России,

Санкт-Петербург, Россия

Введение. Современные аптечные организации (АО) функционируют в условиях ужесточения регуляторных требований и гармонизации стандартов с международными нормами, что делает управление рисками ключевым элементом системы менеджмента качества (СМК) для своевременного выявления и устранения несоответствий.

Цель. Изучить современные подходы к управлению рисками в СМК АО, проанализировать методы их идентификации, оценки и минимизации в соответствии с требованиями актуальной нормативной документации и стандартов ГОСТ (в частности, руководство ICH Q9 по анализу рисков и ГОСТ Р 58771-2019). Рассмотреть практические аспекты внедрения рискоориентированного подхода в фармацевтической сфере для соответствия нормативным требованиям и повышения эффективности деятельности АО.

Материалы и методы. Методология исследования основана на анализе нормативно-правовых актов РФ и национальных стандартов, а также литературных источников, посвящённых вопросам управления рисками. В исследовании применялись методы сравнительного, системного и контент-анализа нормативно-правовых документов, регламентирующих сферу СМК в настоящее время.

Результаты и их обсуждение. Система управления рисками в современных АО внедряется в соответствии с требованиями руководства ICH Q9 по анализу рисков, целью которого является систематическое выявление, оценку и контроль рисков, связанных с качеством лекарственных средств (ЛС) на всех этапах их жизненного цикла. В разделе «Основные методы анализа рисков» этого руководства представлены не все существующие методы, и некоторые из них могут быть неудобны для применения в АО из-за сложности или высоких затрат на внедрение. В связи с этим стоит обратить внимание на ГОСТ Р 58771-2019 «Менеджмент риска. Технологии оценки риска», который предлагает более детальное описание различных методов анализа рисков и конкретные рекомендации по их применению. Этот стандарт также выделяет преимущества и недостатки каждого метода, что позволяет АО выбрать наиболее подходящий подход к управлению рисками в СМК, учитывая свои уникальные условия и ресурсы.

Анализ нормативной базы в сфере управления фармацевтическими рисками подтверждает необходимость практического применения аналитических методов, среди которых «Предварительный анализ опасностей» (Preliminary Hazard Analysis – PHA) является эффективным

инструментом минимизации рисков при температурном картировании в АО. Данный метод, применяемый на начальных этапах исследований, позволяет выявлять критические риски при минимальных затратах ресурсов, основываясь на базовом описании системы, нормативных требованиях и экспертной оценке. Хотя метод обеспечивает лишь качественную оценку и не заменяет более детализированные аналитические подходы, его ключевое преимущество заключается в оперативном выявлении существенных проблем на ранних стадиях.

Применение метода «Предварительный анализ опасностей» в рамках исследования СМК АО позволило систематизировать идентификацию рисков, связанных с поддержанием стабильных температурных режимов хранения ЛС. Температурное картирование как неотъемлемый компонент СМК направлено на анализ распределения температур в складских помещениях, однако его реализация сопровождается рядом потенциальных отклонений, требующих превентивного контроля. В ходе исследования методом «Предварительный анализ опасностей» были выявлены риски на всех шести этапах температурного картирования. Для количественной оценки уровня рисков использовалась матрица, учитывающая экспертные оценки вероятности возникновения и тяжести последствий по пятибалльной шкале, где итоговый показатель риска определялся как произведение этих показателей. Для визуализации результатов была применена цветовая индикация: значения выше либо равные 10 (красная зона) указывают на высокоприоритетные риски, требующие немедленной коррекции; если значение входит в диапазон от 5 до 10 (желтая зона), то приоритет средний; если значение ниже 5 (зеленая зона), то приоритет корректирующих мер низкий.

Интеграция данной системы оценки в СМК АО обеспечила четкую приоритезацию рисков и оптимизацию корректирующих мероприятий. Результаты исследования подтвердили, что системный анализ рисков на каждом этапе температурного картирования повышает эффективность превентивного управления, способствуя соблюдению как внутренних регламентов, так и международных стандартов качества в фармацевтической практике.

Выводы. Проведенное исследование демонстрирует, что внедрение риск-ориентированного подхода в СМКАО, основанного на руководстве ICH Q9 и ГОСТ Р 58771-2019, позволяет эффективно идентифицировать, оценивать и минимизировать риски, связанные с качеством ЛС. Применение метода «Предварительный анализ опасностей» подтвердило его практическую ценность для оперативного выявления критических рисков, таких как отклонения при температурном картировании, с последующей их визуализацией и ранжированием. Перспективным направлением является разработка адаптированных методик с учетом специфики АО.

Исследование особенностей реализации косметических средств в аптечных организациях города Рязани

Полякова М.Е., Саранская А.А.

Научный руководитель: ассистент кафедры управления экономики
и фармации Майстренко М.А.
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
Рязань, Россия

Цель. Изучение косметических средств ассортимента аптечных организаций города Рязани, а также выявление потребительских предпочтений при подборе косметики.

Материалы и методы. В работе использовались методы контент анализа, агрегирования данных, сравнительного анализа. Информационную базу составили данные проведенного опроса, а также ассортимент аптечных организаций.

Опрос состоял из 15 вопросов. 1 и 2 вопросы отражают общую информацию об опрашиваемом. С 3 по 7 вопросы отражают информированность покупателей о косметических товарах, отпускаемых в аптечной организации. Вопросы 8 и 9 отражают удовлетворённость ассортиментом, качеством и ценой на косметические средства. Вопросы с 10 по 15 касаются особенностей выбора тех или иных косметических средств.

На основании полученных данных, был проведен анализ ассортимента трех аптечных сетей города Рязани – Вита, Ригла и Максавит.

Результаты и их обсуждение. В рамках исследования было опрошено 80 человек, разделённых на две одинаковые группы в соответствии с возрастными особенностями кожи: группа 1 респонденты в возрасте от 18 до 30 лет, группа 2 – респонденты старше 30 лет. В обеих группах наблюдалось значительное преобладание женского пола.

Выявлено, что участники обеих групп стабильно, но нерегулярно приобретают косметическую продукцию в аптеках. Отмечено, что респонденты обеих групп отдают предпочтение средствам, направленным на уход за лицом, однако респонденты 2 группы практически в равной степени выделяют лечебно-косметические средства. Исследования также показали, что респонденты хорошо осведомлены о брендах, представленных в аптеках.

Выбор брендов в разных возрастных группах отражает различные потребности и подходы к уходу за кожей. Группа 1 предпочитает бренды типа «Aravia», «Bioderma», «Avene» и «LaRochePosay», так как они соответствуют инновациям в заботе о здоровье кожи. В свою очередь, респонденты старше 30 лет выбирают проверенные временем марки, такие как «Бархатные ручки», «Librederm», «Deonica» и «Витэкс», которые уже доказали свою надежность и эффективность в уходе за зрелой кожей.

Участники обоих возрастных групп в целом удовлетворены ценами, качеством предлагаемой продукции, а также ассортиментом. Примечательно,

что респонденты до 30 лет полностью отказываются от органических косметических средств. Возможно, это связано с тем, что они считают органическую косметику менее эффективной, дорогой и с ограниченным выбором. В плане регулярности использования косметики обе группы демонстрируют сходные тенденции: ежедневное использование характерно для большинства, однако следует отметить, что 20% молодых людей вообще не применяют косметические средства.

Наиболее популярными источниками информации о косметических средствах в обеих группах являются Интернет (29,80 и 32,80%) и окружение (25 и 23,40%).

Относительно финансовых затрат, респонденты второй группы ограничиваются бюджетом в пределах 1000 рублей, в то время как респонденты до 30 лет готовы тратить суммы в диапазоне от 500 до 2000 рублей. Разница в финансовых затратах между респондентами старше 30 лет и молодыми людьми до 30 лет связана с различными жизненными приоритетами и финансовыми возможностями. Люди старшего возраста чаще имеют стабильный доход и меньше склонны к экспериментам с новыми брендами, предпочитая проверенные временем варианты. Люди до 30 же готовы тратить больше, поскольку интересуются новинками рынка, трендами и стремятся попробовать разнообразные продукты.

Основной целью, которую преследуют респонденты при покупке косметики, является желание выглядеть лучше, причём оба возрастных сегмента отдают предпочтение кремовым продуктам. Предположительно потому, что такие средства хорошо увлажняют кожу, обладают питательными свойствами, подходят для различных типов кожи и обеспечивают комфорт при нанесении. Основополагающие критерии выбора косметических средств у респондентов различных возрастных групп значительно отличаются. Участники группы старше 30 лет в равной степени уделяют внимание как эффективности, так и качеству продукции (по 42,5%). Респонденты 1 группы, наоборот, склонны выбирать товары главным образом исходя из их эффективности, игнорируя другие критерии.

На основании полученных данных, был проведен анализ ассортимента трех аптечных сетей города Рязани – «Вита», «Ригла» и «Максавит», так как они занимают основное место на нашем рынке по количеству точек

Исследование проводилось по 4 брендам, вошедшими в топ по приобретениям покупателей: *Бархатные ручки*, *Librederm*, *Лошадиная сила*, *Bioderma*. Наиболее широкий ассортимент товарных позиций по всем брендам у аптечной сети «Вита». В аптеках «Максавит» не представлен бренд Биодерма.

Наибольшая степень схожести ассортимента (29,09%) наблюдается по бренду Лошадиная сила, он представлен во всех трех сетях, также есть совпадения во всех трех аптеках по бренду Либридерм (16,22%). Наиболее схожи по всем четырем брендам «Ригла» и «Вита». Данные результаты свидетельствуют о наличии у покупателя возможности приобрести

одинаковые товары в различных аптеках. Количество уникальных позиций в аптечных организациях по каждому бренду варьируется от 39,13% (Лошадиная сила) до 57,14% (Бархатные ручки), что говорит о высокой конкурентоспособности данных организаций

Выводы. Таким образом, исследование позволило выявить ключевые предпочтения и особенности потребления косметических товаров в зависимости от возраста респондентов. Наиболее популярные бренды по результатам опроса: Бархатные ручки, Librederm, Bioderma, Лошадиная сила. В среднем потребители готовы тратить около 1000 р на аптечную косметику. Большинство удовлетворены ценой, качеством, а также ассортиментом косметических средств. Предпочтительно выделяется комбинированная формула косметики для ежедневного применения в кремовой форме. Анализ ассортимента трёх аптечных сетей в городе Рязани выявил, что наибольший выбор предоставляет аптечная сеть «Вита», а минимальные цены предлагает аптечная сеть «Максавит». Несмотря на наличие известных брендов, их ассортимент в аптеках ограничен, но растёт стремление потребителей приобретать косметику именно там. Это свидетельствует о развитии рынка аптечной косметики и её растущей популярности.

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Влияние древесной золы на рост спирулины: Оптимизация среды методом планирования эксперимента

Алматова С.Ж.

Научный руководитель: д.х.н., ассоциированный профессор
школы фармации Хрусталев Д.П.

НАО «Карагандинский медицинский университет»,
Караганда, Казахстан

Цель. Разработка и внедрение инновационных методов оптимизации культивирования биомассы *Spirulina platensis* с применением золы в качестве среды при использовании математического моделирования эксперимента

Материалы и методы. Объектом исследования выступал штамм *S. platensis*, культивируемый в лабораторных условиях Карагандинского медицинского университета.

Для оценки влияния минерального состава на рост и продуктивность *S. platensis* изучены две модифицированные питательные среды с добавлением золы. Среда с угольной золой из карагандинского угля содержит высокие концентрации CaO (30–40%), K₂O (10–15%) и P₂O₅ (3–7%), а также микроэлементы (Mn, B, Zn), что способствует активизации метаболизма и наращиванию биомассы. Среда с древесной (березовой) золой отличается повышенным содержанием оксидов Si (40–60%), Al (20–30%) и Fe (5–15%), а также наличием фосфора и калия, формируя альтернативный профиль элементов, влияющий на физиологическое состояние цианобактерий.

Экспериментальные матрицы были основаны на выборе трех значимых факторов, которые варьировались в пределах, определенных на основе предварительных оценок значимости. Для изучения влияния трех факторов — освещенности, концентрации древесной золы и плотности посева — на рост *Spirulina platensis* эксперимент проводился в контролируемых условиях с использованием 45 пластиковых пробирок (по 15 на метод) объемом 14 мл, функционирующих как микросистемы культивирования *Spirulina platensis*. Количество повторов обеспечивало статистическую достоверность. Оптимальный 10-дневный цикл культивирования был установлен на основе анализа роста культуры и включал адаптационную фазу (1–2 дни), экспоненциальный рост (3–7 дней) и достижение плато биомассы (8–10 дней), предотвращая фазу распада.

Освещение обеспечивалось красно-синим LED-источником (450 и 660 нм, 10 Вт, 105 лм), с тремя уровнями освещенности: 1500, 3000 и 4500 лк.

Расстояние от светильника рассчитывалось по закону обратных квадратов: 26,45 см, 18,71 см и 15,28 см соответственно. Освещенность контролировалась цифровым люксметром (погрешность $\leq 5\%$).

Концентрации золы (2, 4 и 6 г/л) пересчитаны для удобства на 100 мл (0,2; 0,4; 0,6 г). Растворы готовились с точным взвешиванием, фильтрацией и равномерным распределением по пробиркам (14 мл).

Плотность посева — 1, 2 и 3 г/л — рассчитывалась с учетом содержания сухого вещества (8%) по формуле:

$$m = C/W,$$

где m — масса живой биомассы.

По завершении 10-дневного цикла культивирования биомасса отделялась центрифугированием (3500 об/мин, 30 мин), сушилась при 100 °C до постоянной массы и взвешивалась с точностью 0,0001 г, что обеспечивало точный расчёт прироста биомассы по формуле:

$$\text{Прирост (\%)} = ((m_h - m_k) / m_h) \times 100,$$

где m_h — начальная масса, m_k — конечная.

Результаты и их обсуждение. Для оптимизации условий культивирования *Arthrospira platensis* был разработан ортогональный центральный композиционный план второго порядка (ОЦКП) для трёх факторов: освещённости (x_1), концентрации питательной среды (x_2) и плотности инокуляции (x_3). Общее число экспериментов составило 15 ($N = 8 + 2 \cdot 3 + 1$), а значение “плеча звезды” $\alpha = \pm 1,21$ обеспечивало ортогональность и точность модели.

Факторы кодировались по трёхуровневой схеме (-1, 0, +1) для унификации переменных:

- x_1 (люкс): 1500–4500, шаг 1500
- x_2 (г/л): 2–6, шаг 2
- x_3 (г/л): 1–3, шаг 1

Сформированная матрица планирования учитывала как линейные, так и квадратичные эффекты и взаимодействия между факторами, обеспечивая построение адекватной регрессионной модели и анализ влияния каждого параметра на синтез биомассы.

В итоге были получены количественные данные по приросту биомассы *platensis* при использовании различных типов питательных сред. В условиях древесной золы прирост достиг 39,14% при более высокой плотности инокуляции (3,203 г/л) и освещённости 1558 лк. Наименьшее значение — 11,41% — зафиксировано при использовании угольной золы (освещённость — 2367 лк, концентрация среды — 2,17 г/л, плотность инокуляции — 1,179 г/л).

Выводы. Применение древесной золы позволило достичь прироста около 39%, что свидетельствует о её потенциале как доступного и экологически безопасного компонента питательной среды. При этом фиксировалась высокая плотность инокуляции — более 3 г/л — и

освещённость порядка 1550 лк, что, вероятно, способствовало более активному делению клеток и росту биомассы.

В то же время наименьший прирост — около 11% — наблюдался при культивировании на угольной золе, несмотря на более высокую освещённость (около 2360 лк) и меньшую плотность инокуляции (примерно 1,2 г/л). Это может быть связано с низкой биодоступностью микро- и макроэлементов или неблагоприятным ионным составом, оказывающим ингибирующее действие на рост культуры. Таким образом, тип применяемой золы существенно влияет на эффективность культивирования.

Масштабирование технологического процесса получения многокомпонентного порошка в условиях промышленного производства

Габулов А.О., Гун В.В., Полтева Д.В.

Научный руководитель: к.фарм.н., доцент Боровикова Н.А.
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
Рязань, Россия

Цель. Завод АО «Рафарма» поставил цель в короткие сроки наладить выпуск твердой лекарственной формы – порошка для изготовления раствора для внутреннего применения. Лекарственный препарат используется для симптоматического лечения ОРВИ. Аналоги препарата в нашей стране производятся отечественными производителями и зарубежными фармацевтическими заводами на территории РФ. Вопрос расширения производства данной группы лекарственных препаратов относится к категории фармацевтической независимости.

Материалы и методы. Исследование проводилось на примере масштабирования технологического процесса получения порошка для изготовления раствора для внутреннего применения. Порошок сложный, дозированный. Название и состав препарата не могут быть описаны, т. к. составляют коммерческую тайну. Состав включает десять компонентов, шесть из которых являются действующими веществами, один - формообразующий (наполнитель), два - коррегенты вкуса и запаха и один - скользящее вещество для опудривания.

Промышленная аппаратура на этапе тритурирования: V-образный смеситель (общий объем камеры смешивания: 400л, скорость вращения камеры перемешивания 0-25об/мин), смеситель гранулятор с высоким усилием сдвига (общий объем камеры смешивания: 200л, скорость вращения камеры перемешивания 20-250 об/мин)

Результаты и их обсуждение. Фармацевтические предприятия при запуске в производство нового лекарственного препарата часто сталкиваются со сложностями, сопряженными с масштабированием при переносе технологии из лаборатории отдела R&D в производственные цеха.

Отделом R&D была разработана технология производства порошка в объеме 10 кг на лабораторном оборудовании. Согласно нормативной документации готовый продукт должен выдерживать испытания по показателям: описание, описание раствора приготовленного продукта, pH раствора, родственные примеси, микробиологическая чистота, однородность дозирования массы порошка, количественное определение.

В результате, порошок удовлетворял всем требованиям нормативной документации на этапе фармацевтической разработки. При масштабировании объем лекарственного препарата был увеличен 8 раз и составил – 80 кг готового продукта. В результате по итогу производства, не достигли нормативных значений по показателям: однородность дозирования единицы и количественное определение.

Результаты анализа показали, что количество данных компонентов в процентном соотношении было наименьшее по двум компонентам (компонент 5 и компонент 6). Данные компоненты входили в состав лекарственного препарата в наименьшем количестве по процентному содержанию и вводились в порошковую смесь на этапе тритурирования.

Для контроля их содержания был применен способ прямого определения ВЭЖХ. Причина несоответствия продукта нормативным значениям была в недостаточной эффективности перемешивания. Согласно аппаратурной схемы производства, смещивание производилось в V – образном смесителе в течение получаса на скорости 15 об/мин.

Было принято решение изменить длительность процесса, поэтапно увеличивая время (до одного часа) с интервалами в 5 минут, снижая скорость перемешивания до 10 об/мин. Искомое значение не были достигнуты и исследование продолжили, внеся изменения в аппаратурную схему. V – образный смеситель был заменен на смеситель гранулятор с высоким усилием сдвига.

Мощные лопасти мешалки с высоким сдвигом создают сильное перемешивание и сдвиговые усилия, обеспечивая эффективное смещивание и уплотнение, что приводит к образованию однородного порошка. При перемешивании в течение получаса при скорости 30 об/мин получили продукт, в котором все компоненты смеси были распределены равномерно. Порошок был однородный и соответствовал нормативным значениям.

Выводы. В результате совместной работы сотрудников цеха твердых лекарственных форм с отделами R&D и ОКК:

- Был проведен анализ причин несоответствия показателям качества порошка для получения раствора для внутреннего применения нормативным значениям по показателям «однородность дозирования единиц» и «количественного определение»;

- установлена причина вызвавшая несоответствие;
- заменена аппаратурная схема производства;
- препарат успешно прошел масштабирование и находится на этапе ввода в промышленное производство;
- в будущем при масштабировании технологического процесса для порошков с содержанием компонентов менее 1% от общей массы смеси отдел R&D будет составлять отработанную нами аппаратурную схему.

Разработка стоматологического геля, содержащего метронидазола бензоат

Кирюшина И.Н.

Научный руководитель: к.фарм.н., доцент Николашкин А.Н.
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
Рязань, Россия

Введение. Метронидазол является одним из активных веществ, обладающих антимикробной активностью и часто применяемым в стоматологии для лечения заболеваний, вызванных анаэробными бактериями. Его широкое использование обусловлено высокой эффективностью против различных инфекций, а также значительным спектром действия на грамположительные и грамотрицательные организмы. Однако, несмотря на положительные эффекты метронидазола, проблема локальной доставки активного вещества к очагу инфекции и необходимой концентрации для достижения терапевтического эффекта остаётся актуальной.

Создание стоматологических гелей — одно из новых направлений в фармацевтической технологии, призванное улучшить локальную терапию заболеваний полости рта. Гели обладают рядом преимуществ по сравнению с традиционными формами, включая хорошую адгезию к слизистой оболочке, длительное высвобождение активного вещества и легкость в применении. Таким образом, цель данной работы заключается в разработке стоматологического геля на основе метронидазолбензоата с улучшенными физико-химическими свойствами и повышенной терапевтической эффективностью.

Цель. Разработка и оценка эффективности стоматологического геля, содержащего метронидазола бензоат, для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта.

Основная идея заключается в создании гелевой формы, которая обеспечит длительное высвобождение метронидазола в области поражения, тем самым повышая его терапевтическую активность и уменьшая системное воздействие на организм.

Для достижения поставленной цели предложено использовать комбинацию современных полимерных матриц, обеспечивающих хорошую адгезию к слизистой оболочке и контролируемое высвобождение активного вещества. Гель разрабатывается на основе метронидазолабензоата, что улучшает его растворимость и эффективность.

Материалы и методы. Разработка геля проводилась на основе следующих компонентов: метронидазола бензоат, карбопол, пропиленгликоль, триэтаноламин и дистиллированная вода. Гель был приготовлен методом горячего растворения, при котором карбопол предварительно разбухал в дистиллированной воде. Затем к полученной водной фазе добавляли метронидазол, обеспечивая равномерное распределение активного вещества. Далее вводили пропиленгликоль для улучшения текстуры и триэтаноламин для регулирования pH.

Физико-химические свойства геля (текстура, вязкость, pH) оценивались с использованием ротационного вискозиметра и pH-метра. Микробиологическая активность геля была проверена на штаммах анаэробных бактерий, включая *Prevotella* и *Fusobacterium*, с использованием метода диффузии в агаре.

Результаты и их обсуждение. Полученные результаты показали, что разработанный стоматологический гель обладает оптимальной текстурой и viscosity, что позволяет ему легко наноситься на поражённые участки слизистой оболочки. Изменение pH геля в пределах 5.5–6.5 обеспечивает комфортное применение и минимизирует вероятность раздражения. В микробиологических испытаниях гель продемонстрировал значительную активность против тестируемых штаммов, что подтверждает его потенциальную эффективность для локального лечения инфекционно-воспалительных заболеваний в стоматологии.

Анализ стабильности показал, что гель сохраняет свои свойства в течение 6 месяцев при хранении при температуре 25°C, что делает его практическим решением для производственных процессов.

Выводы. Разработанный стоматологический гель на основе метронидазола бензоата продемонстрировал хорошие физико-химические характеристики и высокую antimикробную активность. Использование данной формы доставки активного вещества может значительно повысить эффективность терапии инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта. Дальнейшие исследования будут направлены на клинические испытания с целью подтверждения терапевтической эффективности и выявления возможных побочных эффектов при применении геля в практике.

Формирование регистрационного досье на вакцины для ветеринарного применения

Лукьянова А.Ю.

Научный руководитель: к.фарм.н., доцент Николашкин А.Н.
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
Рязань, Россия

Введение. Доктрина продовольственной безопасности, утверждённая Указом Президента РФ от 21.01.2020 № 20, к национальным интересам в сфере продовольственной безопасности относит:

- ✓ повышение качества жизни российских граждан за счёт достаточного продовольственного обеспечения,
- ✓ обеспечение населения качественной и безопасной пищевой продукцией.

Современное промышленное птицеводство - динамично развивающаяся и экономически эффективная отрасль. Одной из важнейших проблем отрасли являются вспышки инфекционных заболеваний птицы, вызванные как условиями содержания, так и уязвимостью специализированных линий и кроссов пород, полученных методами селекции. Наиболее эффективным методом борьбы с такими заболеваниями является вакцинация.

Кроме того, для предупреждения развития антибиотикорезистентности у людей и животных, ТР ЕАЭС 051/2021 «О безопасности мяса птицы и продукции его переработки» нормируется содержание антибиотиков. Федеральным законом от 14.05.1993 № 4979-1 «О ветеринарии» запрещено добавление антибиотиков в корма при их производстве, а приказом Минсельхоза России от 02.11.2022 № 776 ужесточены правила продажи антибиотиков и их применение также и в ветеринарной практике.

Все перечисленные выше факторы указывают на необходимость разработки и регистрации отечественных ветеринарных вакцин для промышленного птицеводства.

Цель. Изучить существующие регуляторные требования к формированию регистрационного досье на лекарственные препараты для ветеринарного применения на примере вакцин для промышленного птицеводства.

Материалы и методы. Были изучены действующие нормативные документы, регламентирующие порядок государственной регистрации ветеринарных препаратов в соответствии с требованиями Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», и требования к регистрации, предусмотренные Решением Совета ЕЭК от 21.01.2022 № 1 «Правила регулирования обращения ветеринарных ЛС на таможенной территории ЕАЭС».

Результаты и их обсуждение. В настоящее время существуют две процедуры регистрации лекарственных препаратов для ветеринарного применения:

- ✓ национальная, в соответствии с требованиями Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ,
- ✓ процедура в соответствии с требованиями Решения Совета ЕЭК от 21.01.2022 № 1, принятыми всеми пятью государствами - членами ЕАЭС и действующими на территории ЕАЭС начиная с 13.03.2024.

Каждая из процедур предусматривает этап экспертизы качества лекарственного средства и экспертизы отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата для ветеринарного применения. Затраты по проведению такой экспертизы должны оплачивать заявители в виде государственной пошлины. В настоящее время Статьёй 333.32.1 НК РФ установлен только размер государственной пошлины за проведение экспертизы при его государственной регистрации в РФ. Налоговым законодательством иных стран - членов ЕАЭС также не определён размер пошлины за регистрацию лекарственных средств по процедуре ЕАЭС. Данная правовая неопределенность делает невозможной регистрацию по процедуре ЕАЭС.

Для государственной регистрации заявитель направляет в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти:

- а) заявление,
- б) регистрационное досье на лекарственный препарат.

Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ содержит исчерпывающий перечень документов, из которых формируется регистрационное досье, которые уточняются в приказе Минсельхоза России от 27.07.2023 № 648.

Выводы. Анализ существующих регуляторных требований показывает, что в настоящее время возможна регистрация лекарственных средств для ветеринарного применения только по национальной процедуре. Необходимо ускорение работ по пересмотру существующих нормативных требований в части государственной регистрации таких лекарственных препаратов и её гармонизация с законодательством ЕАЭС.

Разработка состава и промышленной технологии мази с противоаллергическим действием

Сехпосова В.С.

Научный руководитель: к.фарм.н., доцент Николашкин А.Н.
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
Рязань, Россия

Введение. Мазь Бетаминол ЗД, содержащая активные компоненты бетаметазон, гентамицин и клотrimазол, представляет собой комбинированный препарат, который позволяет одновременно воздействовать на несколько патогенетических механизмов аллергических реакций. В связи с этим, исследование состава и технологии производства данного препарата является важной задачей, способствующей улучшению качества медицинской помощи.

Цель. Разработка состава и технологии мази с противоаллергическим действием.

Материалы и методы. В разработке мази Бетаминол ЗД ТРИО особое внимание уделялось выбору и взаимодействию активных компонентов. Основные действующие вещества — бетаметазон, гентамицин и клотrimазол — обладают выраженной эффективностью в лечении воспалительных и инфекционных кожных заболеваний.

Комбинированное применение этих трех активных компонентов позволяет достичь значительного клинического эффекта в лечении различных дерматозов, особенно тех, что сопровождаются аллергическими реакциями и вторичной инфекцией. В процессе комбинирования действующих веществ важно контролировать их взаимодействие, чтобы минимизировать возможность отрицательных эффектов и повысить терапевтическую эффективность. Лечение с помощью Бетаминол ЗД ТРИО значительно улучшает качество жизни пациентов, страдающих от острых и хронических кожных заболеваний.

Первоначально необходимо тщательно выбрать основу мази, которая определяет возможность внедрения активных компонентов и их консистенцию. Исследования доказывают, что выбор основы напрямую влияет на эффективность и комфорт применения мази.

Контроль качества должен осуществляться на каждом этапе — от исходного сырья до готового продукта. Это включает в себя физико-химические испытания, микробиологические тесты, что позволяет гарантировать, что готовый продукт безопасен для использования и соответствует заданным спецификациям.

Технологический процесс включает смешивание компонентов с соблюдением определенных температурных режимов и временных интервалов, что критически важно для получения однородной массы. Использование современных методов, таких как высокоскоростное

смешивание, может значительно повысить качество готового изделия, улучшая его текстуру и биодоступность.

После изготовления мазь подлежит упаковке с использованием герметичных контейнеров, что предотвращает попадание света и влаги, которые могут негативно сказаться на стабильности препарата.

Результаты и их обсуждение. Сравнительный анализ выявляет, что Бетаминол ЗД Трио может быть удобнее для некоторых пациентов, поскольку его применение не связано с системными побочными эффектами, часто характерными для системных антигистаминов. Высокая эффективность и минимальные противопоказания делают Бетаминол ЗД Трио предпочтительным выбором для лечения наружных аллергических реакций.

Клинические рекомендации подчеркивают, что для повышения эффективности терапии важно правильно комбинировать средства, особенно в случаях аллергического дерматита. Использование комплексных подходов при назначении мазей может значительно ускорить процесс заживления и улучшить состояние кожи.

При длительной терапии возможны атрофия кожи, стрии и дефекты кожи в виде «сетки» или «паутинки», особенно если мазь наносится на чувствительные участки, включая лицо и зоны складок. Важно избегать продолжительной терапии свыше двух недель, что помогает снизить риск нежелательных эффектов.

Наши исследования доказали, что в отношении детей в возрасте от 2 до 17 лет серьезные побочные эффекты не фиксировались при краткосрочном применении Бетамина ЗД ТРИО в рекомендованных дозах. Это указывает на относительную безопасность применения препарата в этой группе, что важно для врачей и родителей при назначении лечения.

Важно соблюдать рекомендации по использованию, включая способ применения и дозировку. Неправильное использование, при длительном применении, может привести к нежелательным эффектам и ухудшению состояния кожи. Врачи должны обучать пациентов правильной технике нанесения и подбирать оптимальные схемы терапии, учитывая индивидуальные особенности.

Выводы. В ходе исследования было проведено детальное изучение действующих компонентов, таких как бетаметазон, гентамицин и клотrimазол, которые составляют основу данного препарата. Каждый из этих компонентов играет свою уникальную роль в обеспечении терапевтического эффекта, что подчеркивает важность их правильного выбора и соотношения в рецептуре.

Анализ показаний и противопоказаний к применению мази Бетаминал ЗД ТРИО позволил выявить широкий спектр заболеваний, при которых данный препарат может быть эффективен. Однако, необходимо учитывать возможные ограничения в его использовании, что требует внимательного подхода со стороны медицинских специалистов, информирования пациентов

о возможных рисках и необходимости консультации с врачом перед началом лечения.

Технология производства мази Бетаминол ЗД ТРИО была рассмотрена с упором на ключевые этапы, подготовку сырья, смешивание компонентов, формование и упаковку готового продукта. Соблюдение всех технологических процессов и стандартов качества является залогом получения безопасного и эффективного лекарственного средства. Контроль качества включает в себя как физико-химические, микробиологические исследования, что позволяет гарантировать соответствие препарата установленным нормативным требованиям.

GAP-анализ технологии таблеток с контролируемым высвобождением

Сидорова Э.Г., Власова И.Е.

Научный руководитель: к.фарм.н., доцент Николашкин А.Н.

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
Рязань, Россия

Введение. Трансфер технологии – важная стадия в жизненном цикле продукта. Он соединяет различные этапы жизненного цикла лекарственного средства. Главное содержание трансфера технологии – передача знаний и информации о продукте и процессе, а его цель состоит в воспроизведении продукта и процесса, которые будут соответствовать требованиям, определенным при фармацевтической разработке лекарственного средства и изложенным в регистрационном досье. Особенность данного этапа состоит в изменении параметров и условий производства продукта и появления новых факторов, оказывающих влияние на этот процесс и на сам продукт.

Цель. На примере проведения трансфера лекарственного препарата «XXX таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые оболочкой, 0,4 мг» оценить особенности трансфера технологии производства твердых лекарственных средств с европейской производственной площадки на российское фармацевтическое предприятие.

Материалы и методы. Технологическая документация: регистрационное досье на лекарственный препарат "XXX таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые оболочкой, 0,4 мг". Действующий технологический регламент на производство препарата на площадке-производителе (площадка-донор). Проекты изменений в технологический регламент для внедрения производства на площадке-реципиенте. Аналитические методики контроля качества (спецификации,

методики испытаний) на сырье, промежуточную продукцию и готовый продукт. Образцы препарата сырья. Оборудование.

Анализ технологической документации. Анализ рисков, связанных с переносом технологии, с использованием инструментов оценки рисков. Оценка масштабируемости технологического процесса. Аналитические методы контроля качества.

Результаты и их обсуждение. Перенос технологии становится важным инструментом жизненного цикла лекарственного средства, задача которого обеспечить хорошую информированность сотрудников и обеспечить благодаря этому внедрение производства новой продукции. Успех компании можно добиться, если гарантируется достижение поставленной задачи в соответствии с целями организации к выполнению требований GMP для передаваемого продукта и процесса. Именно этот факт должен гарантировать, что в процессе внедрения производства новой продукции, не ставятся эксперименты, но уже первая производственная серия изготавливается при регулярных условиях, которые подтверждены валидацией.

Последовательное документирование процесса и переноса технологии можно также использовать как инструмент при переговорах по заключению контрактов или для оценки результатов разработки, полученных от сторонней организации.

Выводы. В результате GAP-анализа были выявлены риски, которые существуют при производстве лекарственного препарата «XXX таблетки с контролируемым высвобождением, покрыты оболочкой, 0,4 мг», был составлен план минимизации рисков, который позволил минимизировать риски при трансфере препарата.

Проведен трансфер аналитических методик проведен успешно, можно переходить к составлению технологической схемы производства лекарственного препарата «XXX таблетки с контролируемым высвобождением, покрыты оболочкой, 0,4 мг» и описанию характеристик используемого оборудования.

Способ получения сухих экстрактов из жидких водно-спиртовых извлечений

Смирнова Е.С., Фомичева Д.А.

Научные руководители: д.б.н., доцент Черных И.В.,
Острикова Т.О., Богомолов Н.Г.
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
Рязань, Россия

Введение. Препараты растительного происхождения занимают около трети объема продаж на рынке лекарственных средств. Сухие растительные экстракты обладают рядом преимуществ: легкость и удобство дозирования, длительный срок хранения и т.д., однако их получение затруднительно.

Цель. Разработать способ получения сухого растительного экстракта.

Материалы и методы. Объекты исследования – водно-спиртовые жидкие растительные извлечения (оригинальная фитоэкстерионд-содержащая спиртовая настойка (корневища с корнями *Rhaponticicartamoidis*, (f.*Asteraceae*), листья *Bergeniaecrassifoliae*, (f. *Saxifragaceae*), цветки *Calendulaeofficinalis*, (f. *Asteraceae*), трава *Flipendulaeulmariae*, (f. *Rosaceae*) с содержанием спирта 40% (№1); смесь настоек корневищ с корнями *Valerianaeofficinalis*,(f. *Valerianaceae*) и травы *Leonuricardiaceae*, (f. *Lamiaceae*) с содержанием спирта 70% (№2); капли Тонзилгон®Н (Bionorica, Россия) с содержанием спирта 16,0–19,5%) (№3). Для получения сухого экстракта отбирали пробу и сгущали ее на ротационном испарителе. Сгущенную массу переносили в выпарительную чашу и добавляли этилацетат (1:10 от первоначального объема), распределяли по всему объему посуды и высушивали до постоянной массы в сушильном шкафу.

Оценивали показатели качества сухих экстрактов: описание, потеря в массе при высушивании, остаточные органические растворители (этилацетат) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым детектированием.

Результаты и их обсуждение. Для получения сухого экстракта длительность сгущения варьирует от 10 до 60 минут в зависимости от объемного содержания спирта; температура высушивания – 60°C, кратность добавления этилацетата – 7. Сухой экстракт из жидкости №1 представлял собой порошок от золотистого до коричневого цвета с характерным запахом, потеря в массе при высушивании составила $9,70\pm0,96\%$; из извлечения №2 – порошок от светло-коричневого до коричневого цвета со специфическим запахом, потеря в массе при высушивании – $7,12\pm1,39\%$; из извлечения №3 – порошок от коричневого до темно-коричневого цвета со специфическим запахом с потерей в массе при высушивании – $6,87\pm2,12\%$. Все экстракты обладали свойством сыпучести. Количественное содержание этилацетата составило менее 0,5%.

Вывод. Разработан метод получения сухих экстрактов из водно-спиртовых извлечений, основанный на том, что добавление к сгущенному на роторном испарителе извлечению этилацетата приводит к тому, что давление насыщенных паров обеих несмешивающихся жидкостей (этилацетат и вода) достигает атмосферного при более низкой температуре, чем их индивидуальные температуры кипения, что ведет к более эффективному высушиванию.

Разработка состава средства фиксации стоматологических протезов для постоянного использования

Товстыко А.К., Товстыко М.К.

Научные руководители: д.б.н., доцент Черных И.В.,
к.б.н. Транова Ю.С.

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
Рязань, Россия

Актуальность. Большую часть продаж нелекарственного ассортимента аптечных организаций занимают средства для ухода за зубными протезами – они составляют 46, 5 % по данным DSM-group. В данную категорию товаров входят и средства для фиксации зубных протезов. При невозможности достичь функциональной адгезии в процессе изготовления полных съемных протезов, целесообразно рекомендовать пациентам использовать дополнительные средства для улучшения фиксации и стабилизации протезов. К фиксирующим средствам предъявляются следующие требования: надежная и прочная адгезия протезов в течение суток, предотвращение попадания остатков пищи под протез и снижение риска развития воспалительных процессов за счет наличия биологически активных веществ. Ранее нами был разработан гель для фиксации иммедиат-протезов на основе из гидрофильных компонентов, данный гель необходимо менять три раза в сутки, что связано сего гидрофильностью. Для иммедиат-протезов такой способ применения характерен, поскольку гигиенические мероприятия необходимо проводить не менее двух раз в день. Однако такой длительности фиксации недостаточно для постоянных протезов.

Цель. Разработать состав фиксирующего средства для протезов постоянного использования, оценить его адгезию и смываемость, проверить органолептические свойства, pH, термическую и коллоидную стабильность средства конечного состава.

Материалы и методы. Для создания гидрофобной основы были использованы вазелин (АО «МЕДХИМ», Россия) и парафин (RaitMart, Россия). Выбор этих компонентов обусловлен их широким применением в составах для фиксации зубных протезов, представленных на фармацевтическом рынке. В качестве веществ, улучшающих адгезию, были исследованы натрия карбоксиметилцеллюлоза («Завод Карбоцел», Россия), альгинат натрия («Архангельский водорослевый комбинат», Россия), сополимер акриламида и акрилата аммония (ALQXA, Россия), карбомер («KaleKimya», Турция), сополимер метилвинилового эфира и малеинового ангидрида (ООО «Инготех», Россия), аэросил («Evonik Resource Efficiency GmbH», Германия) и полиэтиленгликоль-400 (АО "НИЖНЕКАМСКНЕФТЕХИМ", Россия) благодаря их способности регулировать вязкость.

Исследование адгезии (прилипающей способности) проводили с использованием подвесных весов (Guangzhou Weiheng Electronic Technology Co.Ltd., Китай) и модели базиса зубного протеза – это пластинка из акрилового полимера диаметром 3 см. На модель зубного протеза наносили 0,5 г исследуемого средства и прижимали с силой до 3 кг к чашке Петри, подогретой до 37°C и смоченной водой той же температуры. В специальную проушину модели зубного протеза продевали крючок портативных электронных весов. Прилагали усилие для отрыва модели зубного протеза от стекла, регистрируя на весах максимальный вес в килограммах, при котором происходил момент отрыва (n=6).

Для проверки времени смываемости фиксирующего средства его помещали в количестве 0,5 г на модель зубного протеза из акрилового полимера. Пластинку погружали в химический стакан с водой очищенной с температурой 37°C. Стакан помещали на шейкер с подогревом (ПЭ-6300, Россия), поддерживающий скорость вращения 100 оборотов в минуту. Через каждые 10 минут проводили измерения массы средства, оставшегося на пластинке, до тех пор, пока оно полностью не смоется. Фиксировали время полного смывания средства с пластинки.

После утверждения состава средства проводили проверку органолептических свойств, pH и стабильности в соответствии с ГОСТами.

Программный комплекс GraphPadPrism 10 использовали для статистической обработки результатов. Для проверки нормальности распределения данных был использован критерий Шапиро-Уилка. Попарное сравнение данных по адгезионной способности компонентов проводилось с использованием критерия Стьюдента, множественное сравнение данных – критерием Тьюки. Статистически значимыми считали значения при уровне значимости менее 0,05.

Результаты и их обсуждение. Разработанное средство для фиксации протезов представляет собой мазеобразную однородную консистенцию светло-коричневого цвета с запахом эвкалипта.

pH составил $6,4 \pm 0,4$, что соответствует требованиям к средствам гигиены полости рта.

Средство для фиксации протезов обладает термической и коллоидной стабильностью, так как не было отмечено расслоения масляной и водной фаз.

Сила отрыва при использовании натрия карбоксиметилцеллюлозы равна $0,5175 \pm 0,126$, сополимера акриламида и акрилата аммония – $0,94929 \pm 0,188$, альгината натрия – $0,705 \pm 0,212$, карбомера – $0,77313 \pm 0,233$, сополимера метилвинилового эфира и малеинового ангидрида – $0,59357 \pm 0,232$, полиэтиленгликоля-400 – $1,40571 \pm 0,394$, аэросила – $0,603 \pm 0,349$. Исходя из этого, сила адгезии при добавлении полиэтиленгликоля-400 в концентрации 1% статистически значимо выше, чем сила адгезии при использовании других проверенных компонентов.

Время смываемости крема Корега составляет 250 ± 32 мин, геля для иммедиат-протезов – 230 ± 26 мин, разработанного средства = 345 ± 5 мин. Разработанное средство за счёт гидрофобности своей основы смывается медленнее крема Корега и геля для иммедиат-протезов на гидрофильной основе.

Опираясь на представленные данные, был выбран состав средства, в который входят следующие ингредиенты: сорбиновая кислота («Ленреактив», Россия), масло эфирное эвкалипта (ООО «Эльфарма.ру», Россия), полиэтиленгликоль-400, натрия карбоксиметилцеллюлоза, парафин, вазелин, фитокомпозиция оригинальная жидкая (спирт этиловый 40%, корневища с корнями Левзеисафлоровидной, цветки Календулы лекарственной, листья Бадана обыкновенного, трава Лабазника обыкновенного).

Выходы. Таким образом, было разработано фиксирующее средство для постоянных протезов с оптимальными фармацевтико-технологическими свойствами, подобрана гидрофобная основа и вспомогательные компоненты фиксирующего средства, проведена оценка адгезии и смываемости изготовленного средства, проверены органолептические свойства, pH и стабильность разработанного фиксирующего средства.

Разработка и внедрение системы финишной стерилизации в производственный процесс фармацевтического предприятия

Шикунова А.С.

Научный руководитель: к.фарм.н., доцент Николашкин А.Н.

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,

Рязань, Россия

Введение. Обеспечение стерильности лекарственных препаратов является одним из ключевых требований нормативных документов и стандартов GMP. Финишная стерилизация – завершающий этап производственного процесса, гарантирующий полную стерильность готовой продукции. На сегодняшний день многие предприятия, занимающиеся производством стерильных форм обязаны вводить данную стадию в свой технологический процесс для повышения безопасности выпускаемой продукции.

Цель. Разработать и внедрить эффективную систему финишной стерилизации в производственный процесс фармацевтического предприятия ООО «Фармэра».

Материалы и методы. Для исследования использовались образцы лекарственных препаратов во флаконах, биологические и химические индикаторы «Винар», а также оборудование для стерилизации – автоклав Shinya XG1.DMXMD-0.36.

Методы включали анализ нормативной документации и технологического процесса, подбор параметров стерилизации, подходящих для данных препаратов (температура, время, давление), а также проведение экспериментальных испытаний на модельных смесях с использованием индикаторов для оценки эффективности. Образцы были заложены на стабильность, а также отданы на фармацевтическую экспертизу.

Результаты и их обсуждение. Результаты свидетельствуют о том, что паровая финишная стерилизация при 121°C в течение 15 минут, 120 кПа обеспечивает полное деконтаминацию и сохранение свойств лекарственных препаратов, согласно нормативной документации (НД) на каждый препарат. В связи с тем, что используемое оборудование полностью автоматизировано по всем параметрам, процесс можно считать высоконадежным и прозрачным. Для него проведена квалификация и разработана вся соответствующая документация.

Полученные данные от микробиологической и химико-аналитической лаборатории подтверждают эффективность выбранных условий и соответствие стандартам качества.

По данным из таблицы 1 видно, что параметры до и после стерилизации находятся в пределах нормы. Это демонстрирует, что процесс стерилизации не только обеспечивает полное деконтаминацию, но и сохраняет физико-химические свойства препарата, которые являются критическими при выпуске препарата в гражданский оборот.

Таблица 1

Сравнительная таблица показателей до и после стерилизации лекарственного препарата

Показатель	Норма	Препарат до стерилизации	Препарат после стерилизации
Описание	Прозрачный раствор светло-желтого цвета	Прозрачный раствор светло-желтого цвета	Прозрачный раствор светло-желтого цвета
Подлинность УФ	По НД	Соответствует	Соответствует
Подлинность ВЭЖХ	По НД	Соответствует	Соответствует
Прозрачность	Должен быть прозрачным	Прозрачный	Прозрачный
Цветность	Окраска препарата должна выдерживать сравнение с эталоном GY ₂	Выдерживает	Выдерживает
pH	От 3,0 до 4,0	3,2	3,3
Механические включения	Видимые должны отсутствовать	Отсутствуют	Отсутствуют
	Невидимые ≥10 мкм – не более 6000/флакон	30	61
	≥25 мкм – не более 600/флакон	1	2
Родственные примеси	Любая ед. примесь – не более 0,2%	Не обнаружено	0,1%
	Сумма примесей – не более 1,0%	0	0,1%
Извлекаемый объем	Не менее номинального	Не менее номинального 15,05	Не менее номинального 15,05
Количественное определение	(19,0-21,0) мг/мл	20,5	20,5

Выводы. Результаты показывают успешную адаптацию системы финишной стерилизации, подтвержденную оптимальными параметрами ($121 \pm 1^{\circ}\text{C}$, 120 кПа, 15 мин).

На сегодняшний день для двух препаратов ведется подготовка документации для Регистрационного досье с включением стадии финишной стерилизации в производственный процесс. В рамках подготовки идут работы по обоснованию выбранных параметров стерилизации, описанию результатов валидации процесса и квалификации оборудования, контролю качества с добавлением статистических данных по результатам стабильности продукта. При положительном результате, будут получены разрешительные документы для дальнейшего внедрения системы в производственный цикл.

Таким образом, получение разрешительных документов позволит внедрить финишную стерилизацию в производственный цикл ООО «Фармэра», что обеспечит повышение безопасности, качества и конкурентоспособности выпускаемой продукции.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ, ФАРМАКОГНОЗИИ И ФАРМАКОЛОГИИ

Установление пригодности методики спектрофотометрического определения гербицида дикамба в лекарственном растительном сырье эхинацеи пурпурной

Александров М.А.

Научный руководитель: д.фарм.н., профессор Стрелова О.Ю.

ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России,

Санкт-Петербург, Россия

Цель. Оценить пригодность ранее разработанной методики спектрофотометрического определения дикамбы для последующего количественного определения гербицида в лекарственном растительном сырье (ЛРС) эхинацеи пурпурной.

Материалы и методы. Выращивание эхинацеи пурпурной проводилось на двух участках в Выборгском районе Ленинградской области площадью по 10 м² каждый со слабощелочными почвами и достаточным освещением: на участке №1 с применением препарата, на участке №2, расположенным от первого на расстоянии 5 м, – без его применения. Для борьбы с сорняками на участке №2 применялась регулярная ручная прополка.

Посев саженцев производился в предварительно взрыхлённую, увлажнённую почву в конце апреля 2023 года. В мае на участке №1 проведена первая обработка рабочей смесью «Линтур» (659 г/кг дикамбы + 41 г/кг триасульфурана) от фирмы «Зелёная Аптека Садовода», приготовленной по инструкции производителя. Смесь равномерно распределена по всей площади участка с помощью пульверизатора. В конце июня была проведена повторная обработка. В обоих случаях растения эхинацеи были заслонены экранами для исключения попадания гербицида на надземную часть растения. Участок №2 пропалывался 7 раз до сбора ЛРС.

Заготовка сырья произведена в августе путём срезания цветущих побегов длинной 25-35 см, их очистки от посторонних примесей, отделения загрязнённых частей растения и высушивания в сушилке при 30°C [10].

Для получения извлечения 5,0 г измельченного ЛРС (точная навеска) переносили в стакан ёмкостью 200 мл и дважды экстрагировали при периодическом перемешивании 50 мл воды очищенной, подщелоченной натрия гидроксидом до pH=8 по универсальной индикаторной бумаге. Профильтрованные извлечения объединяли и подкисляли

хлористоводородной кислотой до рН=6, после чего дважды экстрагировали 25 мл хлороформа в делительной воронке. Хлороформные извлечения объединяли и выпаривали до сухого остатка. Сухой остаток растворяли в спирте этиловом 96%. Проводили тонкослойную хроматографию на пластинке «Силуфол-UV 254».

Для исследования приготовили серию разведений стандартного образца дикамбы от PolyScience Corporation на спирте этиловом 96% из раствора исходной концентрации 0,5 г/мл объёмом 100 мл. Последующие концентрации получали разбавлением 50 мл раствора более высокой концентрации 50 мл этанола. Получена серия разведений: 0,0078125 г/мл, 0,015625 г/мл, 0,03125 г/мл, 0,0625 г/мл, 0,125 г/мл, 0,25 г/мл, 0,5 г/мл.

Статистическую обработку полученных значений проводили в программе Microsoft Excel 2010.

Результаты и их обсуждение. На территории РФ проблема загрязнения ЛРС остаточными количествами пестицидов остается недостаточно изученной.

Содержание пестицидов в ЛРС регламентируется общей фармакопейной статьей (ОФС) 1.5.3.0011 «Определение содержания остаточных пестицидов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах», входящей в Государственную Фармакопею РФ XV издания. Однако данная статья охватывает лишь ограниченный перечень гербицидов, в то время как рынок этих веществ постоянно расширяется.

Значительный интерес вызывает дикамба (3,6-дихлор-2-метоксибензойная кислота), которая используется в составе таких препаратов для борьбы с сорной растительностью, как Линтур и Деймос.

Многочисленные исследования указывают на потенциальную опасность дикамбы как вещества, вызывающего онкологические заболевания.

Методические рекомендации по определению дикамбы методом спектрофотометрии были предложены в 1971 году Государственной комиссией по химическим средствам борьбы с вредителями, болезнями растений и сорняками при МСХ СССР.

На первом этапе были записаны спектры растворов стандартного образца вещества и извлечения из ЛРС в диапазоне длин волн от 200 нм до 400 нм. В результате были получены графики, представленные на рисунке 1 и 2.

Максимум поглощения находился в области 283 ± 2 нм.

Была предпринята попытка построения градуировочного графика по полученным значениям (рис. 3).

Рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона для полученных значений. Поскольку использовать калибровочный график для количественного определения не представлялось возможным (низкое значение коэффициента корреляции), для расчета был использован метод расчета по стандарту: концентрация раствора составила – 0,135 мг/мл, а содержание дикамбы на 1,0 г сырья – 2,7 мг. Полученное значение во много

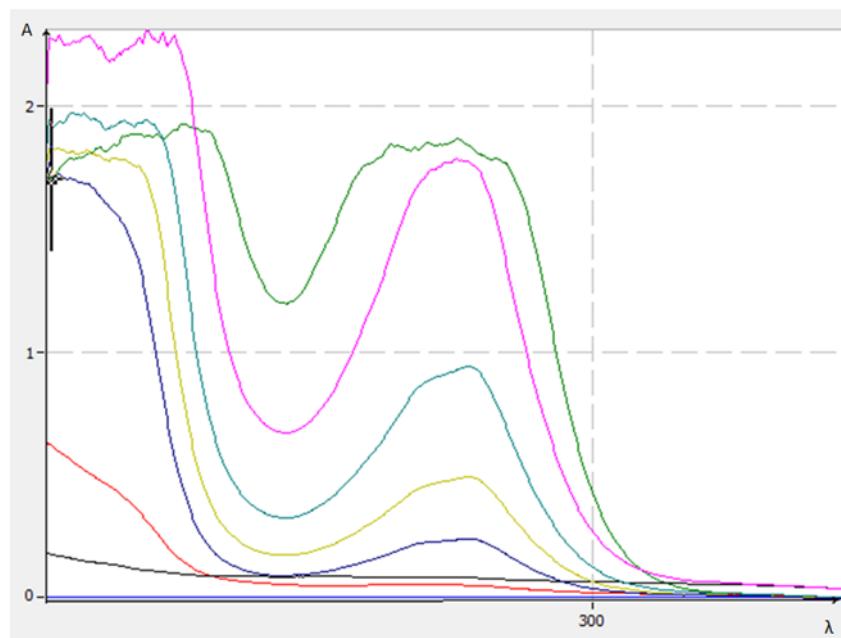


Рисунок 1. Спектры стандартных разведений дикамбы (3,6-дихлор-2-метоксибензойной кислоты).

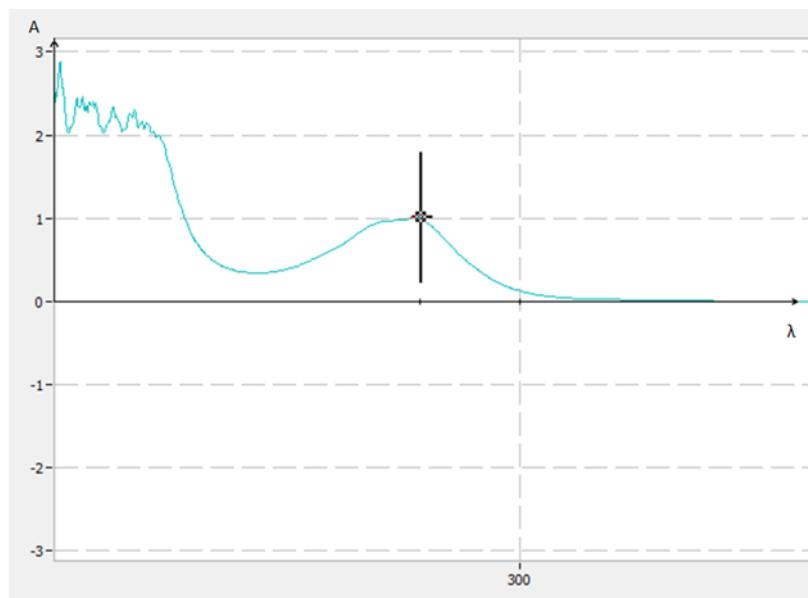


Рисунок 2. Спектр извлечения из ЛРС эхинацеи пурпурной.

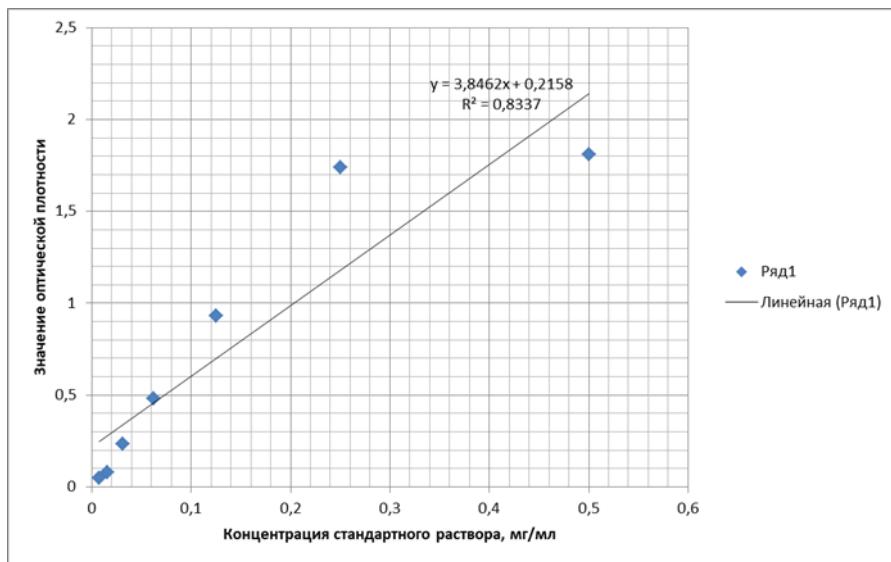


Рисунок 3. Градуировочный график СФМ методики определения дикамбы.

раз превышает рассчитанное согласно ОФС.1.5.3.0011 предельно допустимое содержание в 1,0 г ЛРС.

Вывод. Спектрофотометрическая методика, предложенная в 1971 году, не является пригодной для количественного определения дикамбы в лекарственном растительном сырье.

Сравнительный анализ показателей качества и методик анализа фармацевтической субстанции сульфацила натрия (сульфацетамида натрия) по фармакопеям разных стран мира

Барон А.В., Толкачева А.П.
Научный руководитель: к.фарм.н. Кинев М.Ю.
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,
Екатеринбург, Россия

Введение. Препараты, действующим веществом которых является сульфацетамид натрия, являются очень важными и широко используемыми в офтальмологии для лечения инфекционных заболеваний глаз, вызванных микроорганизмами, чувствительными к сульфацетамиду. В Государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации по состоянию на май 2025 года содержатся записи о 14 торговых наименованиях монопрепаратах глазных капель сульфацетамида натрия.

Цель. Провести сравнительный анализ показателей качества и методик анализа фармацевтической субстанции сульфацила натрия (сульфацетамида натрия), описанных в фармакопейных статьях отечественных фармакопей и фармакопей стран мира.

Материалы и методы. Фармакопейные статьи отечественных фармакопей, фармакопеи США, Европейской фармакопеи, фармакопеи Китая, Индии, Великобритании, Вьетнама.

Результаты и их обсуждение. Анализ фармакопейных статей отечественных фармакопей позволил сделать следующие выводы:

- содержание сульфацетамида натрия в субстанции согласно 14 и 15 фармакопеям должно быть в пределах 99,0-101,0%;
- во всех исследованных фармакопейных статьях регламентируется внешний вид и растворимость субстанции;
- во всех исследованных фармакопеях присутствует требуемое значение pH от 8,0 до 9,5 для водного раствора субстанции;
- в фармакопеях 14 и 15 описано несколько реакций подлинности для субстанции, в 11 фармакопее только одна;
- прозрачность и цветность раствора субстанции описываются во всех фармакопейных статьях;
- во всех статьях в качестве метода количественного определения описывается нитритометрия;
- в качестве примесей в фармакопеях 14 и 15 регламентируется только содержание родственных веществ, в 11 фармакопее информация отсутствует;
- главное требование к хранению субстанции «беречь от света»;
- только в 11 фармакопее указана категория вещества, разовая/суточная доза;
- лекарственные препараты указаны лишь в 11 фармакопее.

Анализ фармакопейных статей зарубежных фармакопей позволил сделать следующие выводы:

- содержание сульфацетамида натрия в субстанции согласно большинству фармакопей должно быть в пределах 99,0-101,0%;
- в большинстве исследованных фармакопей регламентируется внешний вид и растворимость субстанции;
- во всех исследованных фармакопейных статьях присутствует требуемое значение pH для водного раствора субстанции;
- лишь в фармакопее США описаны дополнительные реакции подлинности для субстанции, в остальных фармакопеях описаны одни и те же реакции;
- во всех фармакопеях регламентируется использование метода хроматографии для идентификации субстанции;
- в некоторых фармакопеях есть указания об отсутствии необходимости проведения одних реакций подлинности, если были проведены другие;
- прозрачность и цветность раствора субстанции описываются только в 3 фармакопейных статьях;

- в 5 статьях в качестве метода количественного определения описывается нитритометрия;
- зачастую в качестве примесей регламентируется только содержание родственных веществ;
- в 4 статьях совпадает метод определения примесей в субстанции;
- главным требованием к хранению субстанции можно назвать требование «беречь от света»;
- в 3 статьях указана категория вещества;
- лекарственные препараты указаны лишь в 2 фармакопейных статьях.

Выводы. Результаты этого анализа могут находить практическое применение для обнаружения наиболее эффективного метода анализа фармацевтической субстанции сульфацетамида натрия (сульфацетамида натрия).

Выявление антиметастатической активности ингибитора матриксной металлопротеиназы 2-го типа, соединения АЛ-828

Григорьевич О.С., Журиков Р.В.

Научный руководитель: д.б.н., профессор,
член-корреспондент РАН Гудашева Т.А.,
д.б.н. Коваленко Л.П.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и
фармацевтических технологий»,
Москва, Россия

Введение. Матриксная металлопротеиназа 2-го типа (ММП-2, желатиназа А) относится к семейству цинк-зависимых эндопептидаз, которая способна разрушать основные белковые компоненты внеклеточного матрикса. ММП-2 играет одну из основных ролей в процессе инвазии опухолевыми клетками. Изучение ингибиторов ММП-2 является одним из перспективных направлений для разработки на их основе препаратов для лечения онкологических заболеваний. Ранее в ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» в отделе химии было сконструировано и синтезировано соединение 1-(4-[4-хлорбензоил]амино]фенил}сульфонил-L-пролин, (лабораторный шифр АЛ-828), которое показало ингибиторную активность по отношению к ММП-2.

Цель. Изучение противоопухолевой и антиметастатической активности ингибитора матриксной металлопротеиназы 2-го типа, соединения АЛ-828.

Материалы и методы. Исследование проводили на экспериментальной модели эпидерmoidной карциномы лёгкого Lewis (LLC), полученной из банка клеточных культур ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Эксперимент осуществляли на мышах линии C57BL/6 (количество опухолевых клеток 5×10^6 клеток/мышь). Соединение АЛ-828 вводили внутрибрюшинно в дозах 10 мг/кг и 30 мг/кг с 1-го по 14-й день развития опухоли. В качестве препарата сравнения использовали препарат первой линии противоопухолевой терапии, гемцитабин («Биокад», Россия), который вводили внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг на 2-й день и 9-й день развития опухоли. Противоопухолевый эффект регистрировали на 7-, 9-, 15-е, а также на 21-е сутки развития опухоли. Индекс ингибиции метастазирования (ИИМ) регистрировали на 21-е сутки развития опухоли.

Результаты и их обсуждение. Курсовое введение соединения АЛ-828 в дозах 10 мг/кг или 30 мг/кг с 1-го по 14-й дни развития опухоли не вызвало достоверного торможения роста опухоли (ТРО). Двукратное введение противоопухолевого препарата гемцитабина в дозе 50 мг/кг (кумулятивная доза 100 мг/кг) привело к значимому ТРО на 7-, 9-, 15- и 21-е сутки. ТРО на всех этапах регистрации составило около 60%. У животных-опухоленосителей, которым вводили АЛ-828 в дозе 10 мг/кг, индекс ингибиции метастазирования (ИИМ) составил 48,3%, а в дозе 30 мг/кг ИИМ – 39,2%. У гемтацибина при двукратном введении дозы 50 мг/кг ИИМ был равен 75,8%.

Выводы. В данной работе было проведено исследование по выявлению противоопухолевой и антиметастатической активности ингибитора ММП-2, 1-($\{4$ -[4-хлорбензоил]амино] $\} \text{фенил}$)сульфонил-L-пролина, соединения АЛ-828.

При подкожной прививке мышам максимально разрешенного количества опухолевых клеток (5×10^6 клеток/мышь) неимуногенной эпидерmoidной карциномы легкого Lewis (LLC) на 7-е сутки после окончания введения АЛ-828 в дозах 10 мг/кг или 30 мг/кг или гемцитабина в суммарной дозе 100 мг/кг не достигнуто эффективного торможения роста опухоли, которое, согласно «Методическим рекомендациям по доклиническому изучению средств, обладающих способностью ингибировать процесс метастазирования и повышать эффективность цитостатической терапии злокачественных опухолей» (ред. Р.У. Хабриева) должно быть не менее 70 %.

При изучении антиметастатических свойств, согласно методическим рекомендациям, исследуемые соединения должны ингибировать процесс метастазирования на 35-75%. ИИМ при использовании практически максимально разрешенной дозы опухолевых клеток (5×10^6 клеток/мышь) на 7-е сутки после окончания введения соединения АЛ-828 в дозе 10 мг/кг или 30 мг/кг составил 48% и 39% соответственно. При двукратном введении гемцитабина в дозе 50 мг/кг ИИМ составил 76%.

Таким образом, соединение АЛ-828 в дозах 10 мг/кг и 30 мг/кг проявило антиметастатическую активность на модели эпидерmoidной карциномы лёгкого Lewis.

Современные подходы к изучению противоопухолевой активности *in silico*

Денисова С.В., Генералова А.Р.

Научные руководители: д.б.н., доцент Черных И.В., Куков Д.В.

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,

Рязань, Россия

Введение. Онкологические заболевания, являющиеся одной из самых распространенных причин смертей, а также развивающаяся резистентность опухолевых клеток к уже имеющимся препаратам формируют острую необходимость в исследованиях и создании новых лекарственных препаратов.

Исследования *in silico* позволяют определить отношение лиганда к белку-мишени на основе аффинитета и сходства структур, что позволяет сократить количество соединений для исследований *in vivo* и *in vitro*.

Цель. Исследование современных подходов к изучению противоопухолевой активности *in silico*.

Материалы и методы. Исследования *in silico* включают в себя несколько этапов: подготовка белка и лиганда, встраивание лиганда в активный центр белка-мишени, анализ и оценка интенсивности связывания, получение результатов.

Используемые программы на первом этапе: *Protein Data Bank* – библиотека беков, в которой на основе литературных данных выбираются мишени; *Chimera X* – программа для визуализации, определения активного центра и подготовки белка; *Open Babel* – программа для построения химической структуры соединений и кодировки в необходимый формат.

На втором этапе происходит состыковка на основе теорий специфичности Фишера и Кошленда. Существует несколько моделей стыковки: жесткий докинг, гибкий докинг, полугибкий и ансамблевый. Здесь необходимо проводить отбор проб с помощью специальных методов: алгоритма сопоставления – сравнения конформации лигандов и белка; метода инкрементального конструирования – постепенное воссоздание лиганда в активном центре; метода Монте-Карло – генерирования случайных размещений лиганда в белке и оценки аффинитета; генетических алгоритмов – отбор на основе мутаций структуры и дальнейшего естественного отбора.

На третьем этапе происходит подсчет очков с помощью математический функций, которые учитывают различные параметры связывания – методы силового поля (оценка несвязанных электростатических взаимодействий); эмпирические функции (оценка всех возможных типов связей); *knowledge-based* функции (анализ экспериментальных данных); консенсусная оценка (объединений нескольких алгоритмов).

Нами было проведено исследование в программах *BIOVIA* (программа для визуализации), *Chimera X*, *Webina* (программа для вебдокинга, основанная на *AutoDock Vina*), для анализа были взяты ранее полученные соединения:

4-[4-(гидроксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]бензол-1-сульфаниламид, 4-(4-формил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)бензол-1-сульфаниламид, [1-(3-хлорфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]метанол, 1-(3-хлорфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбальдегид. В качестве мишеней были выбраны: *EGFR* – трансмембранный receptor эпидермального фактора роста, *VEGF* – фактор роста эндотелия сосудов и *TNF* – фактор некроза опухоли альфа как наиболее часто встречающиеся в оценке противоопухолевой активности *in silico*.

Результаты и их обсуждение. Синтезированные соединения показали среднюю активность в ингибиции выбранных мишеней, было обнаружено, что 1,2,3-триазольное кольцо непосредственно участвует в образовании множественных водородных и Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий с аминокислотами активного центра, а также то, что замена гидроксильной группы на альдегидную приводит к уменьшению полярности и, как следствие, эффективности связывания.

Выводы. Были изучены основные концепции и программы для проведения исследований *in silico*, проведен молекулярный докинг полученных ранее соединений и доказана перспектива их использования в качестве самостоятельных фармакофоров или как интермедиатов для синтеза противоопухолевых препаратов.

Определение феруловой кислоты через индикаторные свойства её дериватов

Остапчук К.П.

Научный руководитель: старший преподаватель Жевлакова А.К.
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет),
Москва, Россия

Введение. Гидроксикоричные кислоты и флавоноиды составляют обширную группу вторичных метаболитов растений, связанных общим путем биогенеза. Установленная фармакологическая активность обуславливает необходимость их определения в лекарственном растительном сырье и препаратах на его основе. В настоящее время имеется достаточно работ, в которых представлены методики качественного и количественного анализа данных фенилпропаноидов посредством ВЭЖХ. Такой подход позволяет оценивать содержание отдельных гидроксикоричных кислот с одновременным отделением их от родственных структур. Однако более распространены методики их группового определения, в пересчете на стандартный образец, например, представленные в ГФ XV. Использование дериватов гидроксикоричных кислот – окрашенных продуктов азосочетания с установленными физико-химическими характеристиками – может являться

одним из возможных способов упрощения пробоподготовки и увеличения точности и чувствительности спектрофотометрического группового анализа гидроксикоричных кислот.

Цель. Исследование структур и индикаторных свойств дериватов феруловой кислоты, и определение возможности их использования для анализа.

Материалы и методы. Для проведения диазотирования анилина с его последующим азосочетанием с феруловой кислотой на ледяной бане смешали 32 мл 0,1 М HCl и 0,91 мл анилина, после охлаждения к полученному раствору по каплям добавили 6,4 мл предварительно охлажденного NaNO₂, приготовленного из навески 0,0856 г, после 15-минутной выдержки, полученный раствор добавили к 32 мл 0,1М раствора Na₂CO₃, содержащего 0,3881 г феруловой кислоты. Аналогично приготовили растворы двух других модельных смесей, содержащих 0,3870 г кверцетина, и 0,3851 г феруловой кислоты и 0,3867 г кверцетина, соответственно. Полученные растворы, после выдержки в один час отфильтрованы под вакуумом на воронке Бюхнера с колбой Бунзена, подкислены до pH 2 добавлением 0,6 мл 0,1М HCl, и использованы для спектрофотометрического анализа на спектрофотометре Cary 100 в видимой и УФ областях спектра.

Результаты и их обсуждение. Родственность структур приводит к одновременному извлечению всех фенилпропаноидов при любом способе экстракции из лекарственного растительного сырья, что обуславливает необходимость предварительного разделения компонентов извлечений, даже в ходе группового анализа. Окрашенные дериваты гидроксикоричных кислот известны давно и используются, например, для их качественного анализа методом ТСХ. В ходе работы выявлено, что продукты взаимодействия флавоноидов с диазокомпонентой образуются значительно медленнее, чем при взаимодействии с гидроксикоричными кислотами. Что может быть объяснено разными механизмами взаимодействия. Данное различие не дает существенных преимуществ при определении гидроксикоричных кислот в присутствии флавоноидов, так как производные и исходные соединения близки по спектральным характеристикам. Изучение структур продуктов взаимодействия гидроксикоричных кислот с солями диазония выявило возможность наличия у них индикаторных свойств, что было подтверждено экспериментально. В подкисленных до pH 2 растворах наблюдается полоса 530±5 нм, которая отсутствует в спектрах феруловой кислоты, кверцетина и подкисленных до pH 2 растворах продуктов азосоединения кверцетина с анилином. В спектрах модельной смеси феруловой кислоты и кверцетина после азосочетания с анилином и подкисления до pH 2 имеется два максимума: 380±5 нм и 530±5 нм, с выходом на базовую линию между ними. Появление полосы 530±5 нм и изменение окраски в кислой среде можно объяснить перераспределением электронной плотности в общей сопряжённой системе с образованием хинонной структуры.

Выводы. Разница в скорости образования дериватов с солями диазония и различия в индикаторных свойствах полученных производных могут быть

использованы для качественного и количественного анализа гидроксикоричных кислот в присутствии флавоноидов.

Композиция таксифолин-глицин: супрамолекулярный синтез, физико-химические свойства и цитотоксичность

*Панков Д.И., Терехов Р.П., Корочкина М.Д.,
Свотин А.А., Колесникова Д.Р.*

Научный руководитель: д.фарм.н., профессор Селиванова И.А.
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет),
Москва, Россия

Введение. Таксифолин (дигидрокверцетин) зарегистрирован в Российской Федерации в качестве фармацевтической субстанции (ФС 000388-270812). Обладает нейропротекторной, противоопухолевой, противовирусной, антибактериальной и прочей фармакологической активностью. Как и многие флавоноиды, таксифолин очень мало растворим в воде при комнатной температуре, что становится технологическим ограничением для дальнейшей разработки лекарственных средств на его основе. Специалистами по инженерии кристаллов предпринимаются попытки преодолеть данное ограничение путем получения монофазных композиций флавоноидов с различными коформерами, например, аминокислотами. Глицин и таксифолин способны блокировать звенья патологического процесса, приводящего к нейродегенеративным заболеваниям, таким как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и другие, поэтому следует ожидать фармакологического синергизма от компонентов разрабатываемой композиции таксифолин-глицин.

Цель. Разработать состав композиции, подобрать оптимальные способы ее получения, определить влияние состава композиции и способов получения на цитотоксичность.

Материалы и методы. Для получения композиции таксифолин-глицин использовали три классических метода инженерии кристаллов: кокристаллизация на границе раздела фаз вода (глицин)-этилацетат (таксифолин), лиофилизация водных растворов композиции на сублимационной сушкеBK-FD12P (Biobase) и механоактивация. Продукты супрамолекулярного синтеза были охарактеризованы физико-химическими методами: рентгеноструктурным анализом (XcaliburEos), рентгеновской порошковой дифрактометрией (ARL X'TRA), сканирующей электронной микроскопией (JSM-6380LA), дифференциальной сканирующей калориметрией (DSC 204 F1 Phoenix®), термогравиметрией (TG 209 F1 Libra®), инфракрасной спектроскопией (ФСМ-1201). Биологическая активность была оценена по цитотоксичности на клеточных линиях

карциномы кишечника человека (Caco-2), эмбриональной почки человека (HEK 293), эпителия пупочной вены человека (HUVEC), эмбриональных фибробластов мыши (3T3). Подсчет клеток осуществляли с помощью ССК-8 (Selleck Chemicals) и микропланшетного спектрофотометра Eon (BioTek).

Результаты и их обсуждение. Метод кокристаллизации на границе раздела фазвода–этилацетат не дал желаемого результата, поскольку выращенный нами кристалл, который подвергли рентгеноструктурному анализу, оказался глицином. Лиофилизат таксифолин-глицин обладает особой бороздчатой морфологией, в то время как поверхность исходных компонентов и их лиофилизатов гладкая. Кристалличность лиофилизата таксифолин-глицин выражена в меньшей степени. Температура плавления лиофилизата таксифолин-глицин также отличается от исходных компонентов. В образовании водородных связей супрамолекулярного гетеросинтона приняли участие гидроксильные группы таксифолина, так как на инфракрасном спектре лиофилизата таксифолин-глицин не наблюдается широкой полосы валентных колебаний связи О–Н. Добавление глицина не снижает противоопухолевую активность таксифолина в отношении клеток Caco-2, не снижает цитотоксичность на клетках 3T3, а на HEK 293 и HUVEC цитотоксичность композиции ниже. Лиофилизат таксифолин-глицин в связи с лучшей растворимостью проявляет цитотоксические свойства при меньшей концентрации по сравнению с физической смесью на всех исследуемых клеточных линиях.

Выводы. Методом лиофилизации водного раствора таксифолина-глицина был получена кокристаллическая монофазная система. Биологическая активность композиции, оцененная по цитотоксичности, выражена сильнее, чем у продукта, полученного методом механоактивации.

Определение тяжелых металлов и мышьяка в лиофилизате гидрокверцетин-глицин

Рахимов А.А., Панков Д.И.

Научный руководитель: д.фарм.н., профессор Селиванова И.А.
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет),
Москва, Россия

Введение. Дигидрокверцетин (ДКВ) и глицин демонстрируют способность подавлять ключевые этапы патологических процессов, лежащих в основе нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и др. На основании взаимодополняющих эффектов данных веществ можно прогнозировать синергетическое фармакологическое действие в составе разрабатываемой композиции. Однако во время процесса

производства в связи с использованием натурального сырья и металлического оборудования в фармацевтическую субстанцию могут попадать тяжелые металлы и мышьяк, которые могут сделать небезопасным его применение в качестве лекарственного средства.

Цель. Определить содержание тяжелых металлов и мышьяка в лиофилизате ДКВ-глицин.

Материалы и методы. ДКВ (2,0 г) растворяли при нагревании в 150 мл воды. Раствор замораживали в сосуде Дьюара (YDS-30-125, Haier Biomedicinal Technology Co., Ltd., Ченгду, Китай) с сухим льдом. Колбу подсоединяли к коллектору лиофильной сушилки (BK-FD12P, Jinan Biobase Medical Co, Ltd., Шандонг, Китай), температура в зоне образцов поддерживалась около -40°C, на конденсаторе – -80°C. Разрежение, создаваемое вакуумным насосом 2XZ-2, составляло 25 Па. Цикл сушки останавливали после полной сублимации растворителя.

Точную навеску лиофилизатов минерализовали в микроволновой системе разложения (EthosEasy) смесью 3 мл пероксида водорода и 7 мл азотной кислоты. Для снижения давления внутри сосуда для минерализации его охлаждали в системе микроволновой пробоподготовки в закрытом состоянии до 40°C. Далее с помощью атомно-эмиссионного спектрометра с индуктивно-связанной плазмой iCAP 7400 DUO (Thermo Scientific) анализировали мышьяк, кадмий, свинец и никель в двух параллелях. Для анализа проб использовали следующие спектральные линии: мышьяк – 189,042 нм, кадмий – 228,802 нм, свинец – 220,353 нм, никель – 231,604 нм.

Для гидридной установки готовили два раствора – 5,0 моль/л соляной кислоты объёмом 200 мл и 0,3% раствор боргидрида натрия в 0,5% гидроксида натрия объёмом 250 мл. С помощью атомно-абсорбционного спектрометра Spectr AA-240 FS с ртутно-гидридной приставкой VGA-77 (Agilent) производили анализ ртути на спектральной линии 253,7 нм.

Результаты и их обсуждение. Полученные концентрации тяжелых металлов и мышьяка не превышают предельно-допустимые значения (табл. 1).

Таблица 1

Элемент	Полученное значение, мг/кг	Предельно-допустимое содержание, мг/кг
Pb	0,7039±0,0198	6,0
As	Менее 0,025	0,5
Cd	Менее 0,025	1,0
Hg	0,0264±0,0026	0,1

Выводы. Результаты анализа по определению содержания тяжелых металлов и мышьяка соответствуют требованиям Государственной Фармакопеи XV издания (ОФС.1.5.3.0009) и фармакопеи ЕврАзЭС (2.1.4.21). Данный метод фазовой модификации безопасен для получения лекарственных средств.

Многофакторный подход к синтезу и оценке практического выхода производного 3,4-дигидропириимидинтиона как активной фармацевтической субстанции

Савельев А.Ф.

Научный руководитель: д.х.н., ассоциированный профессор
школы фармации Хрусталев Д.П.
НАО «Карагандинский медицинский университет»,
Караганда, Казахстан

Введение. 3,4-дигидропириимидинтионы представляют собой важный класс органических соединений, демонстрирующий широкий спектр биологической активности, включая антибактериальные, противовоспалительные и противоопухолевые свойства. Несмотря на известность реакции Биджинелли как классического метода их получения, остаётся актуальной задача повышения выхода целевого продукта, воспроизводимости процесса и энергетической эффективности. Использование микроволновой активации и математических методов оптимизации, таких как ортогонально-композиционное планирование (ОЦКП), позволяет значительно сократить время реакции, снизить количество побочных продуктов и повысить селективность процесса.

Цель. Разработка и оптимизация метода синтеза 5-(этоксиметил)-6-метил-4-фенил-3,4-дигидропириимидин-2(1Н)-тиона путём применения шестифакторного ортогонально-композиционного планирования с целью повышения выхода продукта и установления количественных зависимостей между технологическими параметрами и результатом реакции.

Материалы и методы. В качестве исходных соединений использовали бензальдегид, этилацетоатет и тиомочевину аналитической степени чистоты ($\geq 99\%$, Sigma-Aldrich). Синтез проводили в микроволновом реакторе (2,45 ГГц) с регулируемой мощностью от 360 до 720 Вт при варьируемом времени реакции от 1 до 3 мин. Катализатор — толуолсульфокислота, введённая в количествах 0,1–0,285 г. Варьирование шести факторов (X_1 – X_6) проводилось на трёх уровнях согласно ОЦКП, что позволило сократить объём экспериментов с 729 до 68. Контроль реакции осуществляли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинах Silufol UV-254 и методом расчета площади пятен с использованием аппроксимации по теореме Пика. Расчёт выхода производили на основе модели наименьших квадратов. Математическая обработка включала построение полиномиальной регрессионной модели второго порядка с учётом взаимодействий и квадратичных эффектов. Адекватность модели проверялась по критериям R^2 , MSE и F-тесту.

Результаты и обсуждение. Построенная модель описывает зависимость выхода от всех шести факторов и включает взаимодействия X_iX_j , а также квадратичные члены X_i^2 . Наиболее значимые переменные — мощность

микроволнового излучения (X_1), количество тиомочевины (X_4) и бензальдегида (X_5). Оптимальные условия синтеза составили: $X_1 = 616$ Вт, $X_2 = 2,154$ мин, $X_3 = 3,852$ г (этилацетоацетат), $X_4 = 3,205$ г (тиомочевина), $X_5 = 3,471$ г (бензальдегид), $X_6 = 0,175$ г (катализатор). При этих условиях достигнут выход целевого продукта 76,93%. Для сравнения: при классических условиях синтеза выход составлял 57,38%, а при двухфакторной оптимизации — 62,38%, что свидетельствует о приросте эффективности на 19,55% (абсолютно) и 34,07% (относительно). Коэффициент детерминации модели составил $R^2 = 0,87$, среднеквадратическая ошибка (MSE) — 5,1, $p < 0,001$ (по F-критерию), что указывает на высокую степень согласия модели с экспериментальными данными и возможность её использования для прогнозирования выхода продукта в аналогичных условиях.

Выводы. Впервые предложен и реализован подход к оптимизации условий синтеза 5-(этоксиметил)-6-метил-4-фенил-3,4-дигидропиримидин-2(1Н)-тиона на основе ортогонально-композиционного планирования с шестью варьируемыми факторами. Проведённая оптимизация синтеза 5-(этоксиметил)-6-метил-4-фенил-3,4-дигидропиримидин-2(1Н)-тиона методом ортогонально-композиционного планирования позволила установить количественные зависимости между технологическими параметрами и выходом целевого продукта. При варьировании шести факторов (мощность микроволнового облучения, время реакции, массы реагентов и катализатора) была построена регрессионная модель второго порядка с коэффициентом детерминации $R^2 = 0,87$, среднеквадратичной ошибкой 5,1 и статистической значимостью $p < 0,001$. Оптимальные параметры процесса — мощность 616 Вт, время 2,154 мин, массы: этилацетоацетат — 3,852 г, тиомочевина — 3,205 г, бензальдегид — 3,471 г, катализатор — 0,175 г — обеспечили выход 76,93%, что на 34,07% выше по сравнению с классическим подходом. Модель показала высокую предсказательную способность и может быть использована для масштабирования процесса, а также адаптации к синтезу других аналогов 3,4-дигидропиримидинтионов с целью повышения эффективности и воспроизводимости в лабораторно-производственных условиях.

Изменение физиологических параметров у крыс под действием полисахарида календулы лекарственной в условиях плавательного стресса

Синельникова Е.С., Сапунова Д.А.

Научные руководители: ассистент Ванина Д.С.,

д.б.н., доцент Сычев И.А.

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,

Рязань, Россия

Введение. Широкое распространение различных разновидностей стресса обуславливает поиск новых, эффективных и быстрых методов защиты от него и его последствий. Возможности оптимизации способов повышения резистентности организма к неблагоприятным воздействиям различной природы во многом зависят от понимания механизма процесса адаптации. Поиск адаптогенных факторов – одна из наиболее важных проблем патологической физиологии и фармакологии.

Календула лекарственная (*Calendula officinalis*) – это однолетнее травянистое растение семейства астровых. Цветет все лето. Цветки золотисто-желтые или оранжевые. Плод – согнутая семянка.

Экстракты, настойки и отвары цветков календулы используются в официальной и народной медицине как противовоспалительное, ранозаживляющее, желчегонное и стимулирующее средство.

Растительные полисахариды активируют процессы гемopoэза, повышая количество эритробластических островков в костном мозге и увеличивают численность эритроцитов и гемоглобина в периферической крови, повышают активность ферментных систем. Полисахарид цветков способен стимулировать эритропоэз как у здоровых животных, так и у крыс с железодефицитной анемией.

Материалы и методы. Объект исследования – крысы-самцы линии Wistar, массой 200-250 г, содержащиеся в стандартных условиях вивария.

Полисахарид выделяли из воздушно-сухого аптечного сырья цветков календулы и идентифицировали общепринятыми методами.

В контрольных и опытных группах использовали методику «принудительного плавания» крыс до полного утомления. Плавательная нагрузка проводилась с утяжеляющим грузом (0,1 массы тела) однократно во II-й и IV-й группах и ежедневно в течение 7 дней в III-й и V-й группах. В опытных, IV-й и V-й группах по окончании каждой плавательной нагрузки внутрибрюшинно вводился раствор полисахарида в дозе 0,1 г/кг массы тела.

У всех крыс для анализа брали периферическую кровь и бедренную мышцу. На гемоанализаторе определяли клеточный состав крови, активность каталазы определяли титрометрическим методом, а активность сукцинатдегидрогеназы определяли по методу, основанному на восстановлении феррицианида калия изменению окраски раствора определяемой на фотоэлектроколориметре.

Результаты и их обсуждение. Фермент сукцинатдегидрогеназа заметно снижал свою активность в контрольных группах по сравнению с соответствующими показателями у интактных животных: во II-й группе на 4,5%, а в III-й – на 14,9%. В опытных группах под действием полисахарида соответствующие показатели превышали контрольные: в IV-й группе на 10,2%, а V-й – на 45,9%.

Динамика изменения показателей активности каталазы в контрольных группах показывала тенденцию к уменьшению значений по сравнению с показателями в группе интактных крыс. В опытных группах введение полисахарида повышало активность каталазы по сравнению с контрольными показателями на 58,6% в IV-й группе и на 80,0% - в V-й.

Увеличение количества эритроцитов на 104,3% в V-й группе по сравнению с контрольными значениями было достоверным. Повышение среднего объема эритроцитов на 4,7% и снижение количества гемоглобина на 23,1% в V-й экспериментальной группе также было достоверным по сравнению с контролем.

Выводы. Полисахарид соцветий календулы оказывает выраженное стимулирующее воздействие на адаптивные реакции при стрессе, активируя компоненты антиоксидантной системы (каталаза) и тканевого дыхания (сукцинатдегидрогеназа), а также нормализуя показатели гемограммы. Наиболее выраженные адаптогенные эффекты достигаются при хроническом стрессе путем ежедневного интраперитонеального введения полисахарида; однократное его введение при остром стрессе демонстрирует феномен «запаздывания» клеточных адаптаций относительно биохимических.

Острая токсичность сухого экстракта, содержащего сумму гликоалкалоидов

Софронова А.И., Смирнова Е.А., Сульженко Е.С.

Научные руководители: Богомолов Н.Г., Острикова Т.О.,
д.б.н., доцент Черных И.В.

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
Рязань, Россия

Введение. Гликоалкалоиды (ГА) (α -соланинина-чаконина) картофеля клубненосного (*Solanum tuberosum*, f. *Solanaceae*) обладают противоопухолевой активностью, подтверждение *in vivo* которой требует оценки острой токсичности.

Цель. Оценить острую токсичность сухого ГА-содержащего экстракта при внутрижелудочном (в/ж) и внутрибрюшинном (в/б) путях введений.

Материалы и методы. Исследование проводилось на половозрелых мышах-самцах стока ICR (CD-1) массой 14-16 г при однократном внутрибрюшинном и внутрижелудочном путях введения ГА-содержащего экстракта.

Суспензию экстракта в 1% растворе крахмала вводили мышам в/ж (100, 200, 500, 750, 1000, 1250, 1500 мг/кг) и в/б (10, 20, 40, 50, 60, 80, 100, 200 мг/кг и 100, 200, 500, 750, 1000, 1250, 1500 мг/кг). В качестве контрольной группы животным вводили 1% водный раствор крахмала. Наблюдение после введения экстракта продолжалось 14 дней: фиксировали массу тела, поведенческие реакции, летальность. Проводили некропсию (тонкий кишечник, печень, почки, легкие, мозг, желудок), измеряли массу внутренних органов, оценивали макро- и микроскопические изменения.

Статистический анализ выполнялся в программе Graph Pad Prism 10.0.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что после в/б введения ГА-содержащего экстракта гибель животных наступала через 1-7 часов, LD₅₀ составила 36,01 [16,54-55,48] мг/кг. Масса тела по окончании эксперимента не отличалась от контроля. При наблюдении за животными фиксировались диарея, седация, слабость и паралич конечностей, патологические изменения дыхания, односторонний птоз, снижение сердечной активности. Макрокартина внутренних органов и их масса в % от массы тела животных не отличались от группы контроля. При оценке микрокартины отмечались признаки острой сердечной недостаточности (венозное и капиллярное полнокровие органов).

После в/ж введения ГА-содержащего экстракта мыши погибали через 9-96 часов, LD₅₀ составила 426,80 [296,42–557,18] мг/кг. При наблюдении за животными прослеживались аналогичные, но менее выраженные симптомы отравления. Макрокартина внутренних органов не отличалась от группы сравнения. При микроскопическом исследовании также обнаруживались признаки сердечной недостаточности.

Выводы. В ходе исследования проведена оценка острой токсичности ГА-содержащего экстракта при в/б и в/ж путях введения. Согласно полученным данным, экстракт относится к умеренно токсичным веществам по классификации Hodge и Sternier.

Валидация испытания на подлинность на основе фрактальной геометрии для фазовых модификаций дигидрокверцетина

Кривошеева Е.А.

Научный руководитель: к.фарм.н., доцент Терехов Р.П.
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский университет), Москва, Россия

Введение. Дигидрокверцетин (ДКВ) – флавоноид, обладающий капилляропротекторными и антиоксидантными свойствами. Фазовая модификация ДКВ способствует увеличению его растворимости в воде при комнатной температуре и, как следствие, биодоступности изготавливаемых препаратов. На данный момент референтным методом испытания на подлинность для полиморфных модификаций ДКВ является рентгеновская порошковая дифрактометрия (РПД). Альтернативным подходом может стать фрактальный анализ, который основан на определении морфологической характеристики субстанции – фрактальной размерности (F_d) – при помощи компьютерного зрения. Ранее подтверждена возможность применения F_d для контроля качества лиофилизированного ДКВ.

Цель. Валидировать методику фрактального анализа лиофилизатов ДКВ как испытание на подлинность в сравнении с РПД.

Материалы и методы. К 100 мг ДКВ (>97%, ООО «Таксифолия») добавляли 5 мл воды очищенной и разбавляли до 5%. Полученный раствор замораживали при –78°C и лиофилизировали на BK-FD12P (BIOBASE) при –56°C и 1 кПа. Изготавливали 2 серии лиофилизатов.

Дифракционные данные получали на ARL X'TRA (Thermo Electron Corporation). Лиофилизованный ДКВ, а также исходный и полученный методом распылительной сушки последовательно помещали в пластиковый держатель для образцов. Анализ осуществлялся при $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$, 25 мА, 45 кВ и 295 К.

Для осуществления фрактального анализа объекты микроскопировали на Микромед 3 (ООО «Наблюдательные приборы») при увеличении 40×, 100× и 400×. Получали по 5 изображений размером 600 × 800 px для каждого образца и увеличения. Фотографии преобразили в оттенки серого. F_d измеряли в Gwyddion (2.67, Czech Metrology Institute). Статистическую обработку данных проводили в результате расчёта среднего, доверительного интервала ($\alpha=0,05$) и двухфакторного ANOVA ($\alpha=0,05$).

Результаты и их обсуждение. Дифрактограмма исходного образца ДКВ характеризуется множеством пиков при следующих значениях 2 (7,16, 7,72, 14,28, 15,04, 15,48, 17,64, 20,96, 24,88, 25,60, 26,28, 27,40, 31,68, 34,56, 37,88, 39,32 и 46,28°. F_d для исходного образца ДКВ равна $2,289 \pm 0,008$.

Результаты РПД лиофилизированной формы ДКВ в целом схожи с дифрактограммой исходного образца по положению основных пиков, однако присутствуют некоторые отличия. Наблюдаются дополнительные

пики с низкой интенсивностью при 2θ : 9,24, 10,76, 11,64, 33,88, 42,52 и 44,68°. В области 2θ от 23° до 28° интенсивность пиков снижена по сравнению с дифрактограммой лиофилизата, а в диапазоне от 14,32° до 15,12° зарегистрирован интенсивный пик, превышающий 4000. Значение Fd при увеличении 40× для лиофилизата серии 2 составило $2,279 \pm 0,025$.

Рентгеновская порошковая дифракция аморфного ДКВ имеет вид аморфного гало с единственным максимумом при 25°. Соответствующее значение Fd равно $2,314 \pm 0,034$.

Влияние образцов лиофилизата ДКВ и аморфного ДКВ на Fd серии 1 ($p = 0,000586$) и серии 2 ($p = 0,0000488$) доказывает способность фрактального анализа идентифицировать фазовую модификацию изучаемого флаванонола. Отсутствие статистической значимости разницы между лиофилизированной формой и исходным образцом ДКВ в первом ($p = 0,228$) и во втором ($p = 0,979$) случаях свидетельствует о недостаточной мощности методики для идентификации различных кристаллических форм флавоноида. Однако данный результат сравним с РПД, поскольку спектры лиофилизированного ДКВ и исходного образца ДКВ имеют схожий профиль. Сопоставимость данных двухфакторного ANOVA для Fd лиофилизата и аморфного ДКВ с соответствующими рентгеновскими порошковыми дифракциями говорит о валидности методики на основе фрактального анализа для испытания на подлинность полиморфных модификаций ДКВ.

Выводы. Осуществлена валидация методики испытания на подлинность фазовых модификаций ДКВ на основе фрактального анализа. Способность идентифицировать полиморфы флавоноида у предложенного метода сопоставима с РПД. В дальнейшем планируется применимость фрактального анализа для идентификации полиморфных модификаций других биологически активных веществ.

HRMS-анализ антиоксидантной активности наингенина: поиск и расшифровка интермедиатов и продуктов окисления

Оличева В.В., Гоман В.Ф.

Научный руководитель: к.фарм.н., доцент Ильясов И.Р.
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет), Москва, Россия

Введение. Избыточное накопление реактивных форм кислорода запускает каскад патологических процессов, лежащих в основе широкого спектра заболеваний. В условиях, когда эндогенные антиоксидантные системы организма не способны компенсировать прооксидантную нагрузку, экзогенные антиоксидантные соединения становятся важным инструментом

фармакотерапии за счет способности защищать клеточные структуры от окислительной деградации.

Несмотря на потенциал, многие антиоксиданты характеризуются ограниченной биодоступностью или недостаточной селективностью действия, что требует поиска новых эффективных соединений. В этом контексте особый научный интерес представляют природные флавоноиды, сочетающие минимальную токсичность и полифункциональность биологического действия, которая обеспечивает возможность создания препаратов с мультитаргетным эффектом.

Нарингенин, природный флавоноид, демонстрирует нестандартную кинетику антиоксидантного действия. Начальная фаза характеризуется слабым ингибированием свободных радикалов, однако последующая активация мощного антиоксидантного эффекта позволяет предположить образование *in situ* более активных метаболитов. Это позволяет рассматривать нарингенин как "антиоксидантное депо", открывая новые перспективы для разработки пролонгированных лекарственных форм и профилактических комплексов.

Цель. Изучение химических оснований антиоксидантной активности нарингенина методом ВЭЖХ-МС

Материалы и методы. Антиоксидантные свойства нарингенина изучали АБТС^{•+}/ПК методом в кинетической модификации. Данный подход основан на взаимодействии постепенно образующихся *in situ* свободных радикалов АБТС^{•+} с антиоксидантом. Пока антиоксидант присутствует в системе, радикалы АБТС^{•+} эффективно нейтрализуются, и оптическая плотность раствора остается стабильной. После истощения антиоксидантной емкости начинается накопление АБТС^{•+}.

Протокол эксперимента включал в себя приготовление реакционной смеси (3.36 мл), состоящей из раствора аммония бикарбоната в качестве среды (2.6 мл), 60 мкл нарингенина (220 мкМ) и 0.7 мл АБТС (1.21 мМ). Реакция инициировалась добавлением 0.7 мл персульфата калия (1.21 мМ) и встряхиванием в течение 15 сек.

Кинетику реакции мониторили двумя методами: спектрофотометрически на Varian Cary 100 (США) при 739±1 нм и масс-спектрометрически с помощью системы ВЭЖХ-МСВР Dionex Ultimate 3000 RSLC с масс-анализатором Orbitrap Fusion Lumos, Thermo Scientific (США) (параметры системы отражены в таблице 1). Обработка данных производилась мануально с использованием пакета программ XCalibur 4.2 и автоматически с помощью алгоритма «Воронка Данных» запатентованной программы ЭВМ «Focus».

Таблица 1

Условия ВЭЖХ-МСВР анализа

Условия хроматографирования		Условия масс-спектрометрического детектирования	
Параметр	Характеристика	Параметр	Характеристика
Колонка	Thermo Scientific Acclaim TM 120 C18 (250 мм × 2.1 мм, 3 мкм)	Тип ионизации	Электроспрей (ESI)
Температура колонки	24±1°C	Режим ионизации	Отрицательный
Подвижная фаза	Растворитель А: 0.1% муравьиной кислоты в воде Растворитель В: ацетонитрил	Напряжение распыления	2.5 кВ
Скорость потока	0.280 мл/мин	Температура ион-трансферной трубки	325°C
Градиент элюирования:	0–2 мин: 5% В (изократический режим) 2–15 мин: линейное увеличение до 95% В 15–20 мин: 95% В (изократический режим) 20.1 мин: резкое снижение до 5% В 20.1–28 мин: реэквалибрация колонки (5% В)	Температура испарителя	350°C
Время анализа	28 мин	Диапазон сканирования	100–1000 <i>m/z</i>
Объем вводимой пробы	10 мкл (автоматический забор каждые 30 мин)	Разрешение	60,000

Результаты и их обсуждение. Результаты спектрофотометрического мониторинга подтвердили трехстадийный характер подавления генерации АБТС^{•+}. В первую стадию поглощение радикал-катионов происходит менее выраженно, к 7,5±0,6 минуте оптическая плотность достигает максимума на уровне 0,106±0,007, и далее наступает вторая стадия — плато, которая заканчивается постепенным падением оптической плотности до нуля. Такой характер подавления генерирования радикал-катионов *in situ* позволяет

предположить появление в смеси более сильного антиоксиданта, после накопления которого наблюдается стабильное подавление роста оптической плотности раствора. Мониторинг процессов, происходящих в реакционной смеси, проводился ВЭЖХ-МСВР, позволяющей на основе массы иона, точно измеренной до 4 знака после запятой, назвать его брутто-формулу. В ходе мануальной обработки было обнаружено несколько пиков — реагентов, интермедиатов и продуктов реакции. Пики реагентов реакции, а именно АБТС (8,53 мин; 255,9982 m/z) и наингенина (12,60 мин; 271,0612 m/z) наблюдались с самого начала мониторинга и их интенсивность падала по ходу анализа. На 30-й минуте наблюдается появление пиков интермедиатов (9,91 и 10,18 минуты; 391,0244 m/z и 391,0245 m/z соответственно), которые достигают максимума интенсивности к 180-й минуте эксперимента. Тот факт, что пики содержат идентичные m/z , однако разрешились в разное время, наталкивает на мысль, что образованные интермедиаты представляют собой изомерные соединения. На 60-й минуте наблюдается появление пиков продуктов реакции, которые набирают интенсивность до конца эксперимента (7,78 мин и 9,38 мин; 407,0191 m/z и 525,5202 m/z , соответственно). Обнаруженные ионы исследовали подробнее масс-спектрометрически в tandemном исполнении. Картина фрагментации и характер изотопного хвоста позволили предположить, что данные интермедиаты накапливаются в ходе непосредственной реакции между АБТС⁺ и молекулой наингенина. Дальнейшая расшифровка изученных ионов привела нас к мысли, что из наингенина в ходе свободно-радикального окисления образуется флавоноид с пирокатехиновой структурой в кольце В. Сравнение спектрофотометрических паттернов и трека иона 303,0510 m/z в масс-спектрометрическом мониторинге указывает на возможный вклад этой структуры в подавление генерации радикал-катионов. Наблюдается продукт более глубокой реакции наингенина с АБТС⁺, который по всей видимости обладает окраской.

Такого количества ионов для нас показалось недостаточным и поэтому нами был разработан подход для поиска значимых ионов в масс-спектрометрических данных для более детальной проработки схемы окисления. Мы отобрали 54 ионных трека, которые проявляют 3 основных динамических паттерна — падение, рост и подкова (реагент, продукт и инетрмедиат). Данные ионные массы планируется изучить также с помощью фрагментационного анализа. Таким образом, автоматизированный анализ с использованием «Воронки Данных» из 188 тыс. выделил 54 значимых иона, проявляющих 3 динамических паттерна, которые стоят дальнейшего изучения для подробного профилирования химических основ проявления антиоксидантной активности наингенином.

Выводы. На основании мануального анализа хроматограмм мы предполагаем следующие пути окисления наингенина *in vitro* в модели АБТС⁺/ПК: Окисление наингенина с образованием пирокатехиновой структуры в кольце В с последующим подавлением генерации радикал

катионов АБТС⁺ и образованием продуктов соединения. Также мы предполагаем возможным на первой стадии образование продукта соединения нативного нарингенина с АБТС⁺, который превращается в окрашенный продукт в ходе более глубокого окисления. Схема превращений представлена на рисунке 1. Автоматизированный анализ с использованием «Воронки Данных» из 188 тыс. выделил 54 значимых иона, проявляющих 3 динамических паттерна, которые стоят дальнейшего изучения для подробного профилирования химических основ проявления антиоксидантной активности нарингенином.

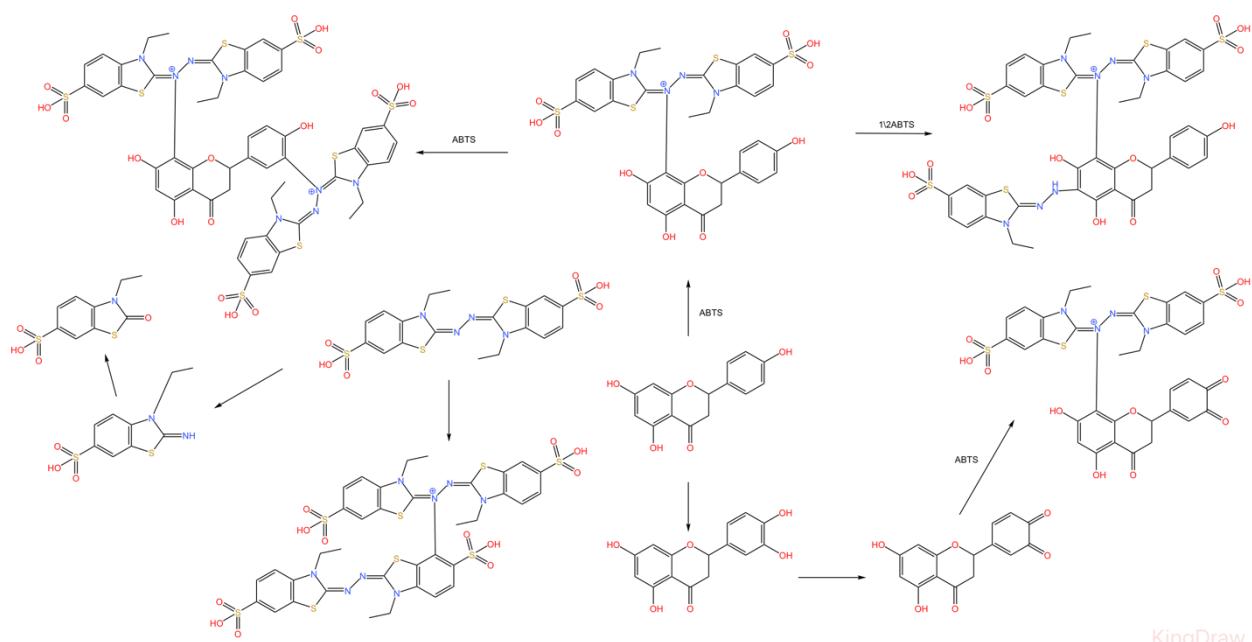


Рисунок 1. Схема окислительных превращений нарингенина в системе АБТС/ПК.